

BOCEPREVIR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT REPORT

AUTHORS' AFFILIATIONS

**Giuseppe La Torre, De Giusti Maria, Semyonov Leda, Unim Brigid, Guglielmo Giraldi, Rossella Melcarne,
Alice Mannocci, Rosella Saulle, Vittoria Colamesta, Paolo Ursillo, Paolo Villari**
Per Sapienza Università di Roma, Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive

Rossana Cecchi

Per Sapienza Università di Roma, Sezione di medicina legale, Dipartimento di Scienze Anatomiche,
Istologiche, Medico-Legali e dell'Apparato Locomotore

Luca Miele

Per Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, Istituto di Medicina Interna e UOC Medicina Interna,
Gastroenterologia ed Epatologia, Complesso Integrato Columbus

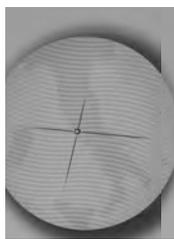
Marco Biolato

Per Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, Istituto di Medicina Interna

Si ringraziano i componenti dell'Advisory Board, Prof. Antonio Grieco, Prof. Lorenzo Mantovani e Prof. Gloria Taliani,
per i loro commenti e suggerimenti forniti in occasione della presentazione dei risultati preliminari del report

INFC-1090585-0000-VIC-TR-07/2015
MSD (Italia) s.r.l.
www.msd-italia.it www.contattamsd.it info@contattamsd.it
www.univadis.it
Servizio scientifico offerto da MSD (Italia) s.r.l.

Omaggio



Indice

INTRODUZIONE

INTRODUZIONE E METODOLOGIA DEL REPORT HTA SU BOCEPREVIR

Giuseppe La Torre 1

1. CAPITOLO 1

EPIDEMIOLOGIA DELLE INFEZIONI E DELLE MALATTIE DAL VIRUS DELL'EPATITE C

De Giusti Maria, Miele Luca, Semyonov Leda, Unim Brigid, La Torre Giuseppe 3

2. CAPITOLO 2

ATTUALI DISPONIBILITÀ DI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'EPATITE CRONICA DA HCV

Luca Miele, Leda Semyonov, Guglielmo Giraldi, Rossella Melcarne, Marco Biolato, Giuseppe La Torre 19

3. CAPITOLO 3

ANALISI DI COST OF ILLNESS DELL'EPATITE CRONICA DA HCV

Alice Mannocci, Rosella Saulle, Vittoria Colamesta, Giuseppe La Torre 31

4. CAPITOLO 4

BIOTECNOLOGIA, EFFICACIA, SICUREZZA E TOSSICITÀ DEL BOCEPREVIR NEL TRATTAMENTO DELL'EPATITE CRONICA DA HCV

Luca Miele, Giuseppe La Torre 42

5. CAPITOLO 5

ANALISI ECONOMICA DELL'INTRODUZIONE DI BOCEPREVIR NEL TRATTAMENTO DELL'EPATITE CRONICA DA HCV

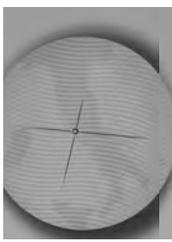
Alice Mannocci, Paolo Ursillo, Giuseppe La Torre 73

6. CAPITOLO 6

VALUTAZIONE DEGLI ASPETTI DI PROGRAMMAZIONE E ORGANIZZAZIONE SANITARIA IMPLICATI NELL'INTRODUZIONE DI BOCEPREVIR PER IL TRATTAMENTO DELLE EPATITI CRONICHE DA HCV, IVI COMPRESI I PERCORSI ASSISTENZIALI

Paolo Villari, Luca Miele, Marco Biolato, Paolo Ursillo, Vittoria Colamesta, Giuseppe La Torre 100

7. **CAPITOLO 7**
ANALISI ETICA NELL'AMBITO DELL'HTA CIRCA L'USO DEL BOCEPEVIR NEL TRATTAMENTO DELL'EPATITE C
Rossana Cecchi, Rosella Saulle, Giuseppe La Torre 114
8. **CAPITOLO 8**
ELEMENTI CHIAVE PER IL PROCESSO DECISIONALE - HTA BOCEPREVIR
Giuseppe La Torre, Luca Miele..... 125



Introduzione e metodologia del report HTA su Boceprevir

Giuseppe La Torre

Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive
Sapienza Università di Roma

INTRODUZIONE

L'Health Technology Assessment (HTA) è diventato, a livello nazionale ed internazionale, uno strumento utile non solo per valutare aspetti epidemiologici, di efficacia e di valutazione economica di una tecnologia in ambito sanitario, ma di fornire una visione a 360° su aspetti che spesso sono sottovalutati, quali quello organizzativo, legale ed etico.

L'approccio dell'HTA che verrà descritto in questo report potrà risultare di grande impatto non solo dal punto di vista del trattamento dell'epatite cronica da HCV, ma anche in una prospettiva più allargata di Sanità Pubblica.

Fra le persone che si infettano con l'HCV, il 70-80% sviluppa un'epatite cronica, che può progredire in cirrosi e tumore del fegato. In diversi pazienti, l'infezione può essere eradicata con un trattamento di una certa durata. Gli inibitori della proteasi, fra cui boceprevir, rappresentano la prima azione diretta nei confronti del virus C dell'Epatite, ma attualmente una piena valutazione di queste tecnologie non è ancora disponibile.

I principi e i metodi dell'HTA sono già ampiamente diffusi e applicati in campo internazionale e nazionale in diversi settori, compresi quello della valutazione di farmaci, vaccini, procedura chirurgiche, protocolli diagnostici ed organizzativi.

L'aspetto innovativo dell'approccio di HTA è rappresentato dall'utilizzo di metodi e competenze multidisciplinari e multiprofessionali, come riportato nei principi della Carta di Trento.

OBIETTIVO

L'obiettivo del progetto è sviluppare un report di Health Technology Assessment (HTA)

del boceprevir, un inibitore di proteasi, con l'obiettivo di:

- valutare da un punto di vista clinico, economico, organizzativo ed etico - sociale l'impatto dell'utilizzo per la terapia dell'epatite cronica sostenuta da virus C;
- discutere le modalità di offerta e di rimborso del farmaco a livello nazionale.

CONTENUTI DEL REPORT

Il rapporto di HTA è costituito dai seguenti capitoli:

- Epidemiologia delle infezioni e delle malattie dal virus C dell'epatite

In tale capitolo verranno descritti e discussi i dati epidemiologici sulle infezioni sostenute dal virus C dell'epatite nella popolazione Italiana, Europea e Mondiale. Le fonti dati saranno rappresentate dalla letteratura scientifica e dalle banche dati disponibili e dai risultati degli studi epidemiologici condotti ed in corso in Italia.

- Attuali disponibilità di farmaci per il trattamento dell'Epatite cronica da HCV

In tale capitolo verrà condotta una revisione della letteratura scientifica sugli aspetti di efficacia e sicurezza dei farmaci attualmente disponibili per il trattamento dell'epatite cronica da HCV.

- Analisi di cost of illness dell'Epatite cronica da HCV

Tale capitolo si occuperà della descrizione dei costi associati alla gestione delle epatite croniche da HCV. Relativamente alle fonti di dati da utilizzare, saranno prese in considerazione la letteratura scientifica, i dati dell'Osservatorio Nazionale

sull'Impiego dei Medicinali (OsMed), le schede di dimissione ospedaliera (SDO) e i tariffari nazionali.

- Biotecnologia, efficacia, sicurezza e tossicità del boceprevir nel trattamento dell'Epatite cronica da HCV

In questo capitolo verranno forniti i dati relativi agli aspetti biotecnologici del boceprevir, ed in particolare verrà posta particolare attenzione ai dati relativi a efficacia, sicurezza e tossicità.

- Analisi economica dell'introduzione di boceprevir nel trattamento dell'Epatite cronica da HCV

Sulla base dei dati raccolti nei capitoli precedenti, e sulla base della letteratura scientifica sull'argomento si provvederà ad una analisi economica dell'introduzione di boceprevir nell'approccio terapeutico dell'epatite cronica da HCV, in particolare attraverso:

- Una revisione delle valutazioni economiche già condotte con l'introduzione del boceprevir;
- il budget impact dell'introduzione del boceprevir nel contesto nazionale;
- il profilo di costo-utilità di boceprevir nei confronti degli attuali competitor.
- Valutazione degli aspetti di

programmazione e organizzazione sanitaria implicati nell'introduzione di boceprevir per il trattamento delle Epatiti croniche da HCV:

In tale capitolo saranno affrontati i principali elementi utili alla programmazione e all'organizzazione collegati all'introduzione di boceprevir. Inoltre, si valuterà l'effetto di procedure di disinvestimento dirette ad identificare meccanismi di efficiente riallocazione delle risorse disponibili.

- Analisi etica dell'introduzione di boceprevir

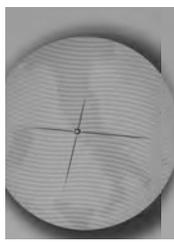
In tale capitolo verranno affrontati gli aspetti etici legati alla somministrazione di boceprevir nel trattamento dell'Epatite cronica da HCV.

- Elementi chiave per il decisore

In tale parte conclusiva verrà fornita una sintesi dei risultati, utile al processo decisionale.

È importante evidenziare, dal punto di vista metodologico, che tale report è stato validato a seguito di una discussione dei risultati preliminari con un gruppo allargato di esperti (External Advisory Board) a cui ha fatto seguito l'invio di commenti e suggerimenti che di fatto hanno arricchito l'impostazione fornita dal gruppo di lavoro.





Epidemiologia delle infezioni e delle malattie dal virus dell'epatite C

De Giusti Maria*, Miele Luca**, Semyonov Leda*, Unim Brigid*, La Torre Giuseppe*

* Sezione di Igiene, Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Italia.

** Istituto di Medicina Interna. Università Cattolica del S. Cuore. Roma e UOC Medicina Interna, Gastroenterologia ed Epatologia, Complesso Integrato Columbus, Università Cattolica del S. Cuore. Roma

2.1. PREMESSA

Le infezioni da virus dell'epatite C (HCV) sono un serio problema di salute pubblica e la malattia epatica cronica secondaria da HCV è una delle cause principali per il trapianto di fegato [1]. Infatti, l'infezione da HCV è generalmente asintomatica e in meno della metà dei casi cronicizza, progredendo in cirrosi o carcinoma epatocellulare (HCC) [2, 3].

Attualmente, la maggior parte delle infezioni da HCV si verificano tra gli adulti, e il consumo di droga per via endovenosa è il fattore di rischio più comune [4]. Ad oggi, questa infezione non è eradicabile, e una vaccinazione non è ancora disponibile. L'infezione da HCV avviene per via parenterale (trasfusioni di sangue o emoderivati da donatori non screenati, pratiche iniettive non sicure), emodialisi, e cure odontoiatriche che rappresentano un fattore di rischio. L'esposizione al pericolo HCV può avvenire anche in ambito lavorativo (da aghi o strumenti taglienti contaminati) [5, 6]. Tuttavia, almeno il 50% di tutti i pazienti HCV-positivi non ha una storia di trasfusione di sangue o di esposizione ad altri fattori di rischio parenterale [7]. Infatti, vi sono evidenze scientifiche riferibili a cluster di infezione da HCV intra familiari per i quali non è stata provata la trasmissione orizzontale dell' HCV tra partner o contatti familiari [8, 9] (Tabella 1).

Dalla fine del 1980, l'incidenza di epatite acuta C è diminuita nei paesi a economia avanzata. In particolare, per quanto riguarda i casi di HCV associati a trasfusione, questa diminuzione potrebbe essere attribuita al successo delle procedure di screening per i donatori e per il controllo di qualità degli emoderivati [4, 10] (Tabella 2).

Si stima che la mortalità relativa all'infezione da HCV (morte per insufficienza epatica o epatocarcinoma) continuerà ad aumentare nel corso dei prossimi 2 decenni [9].

Verrà presentata a seguire una analisi puntuale del quadro epidemiologico nel mondo, nella regione Europea ed in Italia derivante dai dati riportati dai sistemi di sorveglianza (CDC, ECDC, SEIEVA). Tuttavia, va sottolineata la difficoltà metodologica che esiste nello stabilire l'incidenza dell'infezione da HCV. Per studiare la prevalenza dell'infezione da HCV è sufficiente la ricerca degli anticorpi anti HCV, non vi è un sistema altrettanto affidabile per studiare l'incidenza, dal momento che la stragrande maggioranza delle infezioni sono asintomatiche e quindi non databili, mentre le infezioni sintomatiche sono quelle con le più alte probabilità di non cronicizzare. Di conseguenza, i dati di sorveglianza non possono essere utilizzati per descrivere la reale incidenza o il trend della malattia [12].

2.2 MONDO

Dati di prevalenza

Il virus HCV è presente ubiquitariamente in tutto il mondo [13].

L'OMS stima che circa 180 milioni di persone, il 3% della popolazione mondiale, sono infettati da HCV e che 170 milioni siano i portatori cronici a rischio di sviluppare cirrosi epatica e / o cancro del fegato [14].

La prevalenza della malattia è bassa (<1%) in Australia, in Canada e Nord Europa, è circa l'1% nei paesi di media endemicità, come gli Stati Uniti e gran parte dell'Europa, e alta (> 2%) in molti paesi dell'Africa, America Latina, Centro e sud-est asiatico. In questi paesi, la prevalenza di infezione da HCV raggiunge il 10%. Nei paesi ad alta endemia l'esposizione al pericolo conseguente alle pratiche assistenziali è riconosciuta essere la principale modalità di trasmissione del virus in ragione anche del fatto che in alcuni di questi paesi i donatori di sangue non vengono

TABELLA 1

FATTORI DI TRASMISSIONE DELL'INFEZIONE DA HCV	
ESPOSIZIONI NOSOCOMIALI	Contatto con emoderivati infetti
	Contatto con liquidi biologici infetti
	Punture accidentali con strumenti e aghi infetti
	Storia di trasfusioni di sangue
	Pratiche iniettive non sicure
	Emodialisi
	Cure odontoiatriche
COMPORAMENTI AD ALTO RISCHIO	Scambio di siringhe tra tossicodipendenti
	Elevato numero di partner
	Tatuaggi

TABELLA 2

PERSONE DA SOTTOPORRE A SCREENING. LINEE GUIDA DEL CDC. (11)
Consumatori di droghe per via parenterale
Operatori sanitari (in seguito a puntura accidentale con strumenti infetti)
Emodializzati
Contatti familiari (in Europa)
Pazienti con epatopatie croniche
Bambini nati da madri infette
Pazienti trasfusi con fattori della coagulazione (prima del 1989)
Pazienti trasfusi con emoderivati (prima del 1992)
Pazienti HIV positivi

ancora sottoposti a screening adeguati [2].

Si stimano da 2 a 4 milioni di persone malati di epatite cronica da HCV negli Stati Uniti, da 5 a 10 milioni in Europa e circa 12 milioni in India, la maggior parte dei quali non sanno di essere infetti [1]. Altri Paesi con alti tassi di infezione cronica sono l'Egitto (15%), il Pakistan (4,8%), Taiwan (4,4%) e la Cina (3,2%): nella sola Cina si hanno più casi di infezioni che in tutta l'Europa e nelle Americhe [13].

In base ad alcuni studi longitudinali, per quel che concerne il rischio di infezione associato ad esposizioni professionali per HCV in ambito sanitario, il tasso di prevalenza varia da 0% al 10,3%, con un tasso medio del 0,5% [15].

Circa il 75-85% delle persone infette sviluppano nuove malattie croniche e il 60-70% delle persone con infezione cronica sviluppa malattie croniche del fegato, il 5-20% sviluppa cirrosi e l'1-5% muore per cirrosi o cancro del fegato. Nel 25% dei pazienti affetti da cancro al fegato, la causa eziologica è l'epatite C [16] (Figura 1).

Dati di incidenza

Ogni anno circa 150 000 nuovi casi si verificano negli Stati Uniti e in Europa occidentale, e circa 350. 000 in Giappone.

Prima del 2002, i tassi di incidenza di epatite acuta C sono diminuiti per tutte le età (esclusa la fascia di età 0-19 anni); i tassi sono rimasti pressoché costanti dal 2002 al 2010 (Figura 2). Il tasso di incidenza di epatite acuta C è notevolmente diminuito sia per i maschi che le femmine durante il 2003 ed è rimasto relativamente stabile dal 2004 al 2010 [13].

Nel periodo 2002-2010, il tasso di incidenza di epatite acuta C è rimasto al di sotto di 0,5 casi per 100.000 per tutte le etnie ad eccezione di AI/ANs (American Indian/Alaska Native). Nel 2010 il tasso per l'epatite C era più basso tra le API, Asian Pacific Islanders (0 casi per 100.000 abitanti) e il più alto tra AI / ANS (0,5 casi per 100.000 abitanti).

Nel 2010, il tasso di incidenza per i maschi

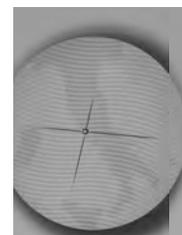


FIGURA 1

CARICO MONDIALE DELL'INFEZIONE DA HCV. (17)

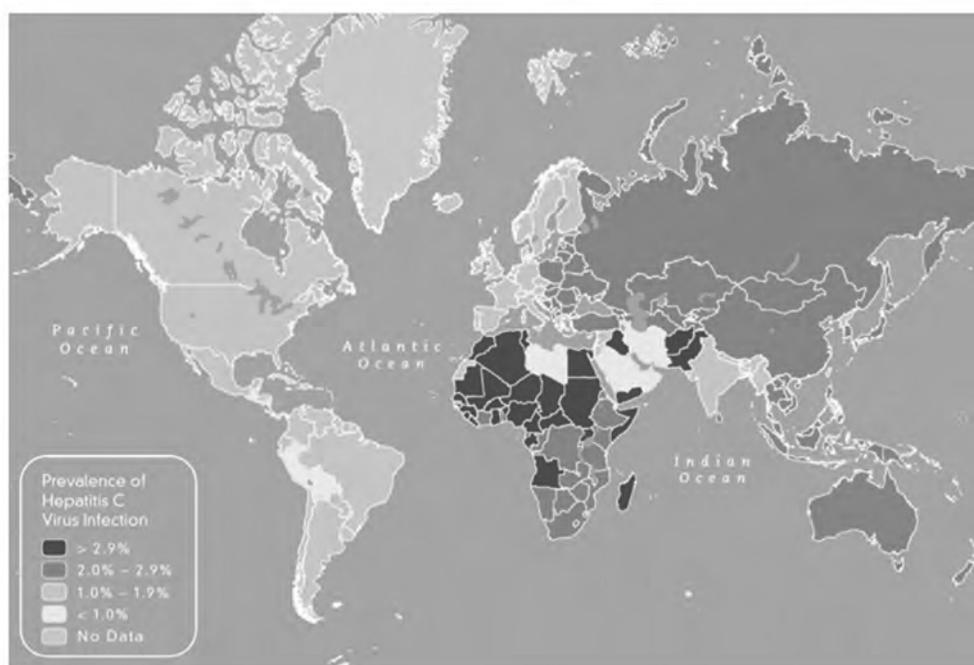
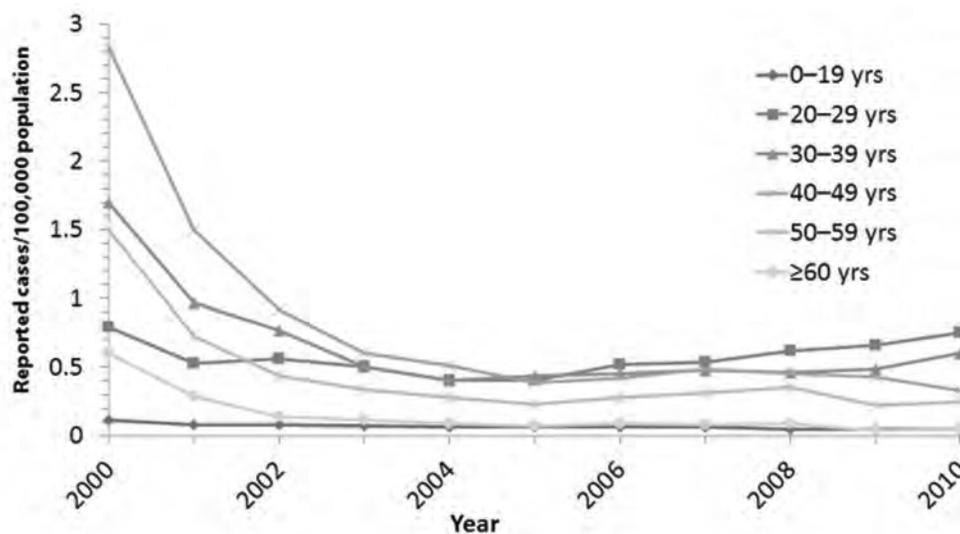


FIGURA 2

INCIDENZA EPATITE C PER CLASSI DI ETÀ IN USA, 2000-2010. (16)



Source: National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS)

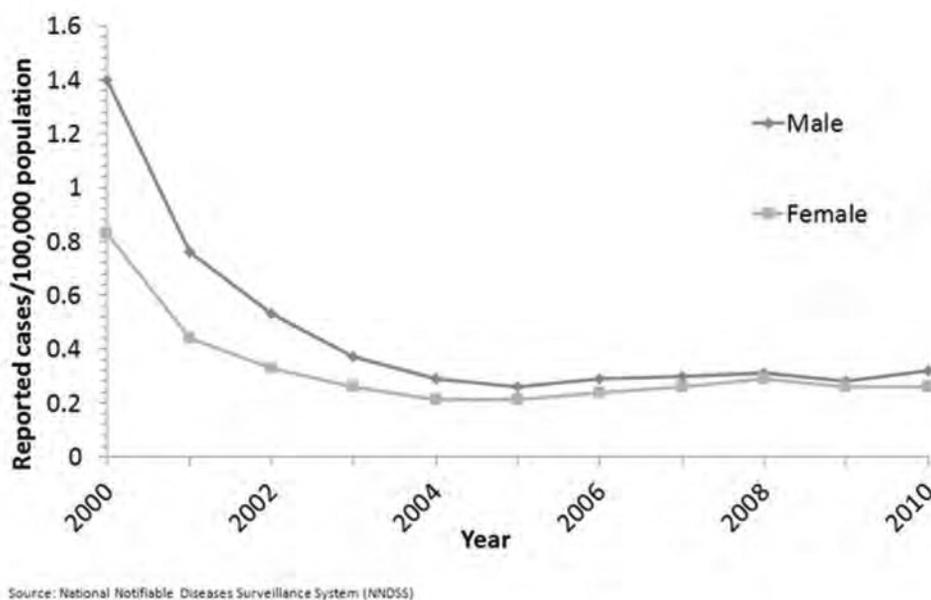
e per le femmine sono stati stimati entrambi a 0,3 casi per 100.000 abitanti. (Figura 3)

L'elevata incidenza di infezione cronica da HCV negli Stati Uniti e l'assenza di un vaccino disponibile per prevenire l'infezione, ha sos-

tenuto l'implementazione di raccomandazioni nazionali che sottolineano la efficacia preventiva dello screening dei donatori di sangue, del controllo dei plasma-derivati, dello screening delle persone a rischio di infezione da HCV

FIGURA 3

INCIDENZA EPATITE C PER SESSO IN USA, 2000-2010. (16)



per esposizione professionale in particolare nelle strutture sanitarie.

Tassi di mortalità

Uno sguardo attento ai dati epidemiologici riferiti dal CDC di Atlanta descrivono il peso crescente in termini di mortalità per epatite virale C tra il 1999 e il 2007. Il CDC stima che ci sono stati 15.106 morti causati da HCV nel 2007. Negli Stati Uniti tra il 1999 e il 2007, circa 21,8 milioni di certificati di morte hanno dimostrato un aumento del tasso di mortalità per infezione da HCV (Figura 5).

Nel 2010, i tassi di mortalità risultavano essere più elevati tra le persone di età compresa tra 20-29 anni (0,8 casi per 100.000 abitanti) e più bassi tra le persone di età compresa tra 0-19 e ≥ 60 anni di età (<0,1 casi per 100.000 abitanti) (Figura 4).

Carico di malattia negli operatori sanitari

Circa 16.000 casi di infezione da HCV si sono verificati nell'anno 2000 in tutto il mondo tra gli operatori sanitari, il 39% dei quali sono dovuti a punture accidentali con strumenti infetti [18]. L'incidenza varia dallo 0.18 annuo

(Amr A) al 4 annuo (Emr D) (Tabella 3).

La Figura 5 descrive l'incidenza dell'HCV stratificata per esposizione nosocomiale negli USA. [16]

Nell'Unione Europea, secondo le stime, gli addetti ai lavori vanno incontro ogni anno a più di un milione di ferite causate da aghi o strumenti taglienti e potenzialmente infetti [19].

2.3 SORVEGLIANZA E PREVENZIONE DELL'EPATITE C IN EUROPA

Dati di prevalenza

I dati di prevalenza di HCV varia tra 0.4% -3.5% tra i diversi paesi e tra 0.2% - 10.4% tra le regioni e all'interno delle singole nazioni).

La prevalenza di HCV varia notevolmente tra lo 0.4% in Svezia, in Germania e nei Paesi Bassi e oltre il 20% in Italia. In generale, i paesi del sud d'Europa sono a maggior prevalenza di HCV rispetto ai paesi del nord o dell'ovest. Di conseguenza, gli stati membri dell'UE possono essere classificati a bassa ($\leq 1\%$), media ($>1\%$ e $\leq 2\%$) o alta prevalenza ($>2\%$) per HCV, ovvero:

- L'Italia ha la prevalenza più alta per HCV, seguita dalla Romania;
- Grecia, Turchia, Francia e Spagna mostrano una prevalenza media di HCV;

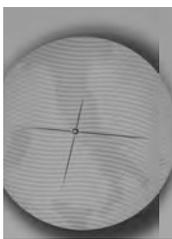


FIGURA 4

TASSI DI MORTALITÀ ANNUALI PER HBV, HCV E HIV AGGIUSTATI PER ETÀ NEGLI STATI UNITI, 1999-2007. (16)

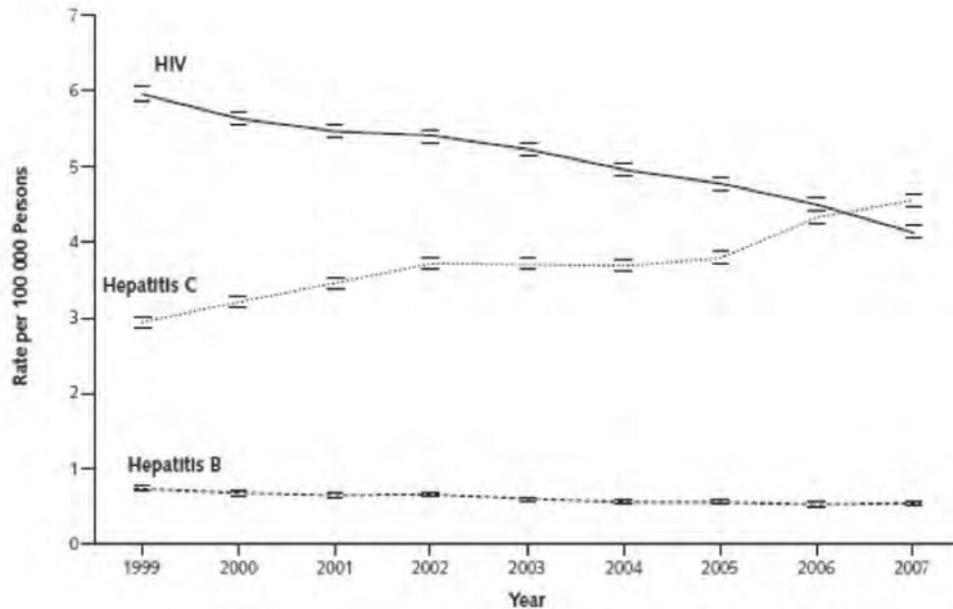


TABELLA 3

STIMA DEL NUMERO DI OPERATORI SANITARI ESPOSTI A PUNTURE ACCIDENTALI CON STRUMENTI INFETTI. (18)

REGION	HCV
Afr D	33000 (12000-53000)
Afr E	57000 (20000-92000)
Amr A	22000 (14000-31000)
Amr B	57000 (20000-93000)
Amr D	10000 (3700-17000)
Emr B	18000 (6300-29000)
Emr D	178000 (68000-272000)
Eur A	16000 (5700-27000)
Eur B	39000 (14000-64000)
Eur C	94000 (33000-156000)
Sear B	28000 (10000-46000)
Sear D	57000 (20000-93000)
Wpr A	47000 (17000-77000)
Wpr B	269000 (96000-439000)
Total	926000 (340000-1490000)

Afr D e E = Sub regioni africane

Eur B e C = regioni europee

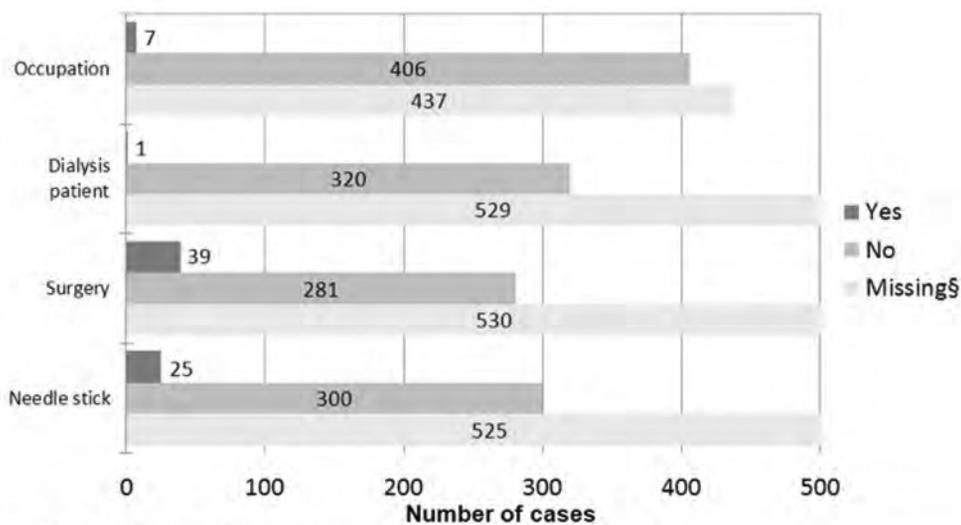
Amr = Americhe

Sear B e D = sud-est asiatico

Wpr = regioni del Pacifico Occidentale

FIGURA 5

EPATITE C ACUTA STRATIFICATA PER ESPOSIZIONE NOSOCOMIALE – USA, 2010. (16)



*A total of 850 case reports of hepatitis C were received in 2010.
 †More than one risk exposure may be indicated on each case report.
 §Risk data not reported.
 Source: National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS)

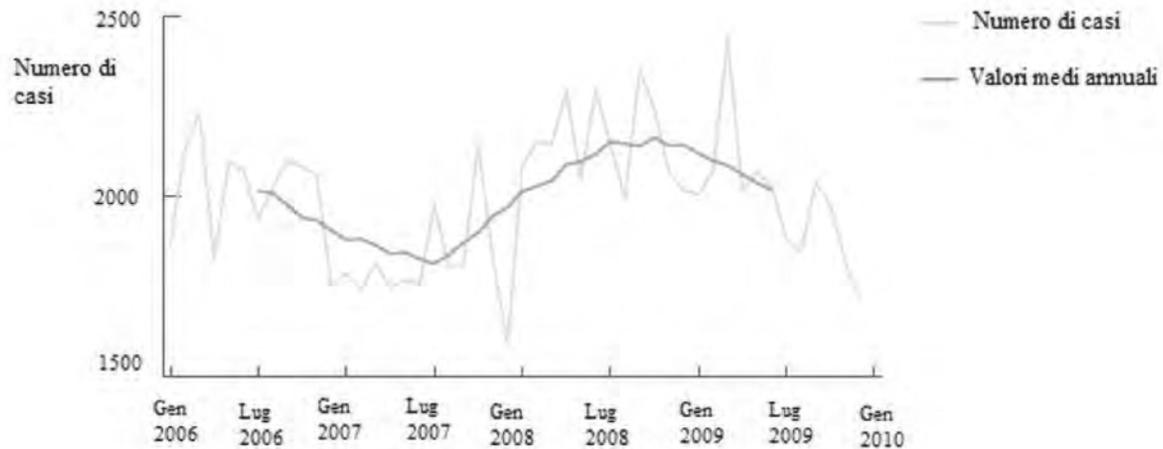
FIGURA 6

PREVALENZA DELL'EPATITE C (ANTI-HCV) IN EUROPA. (20)



FIGURA 7

TREND E NUMERO DI CASI DI EPATITE C RIFERITI E CONFERMATI NEI PAESI EUROPEI, 2006-2009. (22)



- Belgio, Germania, Paesi Bassi, Slovacchia, Svezia, Svizzera e Regno Unito hanno una bassa prevalenza.

I restanti 21 paesi europei non dispongono di dati sufficienti per HCV [20].

Dati di incidenza

Secondo i dati riportati da 27 Stati membri nel 2007, è emerso che il numero di nuovi casi di HCV segnalati ogni 100.000 abitanti variava tra 0-36, con un'incidenza media di 6.9 casi per 100.000 [21]. Complessivamente, il numero di casi di HCV per 100.000 abitanti risultava aumentato da 4.5 a 6.9 tra il 1995 e il 2007.

Nel 2009, 27.545 casi di epatite C sono stati segnalati da 26 paesi membri dell'UE e SEE/EFTA, di cui 27.354 confermati, con un tasso di incidenza complessivo del 8.2 per 100.000 abitanti (Figura 7). La fascia di età maggiormente colpita è quella tra 25 e 44 anni (53% del totale) con 15.8 casi per 100.000 abitanti [22].

Nel 2010, sono stati segnalati 26.678 casi di epatite C (HCV) da 26 paesi membri dell'UE e SEE/EFTA, ad eccezione di Belgio, Francia, Liechtenstein e Spagna (Tabella 4). Tutti i casi notificati nel 2010 sono stati confermati successivamente, a differenza dei dati derivanti dagli anni precedenti che includono anche i casi non confermati. Il numero e il tasso delle infezioni croniche, nel 2010, era generalmente più elevato rispetto alle infezi-

oni acute. Inoltre, il tasso di infezioni acute mostrava una minor variazione tra i paesi rispetto alle forme croniche [22].

Distribuzione dei casi di HCV per età e sesso

Nel 2009, in Europa 16.448 casi di infezioni da virus dell'epatite C sono stati confermati nei soggetti di sesso maschile e 8.465 nei soggetti di sesso femminile, con tassi del 11.1 e 5.7 per 100.000 abitanti rispettivamente, rapporto maschio-femmina 1.9:1. (Figura 8) [22].

Nel 2010, nei soggetti di sesso maschile sono stati confermati 16.134 casi di infezione da HCV (9.73 per 100.000) e 8.289 casi nei soggetti di sesso femminile (4.79 per 100.000), con un rapporto maschio-femmina di 2:1. Ad eccezione della classe d'età 5-14 anni, i tassi di notifica di epatite C erano maggiori nei maschi per tutti i gruppi d'età. In particolare, il 54.3% dei casi notificati era relativa ai soggetti di età compresa tra 25 e 44 anni. Il tasso di notifica era maggiore sia per i maschi (21.5 per 100.000) sia per le femmine (10.3 per 100.000) nella classe d'età 25-34 anni.

La distribuzione dell'epatite C per età evidenzia che la notifica delle infezioni acute ha un profilo leggermente più giovane rispetto alle infezioni croniche: il 55.1% dei casi acuti riguarda soggetti di età inferiore ai 35 anni vs 41.8% dei casi cronici (Figura 9) [22].

TABELLA 4

CASI DI EPATITE C NOTIFICATI NEI PAESI EU/EEA, 2007-2010. (22)								
PAESE	2010		2009		2008		2007	
	N CASI	TASSO						
AUSTRIA	243	2.90	277	3.32	271	3.26	301	3.63
BELGIO	-	-	34	0.32	43	0.4	434	4.1
BULGARIA*	58	0.77	93	1.22	89	1.16	98	1.28
CIPRO*	26	3.24	33	4.14	2	0.25	9	1.16
REP. CECA	709	6.75	836	7.99	974	9.38	1004	9.76
DANIMARCA	313	5.66	295	5.35	320	5.84	415	7.62
ESTONIA	273	20.37	227	16.94	200	14.91	185	13.78
FINLANDIA	1146	21.41	1050	19.71	1142	21.55	1165	22.08
FRANCIA	-	-	-	-	-	-	-	-
GERMANIA	5220	6.38	5412	6.6	6217	7.56	6855	8.33
GRECIA	11	0.10	10	0.09	18	0.16	20	0.18
UNGHERIA	11	0.11	31	0.31	33	0.33	22	0.22
IRLANDA	1233	27.60	1242	27.91	1501	34.1	1544	35.8
ITALIA	158	0.26	215	0.36	266	0.45	308	0.52
LETTONIA	1030	45.81	1314	58.11	1490	65.61	1718	75.31
LITUANIA	41	1.23	47	1.40	43	1.28	46	1.36
LUSSEMBURGO*	73	14.54	55	11.14	58	11.99	58	12.18
MALTA	15	3.62	26	6.29	1	0.24	1	0.25
PAESI BASSI	27	0.16	50	0.3	48	0.29	63	0.39
POLONIA	1965	5.15	1939	5.08	2353	6.17	2753	7.22
PORTOGALLO	39	0.37	85	0.8	46	0.43	57	0.54
ROMANIA	76	0.35	66	0.31	101	0.47	166	0.77
SLOVACCHIA	230	4.24	318	5.88	332	6.15	331	6.14
SLOVENIA	87	4.25	111	5.46	82	4.08	110	5.47
SPAGNA	-	-	-	-	129	0.28	214	0.48
SVEZIA	1899	20.33	2173	23.48	2474	26.94	2047	22.46
REGNO UNITO	9952	16.21	10708	17.38	10298	16.83	9494	15.62
EU TOTALE	24835	6.54	26647	6.84	28531	6.58	29418	6.82
ISLANDA	59	18.58	103	32.25	93	29.48	81	26.33
LIECHTENSTEIN	-	-	-	-	-	-	-	-
NORVEGIA	1784	36.72	2292	47.76	3334	70.38	338	7.22
TOTALE	26678	6.93	29042	7.36	31958	7.28	29837	6.83

* La classificazione dei dati per stato di malattia non possibile.

Tassi di mortalità

I dati relativi alle stime di mortalità per carcinoma epatocellulare HCV-correlato, nei due sessi e nei vari paesi, sono riportati in Tabella 5. Tra i paesi in cui le informazioni sono disponibili,

l'Italia ha il più alto tasso di mortalità per carcinoma epatico HCV-correlato in entrambi i sessi [20].

Per le donne, il tasso di mortalità annuale per carcinoma epatico HCV-correlato varia tra 0.27 a 100.000 (Svezia) e 5.35 per 100.000 (Bulgaria); per gli uomini i valori sono tra 0.68 per 100.000

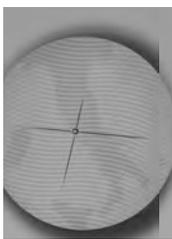


FIGURA 8

FREQUENZA DEI CASI CONFERMATI DI EPATITE C PER ETÀ E SESSO NEI PAESI UE E EEA/EFTA, 2009. (22)

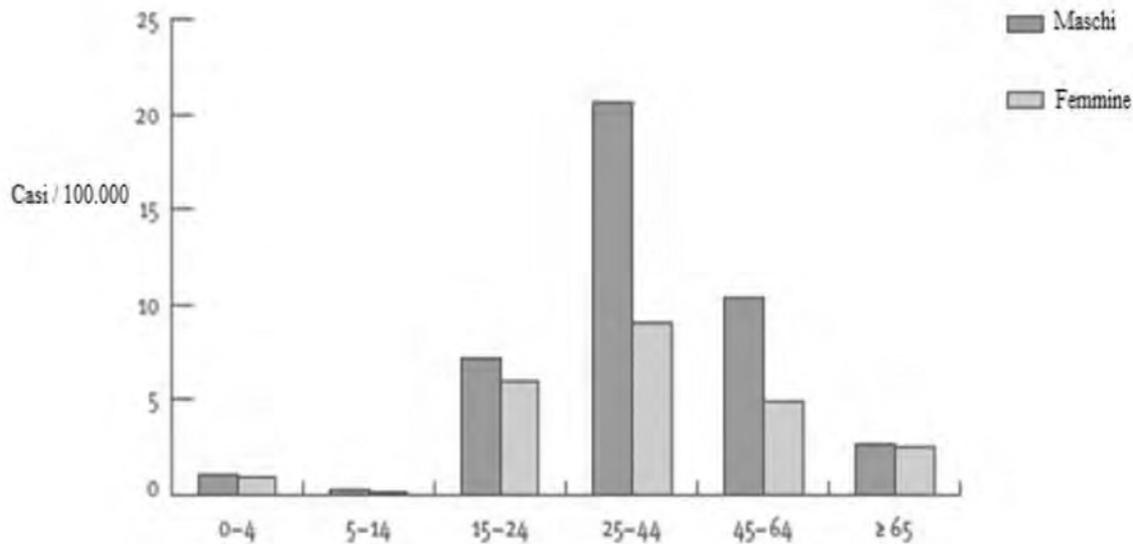
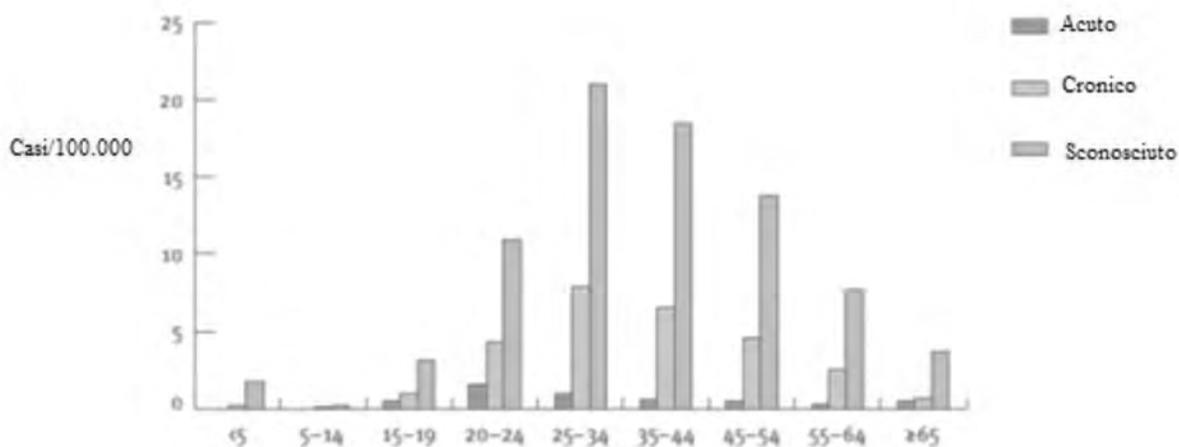


FIGURA 9

DISTRIBUZIONE DEI CASI CONFERMATI DI EPATITE C PER SESSO E STATO DI MALATTIA NEI PAESI UE E EEA/EFTA, 2010. (22)



(Svezia) e 8.03 per 100.000 (Bulgaria). Il tasso di mortalità annuale per cirrosi epatica HCV-correlata varia per le donne tra 1.02 (Malta) e 20.91 per 100.000 (Ungheria); per gli uomini sono stati osservati valori tra 4.4 (Paesi Bassi) e 68.27 per 100.000 (Ungheria) [20].

Prevalenza di HCV nei migranti/ minoranze etniche

I dati disponibili evidenziano che in tutti i paesi europei e in tutti i gruppi etnici, la prevalenza di HCV stimata è più elevata tra gli immi-

grati rispetto alla popolazione generale (Tabella 6). L'unica eccezione per l'Italia, dove la prevalenza stimata nella popolazione generale è superiore a quella negli immigrati [20].

2.4 ITALIA

Dati di prevalenza

In Italia HCV è la causa più frequente di epatopatia (56,3% da sola e 69,9% anche in associazione ad altri fattori, quali abuso di alcol

TABELLA 5

TASSO DI MORTALITÀ PER CARCINOMA EPATOCELLULARE HCV-CORRELATA IN EUROPA. (20)		
PAESE	MORTALITÀ HCV - CORRELATA (TASSO PER 100.000 ANNI)	
	UOMINI	DONNE
Italia	4.28	1.22
Spagna	2.54	0.79
Austria	1.59	0.35
Belgio	0.83	0.60
Germania	0.59	0.15
Grecia	0.27	0.05
Svezia	0.14	0.05

TABELLA 6

PREVALENZA DI ANTI-HCV NEI MIGRANTI / MINORANZE ETNICHE, EUROPA. (20)			
PAESE	PERIODO DI STUDIO	GRUPPO ETNICO/NAZIONALITÀ	PREVALENZA DI ANTI HCV (%)
Ungheria	2004	Roma	23.4
Spagna	2001-2004	Diversi gruppi etnici/paesi	3.1
Grecia	non riportato	Albania	2.3
Grecia	2002	Roma	0.0 (solo bambini)
Italia	1997	Albania	0.3
Italia	1999	Kosovo	0.7
Italia	2000	Iraq (curdi)	0.0
Italia	2000	Turchia (curdi)	0.1
Italia	2002-2006	Diversi gruppi etnici/paesi	0.8 (solo bambini)
Italia	2004-2005	Africa sub-sahariana	2.2
Paesi Bassi	2004	Diversi gruppi etnici/ paesi	1.5

e patologie genetiche e autoimmuni [23].

Inoltre, il 60% delle cirrosi e il 70% degli HCC sono legati ad HCV [24] così come il 90% dei trapianti di fegato, con o senza HCC [25].

In Italia ogni anno 6400 persone muoiono per infezione da HCV (tasso di mortalità 4/1000) [24].

La prevalenza di soggetti anti-HCV positivi si ricava da studi di popolazione condotti su aree limitate, non rappresentative dell'intera realtà nazionale. Tuttavia, questi dati indicano in maniera concorde che la prevalenza è inferiore al 3% nei soggetti di età inferiore ai 50 anni e aumenta con il crescere dell'età, con punte di oltre il 40% tra gli ultrasessantenni in alcune aree. In questo ambito, la prevalenza tende a essere maggiore nel Sud del Paese (in Campania, Puglia e Calabria, ad esempio, nella popolazione ultra settantenne la prevalenza dell'HCV supera il 20%) [26].

L'Italia ha il maggior numero di individui

anti-HCV positivi: la fascia d'età a maggior prevalenza è quella nata tra il 1920 e il 1929 [24]; tuttavia, la prevalenza dell'infezione è in calo negli ultimi decenni, in contrasto con quello che sta avvenendo attualmente negli USA [27]. La spiegazione di questo fenomeno non è chiara: l'ipotesi più convincente è relativa alla scomparsa della principale modalità di trasmissione dell'epatite C, cioè l'utilizzo di siringhe di vetro, in particolare nelle vaccinazioni su larga scala; inoltre, il calo della prevalenza può essere attribuito anche al miglioramento degli standard sanitari ovvero allo screening anti-HCV dei donatori di sangue introdotto nel 1991 e, più recentemente (2001), all'introduzione del Test degli acidi nucleici per l'RNA del HCV (NAT) [28].

La popolazione dei soggetti tossicodipendenti per via endovenosa, mantiene tutt'oggi un'alta prevalenza dell'infezione che supera il 60% [29].

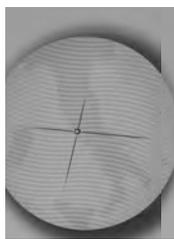


FIGURA 10

INCIDENZA DI INFEZIONE ACUTA DA HCV PER ANNO E CLASSE DI ETÀ (SEIEVA 1985 - 2010). (30)

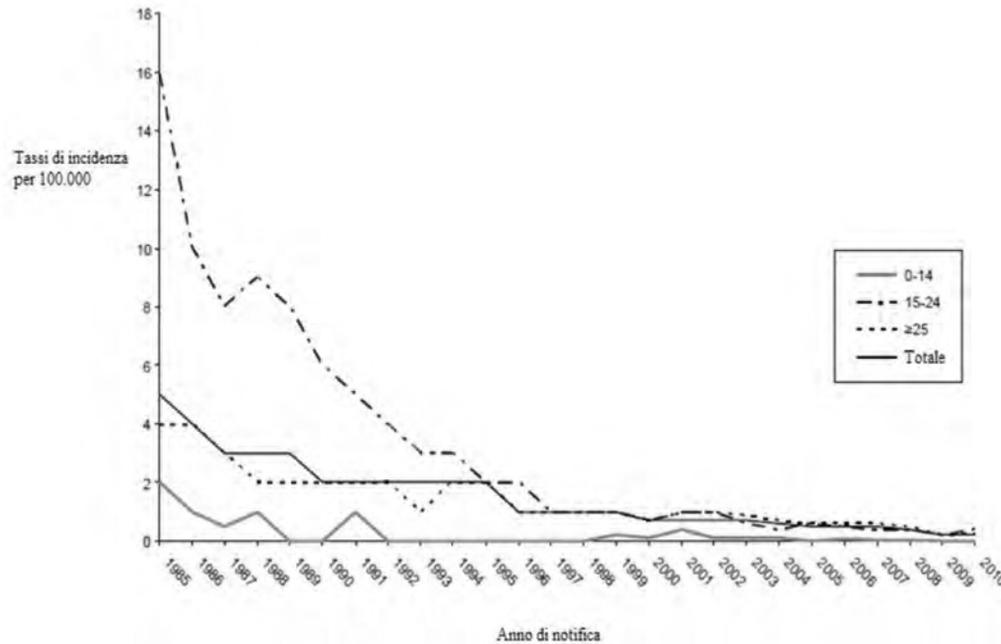


TABELLA 11

TASSI ANNUALI/100.000 PER ETÀ E SESSO (SEIEVA 2011). (30)

EPATITE C									
ETÀ	M	F	T	M	F	T	M	F	T
0-14	0,05	0	0,02	0	0	0	0,03	0	0,02
15-24	0,4	0,5	0,4	0,2	0	0,1	0,3	0,4	0,3
25-34	0,4	0,3	0,3	0,3	0	0,1	0,3	0,2	0,3
35-54	0,5	0,3	0,4	0,2	0,1	0,1	0,4	0,2	0,3
≥55	0,4	0,1	0,2	0,1	0,3	0,2	0,3	0,2	0,2
TOTALE	0,4	0,2	0,3	0,1	0,1	0,1	0,3	0,2	0,3

M = maschi

F = femmine

T = totale

Dati di incidenza

L'incidenza di infezione acuta da HCV nel periodo 1985-2010, per anno e gruppo di età, è mostrato in Figura 10 (fino al 2008 i dati si riferiscono all'infezione indicata come NonA-NonB), mentre la Tabella 11 riporta i dati relativi all'anno 2011.

Nel complesso, l'incidenza è diminuita dal 5 per 100.000 abitanti nel 1985 (2, 16, 4, rispettivamente per le classi d'età 0-14, 15-24 e ≥ 25 anni) a 0.2 per 100.000 abitanti nel 2010 (0.0,

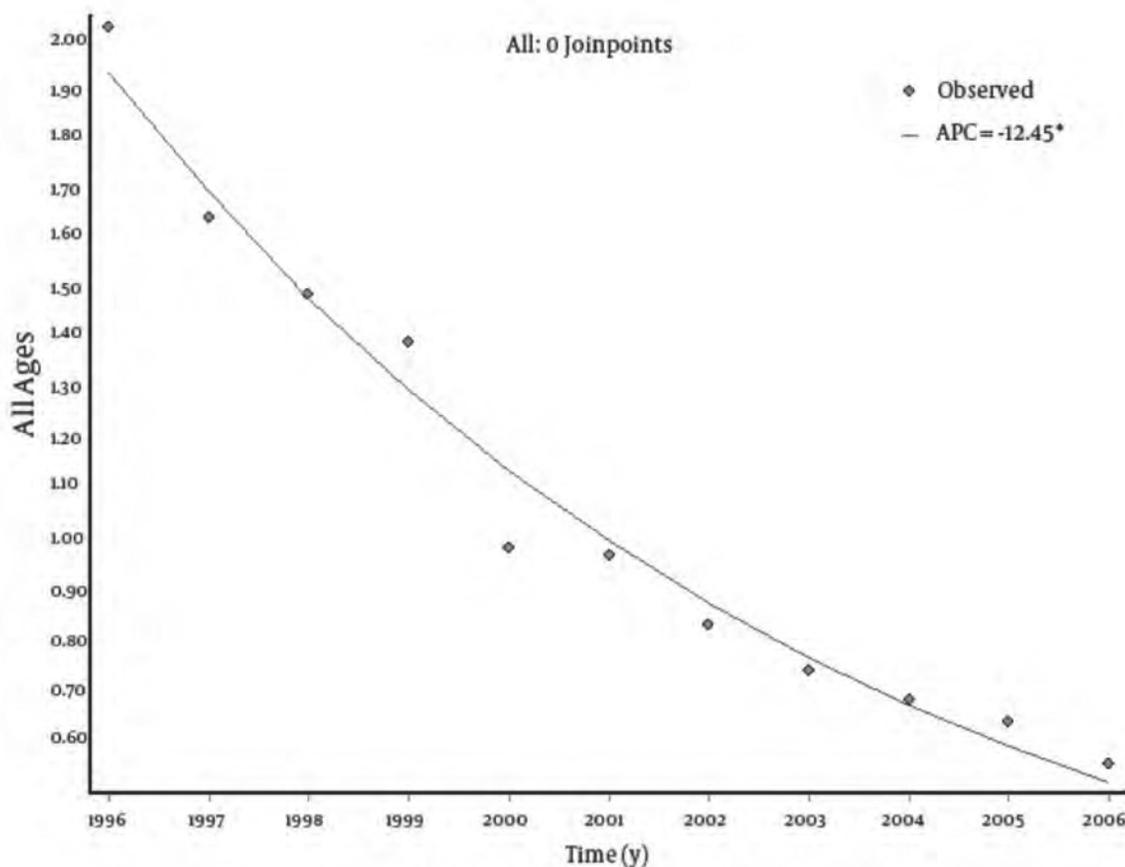
0.4, 0.2, rispettivamente per i gruppi di età 0-14, 15-24 e ≥25 anni). Il maggior decremento è stata osservato tra gli individui di età compresa tra 15-24 anni, per i quali l'incidenza era del 16 per 100.000 nel 1985, 2 nel 1992 e 0.2 nel 2010.

Un totale di 6.806 casi di infezione da HCV si sono verificati durante il periodo 1996-2006, ed una forte riduzione dei tassi di incidenza delle infezioni da HCV è stata osservata in tutti i gruppi di età (Figura 11).

In particolare, nel 1996, il più alto tasso di

FIGURA 11

TREND DEI TASSI D'INCIDENZA (PER 100.000) PER LE INFEZIONI DAL VIRUS DELL'EPATITE C (HCV) IN ITALIA (TUTTE LE CLASSI D'ETÀ), 1996-2006. (31)



incidenza di infezione da HCV è stata trovata nei soggetti di età compresa tra i 15-24 anni (2.97 per 100.000), seguita dalla fascia di età 25-64 anni (2.16 per 100.000). Nel periodo 1996-2006, il tasso di incidenza è diminuito da 0.43 a 0.10 per 100.000 nella fascia di età 0-14 anni, dal 2.97 a 0.66 nel gruppo 15-24 anni, 2.16-0.67 nella classe di età 25-64 anni, e 2.11-0.41 in soggetti di età compresa tra 65 anni o più. Considerando tutte le età, il tasso di incidenza è diminuito 2.02-0.55 per 100.000.

Oltre i tassi di incidenza e prevalenza, anche la frequenza dei fattori di rischio per HCV ha subito dei cambiamenti nel recente passato. La frequenza dei fattori di rischio per HCV per i periodi 1992-1994 e 2008 - 2010 è mostrata in Figura 12.

Si osserva una diminuzione delle percentuali per l'uso di droghe per via endovenosa, l'esposizione percutanea (tatuaggi), la terapia

odontoiatrica, la promiscuità sessuale. Per contro, si registra un incremento per l'esposizione nosocomiale (che è diventato il fattore di rischio più frequente) e la coinfezione con vettori HCV-positivi. I fattori di rischio per l'infezione da HCV più frequenti nel 2010 per classe di età sono stati: uso di droghe per via endovenosa, promiscuità sessuale, trattamento cosmetico con esposizione percutanea e interventi chirurgici. Tra i soggetti di età compresa tra 15-24 anni, i fattori di rischio più frequenti sono l'uso di droghe per via endovenosa, la convivenza / attività sessuali con un HCV-positivo, l'attività sessuale promiscua e l'esposizione percutanea (tatuaggi). Tra le persone di età ≥ 25 anni, i fattori di rischio più frequenti sono gli interventi chirurgici, l'esposizione percutanea (tatuaggi), e la promiscuità sessuale [32].

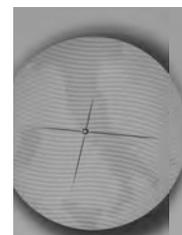
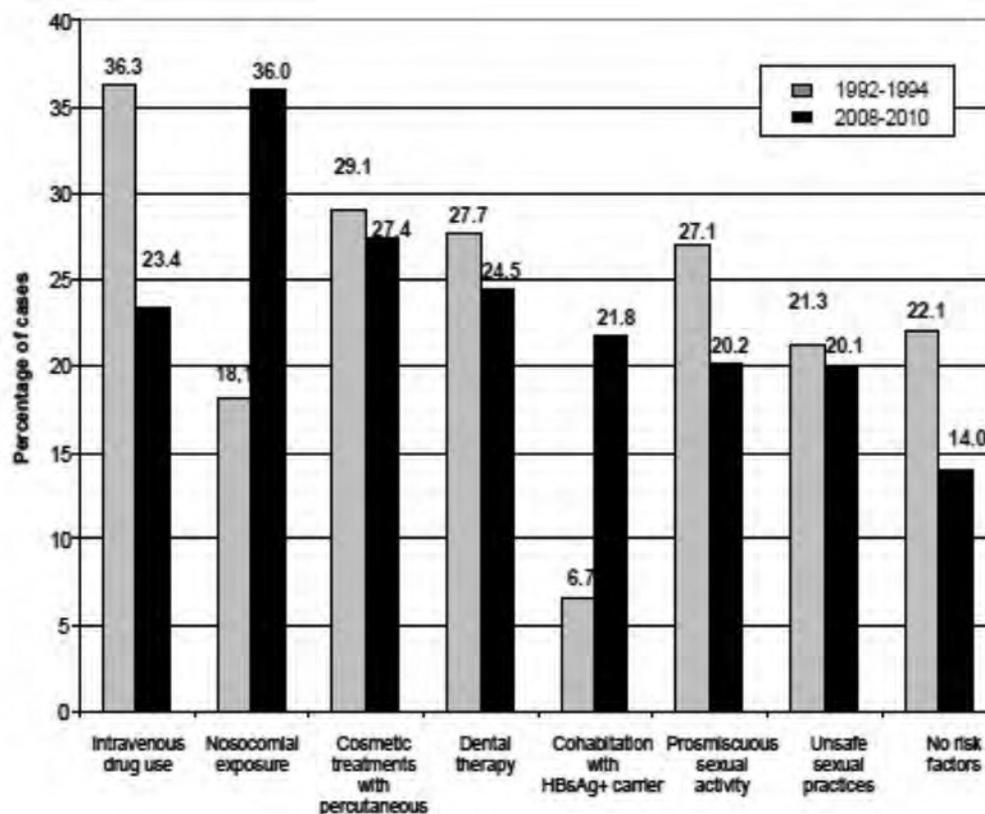


FIGURA 12

FATTORI DI RISCHIO RIPORTATI PER I CASI ACUTI DI EPATITE C IN ITALIA (SEIEVA 1992-1994 E SEIEVA 2008-2010). (32)



2.5 POPOLAZIONI CARCERARIE

I carcerati sono spesso soggetti ad alto rischio di contrarre l'infezione da HCV a causa dei numerosi fattori di rischio cui sono esposti (sovraffollamento, alta concentrazione di soggetti HCV-positivi, la condivisione di oggetti affilati come rasoi e tagliaunghie, il rischio di trasmissione attraverso rapporti omosessuali, l'uso di aghi non sterilizzati per i tatuaggi) [33, 34]. Inoltre, spesso molti dei detenuti fanno parte di categorie di pazienti difficili da trattare: immigrati, tossicodipendenti, senz'altro, alcolisti e malati psichiatrici. Pertanto, oltre la valutazione epatica standard pre-trattamento dovrebbe essere inclusa anche una valutazione psichiatrica, ponendo grande attenzione alla storia tossicologica (alcol e sostanze psicoattive) [35].

I detenuti dovrebbero essere sottoposti a uno screening per rilevare la positività all'HCV al loro arrivo in carcere e ad intervalli periodici durante la loro detenzione [34, 36, 37].

USA

Secondo il CDC, negli USA, tra il 72% e il 86% dei tossicodipendenti per via endovenosa sono HCV-positivi e si stima che il 24% dei detenuti abbiano una storia di abuso di droga per via parenterale [38]; si può dunque calcolare che la prevalenza di HCV tra i detenuti si aggiri tra il 17% al 21%. Inoltre si stima che negli Stati Uniti il 39% di tutti Americani con infezione cronica da HCV abbiano una storia di detenzione in carcere [39].

Europa

I programmi di sorveglianza o di screening specifici per i gruppi a rischio sono eseguiti, in Danimarca (donne in gravidanza), Finlandia (tossicodipendenti e carcerati), Islanda (alcolizzati e tossicodipendenti), e nel Regno Unito (tossicodipendenti). Paesi come l'Ungheria, l'Islanda e l'Irlanda includono anche le banche dati nazionali per il sangue e gli emoderivati nel

TABELLA 12

PROGRAMMI DI SCREENING PER L'EPATITE C IN 29 PAESI UE / SEE. (20)

	AT	BE	BG	CY	CZ	DK	EE	FI	FR	DE	GR	HU	IS	IE	IT	LV	LT	LU	MT	NL	NO	PL	PT	RO	SK	SI	ES	SE	UK
Donne gravide																			X	X							X		
Reclute																									X				
Consumatori di droghe per via parenterale			X	X		X			X	X	X	X	X	X					X	X		X	X	X	X	X	X	X	
Pazienti con malattie sessualmente trasmesse				X						X									X					X	X		X		
Soggetti con partner sessuali multipli										X									X					X	X		X		
Carcerati				X					X	X			X						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Emodializzati	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Strutture sanitarie residenziali																													
Operatori sanitari		X							X	X				X	X				X								X	X	
Esposizione professionale all' HCV									X	X		X			X	X	X		X		X							X	
Donatori di sangue e di organi	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

AT = Austria; BE = Belgia; BG = Bulgaria; CY = Cipro; CZ = Repubblica Ceca; DK = Danimarca; EE = Estonia; FI = Finlandia; FR = Francia; DE = Germania; GR = Grecia; HU = Ungheria; IE = Irlanda; IS = Islanda; IT = Italia; LV = Lettonia; LT = Lituania; LU = Lussemburgo; MT = Malta; NL = Paesi Bassi; NO = Norvegia; PL = Polonia; PT = Portogallo; RO = Romaniaa; SK = Slovacchia; SI = Slovenia; ES = Spagna; SE = Svezia; UK=Regno Unito.

programma speciale di sorveglianza per l'HCV.

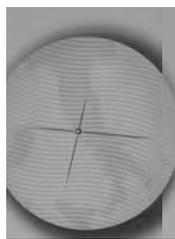
Lo screening per l'epatite C nella popolazione carceraria viene effettuato regolarmente in alcuni paesi Europei: Cipro, Francia, Germania, Irlanda, Malta, Polonia, Portogallo, Slovacchia, Slovenia e in Svezia. In Irlanda, dal 2008, lo screening per l'HCV è offerto anche a tutti gli operatori sanitari maggiormente esposti al rischio biologico. In Slovenia, i carcerati sono sottoposti a screening se sono consumatori di droga o comunque sospettati di essere infetti. Infine, in Svezia lo screening è obbligatorio solo per i donatori di sangue e di organi, mentre ad altri soggetti a rischio vengono proposti i test anti-HCV, ma in non in tutte le contee (Tabella 12).

Italia

Secondo uno studio effettuato da Babudieri e colleghi, in Italia la prevalenza di individui HCV-positivi tra i detenuti è del 38% [35]. La percentuale dei positivi è significativamente maggiore tra gli italiani (24,6% vs 14,4% per non italiani), anche dopo aver escluso i tossicodipendenti per

via parenterale. I detenuti di sesso maschile, i carcerati originari della Sardegna, così come le persone con tatuaggi, tossicodipendenti e persone con storia di trasfusione sono risultati quelli a maggiore probabilità di essere HCV positivi. Anche una storia di precedenti reclusioni aumenta la probabilità del 10% di essere positivo; secondo l'analisi multivariata, infine, l'infezione da HCV è stata associata inversamente con l'età <31 anni e più >45 anni.

Lo studio trasversale effettuato da La Torre et al. [33] nelle prigioni del Lazio meridionale ha mostrato una prevalenza di coinfezioni HIV/HCV e HBV/HCV di circa il 4% e 18% rispettivamente tra i detenuti. La sieropositività alle coinfezioni è risultata essere strettamente correlata allo stato di tossicodipendenza, in particolare per via endovenosa, ma anche lo stato civile (essere vedovo o convivente) può influenzarla significativamente. Infine, è possibile considerare che, anche se la gestione della salute dei sieropositivi nelle carceri appare preoccupante, paradossalmente è l'ambiente carcerario stesso ad offrire una delle poche opportunità per questi pazienti di ricevere un trattamento di diagnosi e cura [40].

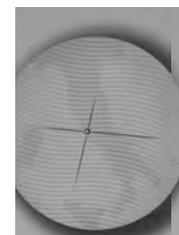


Bibliografia

- [1] Kim WR. The burden of hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002; 36 (5 Suppl 1): S30-4
- [2] Yenen S. Hepatitis C virus. In: Willke TA, Söyletir G, Doanay M, editors. *Infectious Disease*. Istanbul: Nobel Medical 1996; 700-04
- [3] World Health Organization (WHO): Initiative for Vaccine Research. State of the art of vaccine research and development, 2005. Accessibile online: http://www.who.int/vaccine_research/documents/Dip%20814.pdf
- [4] Wasley A, Miller JT, Finelli L. Surveillance for acute viral hepatitis-United States, 2005. *MMWR Surveill Summ* 2007; 56(3):1-24
- [5] Tibbs CJ. Methods of transmission of hepatitis C. *J Viral Hepat*. 1995; 2(3):113-9
- [6] La Torre G, Miele L, Mannocci A, Chiaradia G, Berloco F, Gabrieli ML, et al. Correlates of HCV seropositivity among familial contacts of HCV positive patients. *BMC Public Health*. 2006; 6:237
- [7] Honda M, Kaneko S, Unoura M, Kobayashi K, Murakami S. Risk of hepatitis C virus infections through household contact with chronic carriers: analysis of nucleotide sequences. *Hepatology* 1993; 17(6):971-6
- [8] Akahane Y, Kojima M, Sugai Y, Sakamoto M, Miyazaki Y, Tanaka T, et al. Hepatitis C virus infection in spouses of patients with type C chronic liver disease. *Ann Intern Med*. 1994; 120(9):748-52
- [9] Brusaferrro S, Barbone F, Andrian P, Brianti G, Ciccone L, Furlan A, et al. A study on the role of the family and other risk factors in HCV transmission. *Eur J Epidemiol*. 1999; 15(2):125-32
- [10] Van Der Poel CL. Hepatitis C virus and blood transfusion: past and present risks. *Journal of Hepatology* 1999; 31:101-106
- [11] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for Viral Hepatitis Surveillance and Case Management. Atlanta, GA 2005
- [12] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual Epidemiological Report 2011. Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data. Stockholm, 2011
- [13] World Health Organization (WHO). Global Alert and Response (GAR): Hepatitis C- Surveillance and Control, 2002. Accessibile online: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index4.html>
- [14] Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board: Global surveillance and control of hepatitis C, Antwerp, Belgium. *Journal of Viral Hepatology* 1999; 6:35-47
- [15] Yazdanpanah Y, De Carli G, Miguères B, Lot F, Campins M, Colombo C, et al. Risk factors for hepatitis C virus transmission to health care workers after occupational exposure: a European case-control study. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(10):1423-30
- [16] World Health Organization (WHO). Hepatitis C Fact sheet N°164; 2012. Accessibile online: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>
- [17] Centers for Disease Control and Prevention (CDC); National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), 2012. Accessibile online: <http://www.cdc.gov/immigrantrefugeehealth/guidelines/domestic/viral-hepatitis-figure5.html>
- [18] Prüss-Ustün A, Rapiti E, Hutin Y. Estimation of the global burden of disease attributable to contaminated sharps injuries among health-care workers. *Am J Ind Med*. 2005; 48(6):482-90
- [19] Strauss K; WISE Consensus Group. WISE recommendations to ensure the safety of injections in diabetes. *Diabetes Metab*. 2012; 38 Suppl 1:S2-8
- [20] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Hepatitis B and C in the EU neighborhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm, 2010
- [21] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe, Stockholm, 2009
- [22] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual Epidemiological Report 2012. Reporting on 2010 surveillance data and 2011 epidemic intelligence data. Stockholm, 2013
- [23] Sagnelli E, Stroffolini T, Mele A, Almasio P, Coppola N, Ferrigno L, et al. The importance of HCV on the burden of chronic liver disease in Italy: A multicenter prevalence study of 9.997 cases. *J Med Virol* 2005; 75:522-527
- [24] AISF -FIRE. Libro Bianco dell'Epatologia Italiana: Epidemiologia delle epatopatie acute e croniche in Italia, a cura della Commissione "Epidemiologia" dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), 2007
- [25] Angelico M, Cillo U, Fagioli S, Gasbarrini A, Gavrila C, Marianelli T, et al. Liver Match, a prospective observational cohort study on liver transplantation in Italy: study design and current practice of donor-recipient matching. *Dig Liver Dis*. 2011; 43(2):155-64
- [26] Gaeta GB, Cuomo G. Epidemiologia delle epatiti virali in Italia (Rassegna). *LigandAssay* 11 (4), 2006

- [27] Fabris P, Baldo V, Baldovin T, Bellotto E, Rassu M, Trivello R, et al. Changing Epidemiology of HCV and HBV Infections in Northern Italy. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42:527-532
- [28] Guadagnino V, Stroffolini T, Caroleo B, Menniti Ippolito F, Rapicetta M, Ciccaglione AR, et al. Hepatitis C virus infection in an endemic area of Southern Italy 14 years later: Evidence for a vanishing infection. *Dig Liver Dis.* 2012. pii: S1590-8658(12)00412-4
- [29] Ministero della Salute - Dipartimento della sanità pubblica e dell'innovazione. Popolazione tossicodipendente: indicazioni per la promozione della salute orale ed interventi di prevenzione e protezione; 2012. Accessibile online: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1889_allegato.pdf
- [30] Istituto Superiore di Sanità. Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA)-Rapporto 2000-2001, a cura di Mele A, Tosti ME, Spada E, Kondili L, Marzolini F. *Rapporti ISTISAN* 03/23, 2003; v, 64 p
- [31] La Torre G, Gualano MR, Semyonov L, Nicolotti N, Ricciardi W, Boccia A. Hepatitis C Virus Infection Trends in Italy, 1996-2006. *Hepat Mon.* 2011; 11(11):895-900
- [32] Istituto Superiore di Sanità. Epidemiology of acute viral hepatitis in Italy: results of the surveillance through SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta). A cura di Zuccaro O, Tosti ME, Mele A, Spada E and SEIEVA Collaborative Group. *Rapporti ISTISAN* 12/4 2012; v, 24 p.
- [33] La Torre G, Miele L, Chiaradia G, Mannocci A, Reali M, Gasbarrini G, et al. Socio-demographic determinants of coinfections by HIV, hepatitis B and hepatitis C viruses in central Italian prisoners. *BMC Infect Dis.* 2007; 7:100
- [34] Di Marco V, Faggioli S, Guido M, Pontisso P, Prati D. Documento AISF 2005. Booklet: L'infezione da virus dell'epatite C. Ed. Publica 2009; 1-51
- [35] Babudieri S, Longo B, Sarmati L, Starnini G, Dori L, Suligo B, et al. Correlates of HIV, HBV, and HCV infections in a prison inmate population: results from a multicentre study in Italy. *J Med Virol* 2005; 76:311-7
- [36] Almasio PL, Babudieri S, Barbarini G, Brunetto M, Conte D, Dentico P, et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B and C in special population groups (migrants, intravenous drug users and prison inmates). *Liver Dis* 2011; 43(8):589-95
- [37] Liao KF, Lai SW, Chang WL, Hsu NY. Screening for viral hepatitis among male non-drug-abuse prisoners. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41:969-73
- [38] O'Sullivan BG, Levy MH, Dolan KA, Post JJ, Barton SG, Dwyer DE, et al. Hepatitis C transmission and HIV post-exposure prophylaxis after needle- and syringe-sharing in Australian prisons. *Med J Aust* 2003; 178:546-9
- [39] Hammett TM, Harmon MP, Rhodes W. The burden of infectious disease among inmates of and releases from US correctional facilities, 1997. *Am J Public Health* 2002; 92:1789-94
- [40] Reed J, Lyne M. The quality of health care in prison: results of a year's programme of semistructured inspections. *BMJ* 1997; 315:1420-4





Attuali disponibilità di farmaci per il trattamento dell'Epatite cronica da HCV

Luca Miele*, Leda Semyonov**, Guglielmo Giraldi**, Rossella Melcarne**, Marco Biolato***, Giuseppe La Torre**

* Istituto di Medicina Interna. Università Cattolica del S. Cuore. Roma e UOC Medicina Interna, Gastroenterologia ed Epatologia, Complesso Integrato Columbus, Università Cattolica del S. Cuore. Roma

** Sezione di Igiene, Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Italia

*** Istituto di Medicina Interna. Università Cattolica del S. Cuore. Roma

TRATTAMENTO DELL'EPATITE C CRONICA

L'attuale trattamento per la forma cronica prevede in somministrazione settimanale, la combinazione di Peg-IFN alfa2a (al dosaggio di 180 mcg) o Peg-IFN alfa2b (al dosaggio di 1,5 mg/kg) insieme alla ribavirina, ad un dosaggio di 15 mg/kg/d nei pazienti infetti con genotipi 1,4,5,6 e con una dose fissa di 800 mg/d nei genotipi 2 e 3, ad eccezione di coloro che presentano predittori sfavorevoli di risposta (Body Mass Index >25, insulino-resistenza, sindrome metabolica, fibrosi severa o cirrosi, età avanzata) i quali dovrebbero ricevere un dosaggio di ribavirina in base al peso, similmente al genotipo 1. Le attuali linee guida raccomandano la somministrazione della terapia per 48 settimane nei pazienti affetti da genotipo 1,4,5 e 6, e 24 settimane di terapia per coloro che sono affetti dai genotipi 2 e 3. Tale durata prestabilita va successivamente adattata in base alla risposta virologica del paziente. Per il genotipo 1, una viremia non rilevabile (con una soglia di detezione <50 UI/l) dopo quattro settimane di trattamento definisce una **Rapid Virological Response (RVR)** e consente di ridurre la durata della terapia a 24 settimane, a patto che la carica virale basale fosse bassa (<400.000-800.000 UI/l). Una viremia non rilevabile dopo dodici settimane di trattamento definisce una **complete Early Virological Response (cEVR)** e comporta la prosecuzione del trattamento per le previste 48 settimane. Una viremia ancora rilevabile dopo dodici settimane di trattamento ma ridotta di almeno due logaritmi rispetto al basale definisce una **partial Early Virological Response (pEVR)** e comporta un ulteriore controllo della viremia a 24 settimane; se a 24 settimane la viremia non è rilevabile la terapia va proseguita fino a 72 settimane, altrimenti la terapia va interrotta per fallimento virologico (**partial responder**). Una

viremia ancora rilevabile dopo dodici settimane di trattamento e ridotta di meno di due logaritmi rispetto al basale definisce il paziente come **null responder** e comporta l'interruzione della terapia per fallimento virologico. Una viremia non rilevabile alla fine del trattamento definisce una **End of Treatment Response (ETR)**. Il vero endpoint virologico del trattamento è rappresentato da una viremia non rilevabile 24 settimane dopo la fine della terapia, che definisce una **Sustained Virological Response (SVR)**; è stato dimostrato che ottenere una SVR equivale a curare l'infezione in più del 99% dei pazienti [1,2,3].

L'attuale schedula terapeutica, che è stata riassunta nel paragrafo precedente, si è sviluppata e perfezionata nel corso degli ultimi dieci anni, a partire dal biennio 2001-2002 in cui sono stati completati gli studi registrativi delle due molecole di interferone peghilato in associazione alla ribavirina, che hanno superato i precedenti schemi basati sull'associazione di interferone non peghilato a somministrazione trisettimanale e ribavirina. Lo studio di Fried et al. [4] ha previsto la somministrazione di una dose di Peg-IFN alfa2a una volta a settimana in aggiunta alla ribavirina somministrata giornalmente, la somministrazione di Peg-IFN alfa2a e placebo e IFN alfa2b tre volte a settimana più l'assunzione di ribavirina giornalmente per 48 settimane. I pazienti trattati secondo il primo schema terapeutico hanno mostrato una migliore tolleranza e un miglioramento della SVR, rispetto agli altri trattamenti. La combinazione tra Peg-IFN alfa2a e ribavirina determina nel genotipo 1 una SVR del 46% rispetto al 21% raggiunto dalla combinazione tra IFN non peghilato e ribavirina. Risultati simili sono stati osservati dallo studio registrativo dell'interferone peghilato alfa2b, che in associazione a ribavirina (tra l'altro

FIGURA 1

GRAFICO CHE METTE IN EVIDENZA LA RISPOSTA VIROLOGICA

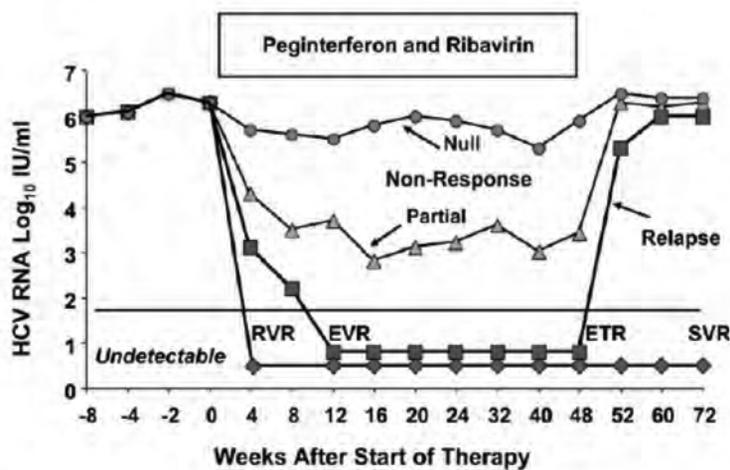
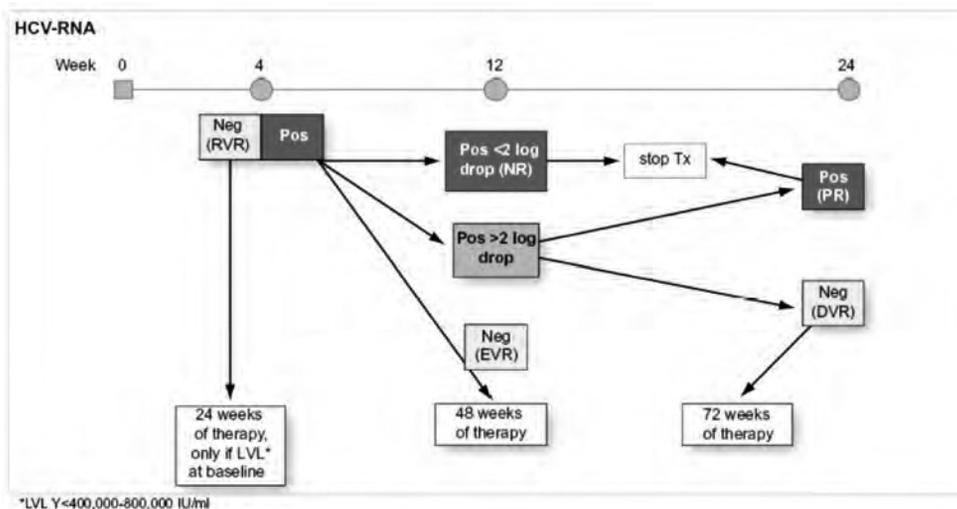


FIGURA 2

TERAPIA IN BASE ALLA RISPOSTA VIROLOGICA PER I PAZIENTI CON GENOTIPO 1



sottodosata) per 48 settimane ha mostrato un tasso di SVR nel genotipo 1 del 42% rispetto al 33% del gruppo di controllo (interferone non peghilato e ribavirina) [5].

Nel 2004, lo studio randomizzato a quattro bracci di Hadziyannis [6] ha testato due diverse opzioni per la schedula terapeutica basata sull'interferone peghilato alfa-2a e ribavirina: due durate differenti (24 o 48 settimane) e due dosaggi di ribavirina (dose standard di 1000 o 1200 mg al giorno e dose ridotta di 800 mg al giorno), mostrando una chiara superiorità in termini di SVR per i trattamenti di 48 vs 24 settimane e per il dosaggio standard vs

ridotto di ribavirina. Una maggiore durata del trattamento e una dose più alta di ribavirina non era necessaria nei pazienti con genotipo 2 o 3.

La terapia richiede la somministrazione di due farmaci differenti per vie diverse e non è priva di effetti collaterali motivo di frequenti visite mediche, aggiustamenti della dose e assenze dal lavoro; per tali motivi la ricerca di biomarcatori predittivi di SVR è stata da subito una priorità nella ricerca clinica in HCV. Lo studio di Davis ha mostrato come il raggiungimento di una EVR alla dodicesima settimana si associa al raggiungimento di una SVR nel 67-80% dei pazienti, ma soprattutto



che nessun paziente che non ha raggiunto una EVR alla dodicesima settimana ha poi ottenuto una SVR; la mancanza di EVR alla dodicesima settimana è diventata così la prima stopping rule per fallimento virologico della terapia [7].

La complessità del trattamento antivirale ha reso attraente la possibilità di un trattamento più breve (24 settimane) nel genotipo 1. Lo studio di Zeuzem, che ha confrontato due diverse durate di trattamento (24 vs 48 settimane) di interferone peghilato alfa2b e ribavirina in pazienti con genotipo 1 e bassa carica virale (<600.000 UI/ml) ha in parte deluso le aspettative; tuttavia un sottogruppo di pazienti che presentava livelli sierici di HCV RNA non determinabili a 4 settimane di terapia, ha raggiunto l'89% di SVR equiparabile al gruppo di controllo (85%) [8]. Risultati simili ai precedenti derivano dallo studio di Jensen et al. [9] che dimostra come dopo 4 settimane di trattamento con Peg-IFN alfa2a e ribavirina l'eliminazione dell'HCV RNA dal siero dei pazienti infetti da HCV di tipo 1 sia altamente predittiva del raggiungimento di una SVR, indipendentemente che il trattamento abbia una durata di 24 o di 48 settimane.

Nella gestione dei pazienti, il tempo in cui l'HCV RNA diventa non determinabile nel siero tramite il dosaggio attraverso la PCR (*Polymerase Chain Reaction*) ha una forte relazione con il raggiungimento della SVR. I pazienti con HCV RNA non determinabile o con un decremento superiore a 2log dopo 12 settimane di trattamento hanno il 58% di probabilità di raggiungere una SVR dopo 48 settimane di trattamento con Peg-IFN e ribavirina [10]. La probabilità di raggiungere una SVR aumenta con la durata del tempo in cui l'HCV RNA è soppresso al di sotto dei limiti di rilevazione durante il trattamento: è stato elaborato un modello matematico che ha predetto una SVR dell'80% se il trattamento viene proseguito per 32 settimane e del 90% se il trattamento viene proseguito per 36 settimane, dopo che l'HCV RNA diventa non identificabile. Questi dati suggeriscono che il trattamento deve essere continuato per un periodo minimo dopo che i livelli di HCV RNA non sono identificabili in modo da massimizzare la possibilità di una SVR [11].

Una estensione indiscriminata della terapia non ha un effetto benefico, tuttavia, esiste un sottogruppo di pazienti chiamati *slow responder* che possono beneficiare di un trattamento

prolungato a 72 settimane; tali pazienti possono essere identificati già dopo 4-12 settimane di terapia combinata [12]. I potenziali benefici legati all'estensione del trattamento è stato indagato da alcuni trial. Berg et al. [13] hanno confrontato la somministrazione di Peg-IFN alfa2a con una dose fissa di ribavirina (800 mg) in due gruppi di pazienti trattati rispettivamente per 48 e 72 settimane senza trovare differenze nella SVR. Questo studio ha mostrato comunque, che il tasso di SVR per entrambi i regimi terapeutici è simile nei pazienti con RVR o cEVR, ma significativamente più alta dopo 72 settimane di trattamento nei pazienti con pEVR. Un altro studio [14] ha analizzato gli effetti del medesimo trattamento dello studio precedente: il tasso di SVR è stato significativamente più elevato nel gruppo trattato per 72 settimane (45%) rispetto al gruppo trattato per 48 settimane (32%). L'estensione del trattamento fino a 72 settimane aumenta, quindi, la possibilità di raggiungere una SVR nei pazienti senza risposta virologica alla quarta settimana.

Tradizionalmente, gli individui di discendenza europea hanno sempre avuto una maggiore possibilità di SVR rispetto a quelli di discendenza africana. Recentemente, è stata fornita una possibile spiegazione di questo fenomeno con l'identificazione di un polimorfismo vicino al gene IL28B sul cromosoma 19 che codifica per l'IFN- λ -3; tale polimorfismo, studiato nei 3000 pazienti del trial IDEAL, si è rivelato un eccellente predittore di risposta all'interferone in tutte le razze, ed attualmente rappresenta il più importante predittore basale di SVR dopo il genotipo. Nei pazienti di discendenza europea, il genotipo CC è associato ad un tasso di SVR doppio rispetto al genotipo TT con un tasso simile nelle popolazioni di discendenza afroamericana e ispanica. Si stima che circa la metà della differenza nel raggiungimento della SVR, può essere attribuita alla frequenza dell'allele C tra individui di discendenza afroamericana e europea. Tale polimorfismo genetico sembra quindi essere associato ad una *clearance* naturale verso l'HCV, regolando l'immunità innata. Una migliore conoscenza del *signalling* che coinvolge l'IFN- λ -3 potrebbe rappresentare un potenziale elemento per future terapie antivirali [15].

Trattamento dell'epatite C acuta

L'epatite acuta da virus C è una entità clinica sottostimata, spesso i pazienti risultano

asintomatici o sviluppano sintomi del tutto aspecifici; soltanto il 15% delle malattie epatiche acute viene attribuito a questo virus [16, 17]. La possibilità di acquisire il virus tramite trasfusioni o altre procedure mediche o chirurgiche, ha raggiunto livelli di sicurezza, il rischio è stimato inferiore 1 su 1 milione di unità di sangue trasfuse e in media è dello 0.7% per punture accidentali da ago infetto [18]. La principale fonte di contagio è rappresentata, invece, dai tossicodipendenti con utilizzo promiscuo di aghi e siringhe infette [19].

Per indentificare la malattia, il dosaggio sierologico degli anticorpi non è un metodo affidabile, sono necessarie infatti fino a 12 settimane dopo l'esposizione affinché compaiano immunoglobuline anti-HCV-M e tutti i pazienti con sospetta infezione acuta dovrebbero essere sottoposti al dosaggio dell'HCV-RNA mediante PCR-RT (*Polimerase Chain Reaction- Real Time*) [20]. I pazienti sintomatici hanno una maggiore probabilità di eliminare spontaneamente il virus, quelli asintomatici invece hanno un rischio più elevato di sviluppare la forma cronica [21].

La durata e l'efficacia del trattamento dipendono dal genotipo virale e dalla cinetica dell'HCV-RNA durante le prime settimane di terapia; il regime terapeutico dovrebbe essere personalizzato sul singolo paziente che nell'85% dei casi potrà essere trattato secondo lo schema tradizionale [18].

La prima strategia di trattamento per l'epatite C si basa sull'utilizzo di IFN non peghilato. Una meta-analisi ha dimostrato che l'IFN somministrato in monoterapia incrementa la possibilità di ottenere una SVR rispetto a nessun trattamento; il tasso di SVR è stato più alto per alte dosi settimanali. Ritardare l'inizio della terapia fino a 60 giorni dall'insorgenza, non sembrerebbe compromettere la possibilità di una risposta favorevole [22].

L'introduzione degli IFN peghilati nel trattamento della forma cronica, hanno portato ad estendere tale trattamento anche nella forma acuta. Il loro impiego per 12-24 settimane si è dimostrato efficace nel raggiungere un tasso di SVR superiore all'80% [23]. Un trattamento breve della durata di 12 settimane può essere adatto a pazienti con effetti collaterali o difficili da trattare che diventano HCV RNA negativi entro le prime settimane di terapia [24,25]. La durata del trattamento con PEG-IFN in monoterapia, attualmente è di 24 settimane; un ciclo di 12 settimane è efficace nei pazienti

trattati a dosaggio pieno in cui l'HCV RNA non è più dosabile alla quarta settimana (RVR) [26].

Il trattamento combinato IFN e ribavirina può essere considerato in pazienti con un basso tasso di risposta, come i pazienti coinfectati da HIV o con genotipo 1, altrimenti non ci sono prove sufficienti da suggerire questo trattamento: il tasso di risposta alla terapia combinata non si è dimostrato significativamente più alto rispetto alla monoterapia [27,28,29].

Trattamento della cirrosi epatica

Il danno epatico cronico di qualsiasi eziologia, compresa quella da infezione da HCV, quando prolungato nel tempo evolve in cirrosi epatica in un terzo dei casi e può complicarsi con lo sviluppo di scompenso epatico (30% in 10 anni) così come di carcinoma epatocellulare (dall'1% al 3% l'anno) [3]. La cirrosi è una malattia cronica invalidante gravata da una importante mortalità, specialmente quando interviene la fase di scompenso; inoltre essa comporta un serio impegno di gestione clinica, richiedendo un sempre maggior dispendio di risorse e terapie, fino al trapianto di fegato, nei casi in cui sia possibile questo tipo d'intervento [17].

I pazienti cirrotici sono coloro che hanno il maggior beneficio dall'ottenere la SVR. La loro storia naturale vede una probabilità del 7,5%/anno di sviluppare un evento clinico (scompenso epatico con Child Pugh score ≥ 7 , epatocarcinoma, emorragia da varici, ascite, encefalopatia epatica, peritonite batterica spontanea, o morte). Il raggiungimento dell'SVR è associato ad una riduzione dell'insorgenza dello scompenso epatico, di epatocarcinoma e della mortalità [30].

I pazienti cirrotici sono anche i pazienti più difficili da trattare: il tasso di interruzioni della terapia è più alto rispetto ai pazienti non cirrotici, sia perché la probabilità di ottenere una SVR è più bassa (25% vs 45% per il genotipo 1), sia perché gli eventi avversi sono più frequenti e più gravi. Lo spettro degli eventi avversi è lo stesso dei pazienti non cirrotici, ad eccezione della piastrinopenia, evento comune nel cirrotico e che può richiedere la somministrazione di eltrombopag [31].

Vengono considerati per il trattamento tutti i pazienti con cirrosi compensata (sia clinica che istologica) e naive al trattamento (come da linee guida AISF 2010) [1].



GESTIONE DEGLI EVENTI AVVERSI

L'attuale terapia antivirale per l'epatite virale C (HCV) con interferoni peghilati (Peg-IFN) alfa-2a e alfa-2b in associazione a ribavirina (RBV) è gravata in circa il 20-30% dei casi da una scarsa tollerabilità con una frequente insorgenza di effetti collaterali che può portare all'interruzione del trattamento in circa il 10-15% dei pazienti [32, 33].

L'Interferone (IFN) è una citochina la cui principale attività in vivo consiste nell'immunomodulazione e nella riduzione della replicazione virale e della proliferazione delle cellule infette. La peghilazione è un processo chimico che permette all'interferone di avere alcune caratteristiche vantaggiose tra cui: assorbimento più lento, emivita più lunga, clearance più lenta, riduzione dell'immunogenicità. La RBV è un analogo nucleosidico con attività antivirale contro i virus a DNA e RNA [34].

La gestione dei effetti collaterali è fondamentale affinché la terapia abbia un esito positivo: l'aderenza al trattamento, soprattutto nelle prime 12 settimane, è essenziale per ottenere una risposta virologica sostenuta (SVR). La riduzione della dose dopo questo periodo critico, di Peg-IFN e/o RBV sembra avere effetti molto minori sulla SVR rispetto ad una eventuale cessazione anticipata della terapia [35].

I pazienti devono essere consapevoli del rischio elevato di sviluppare effetti collaterali (anche più di uno) che possono peggiorare la loro qualità della vita (QoL), devono inoltre essere istruiti sulle misure terapeutiche destinate a ridurre questi effetti collaterali, ad esempio l'uso di antipiretici, analgesici o antidepressivi. Regolari visite di follow-up e un facile accesso al personale medico specialistico in caso di effetti collaterali sono fondamentali per rilevare e gestire le eventuali reazioni avverse al fine di ridurre al minimo i tassi di interruzione del trattamento [2].

Alcuni degli effetti collaterali della terapia antivirale sono immediati, altri ritardati, alcuni ben tollerati, altri gravi a tal punto da portare a riduzione delle dosi o anche a sospensione del trattamento. I Peg-IFN possono inoltre provocare o aggravare disordini di tipo neuropsichiatrico, autoimmunitario, ischemico e infettivo, nonché causare depressione midollare soprattutto a carico dei neutrofili e delle piastrine [35, 36].

Gli studi italiani randomizzati MIST [37] e NAST [38], hanno documentato un vantaggio

in termini di SVR di circa il 10% per alfa-2a rispetto ad alfa-2b; in entrambi gli studi i pazienti coinvolti sono stati circa 200 per braccio. Da questi studi di comparazione diretta (MIST, NAST) si ricava inoltre una riduzione della dose di alfa 2a per neutropenia (9% vs 4% nel MIST) e la sospensione per eventi avversi per alfa 2b (13,7% vs 2,5% nel NAST).

Una maggiore efficacia antivirale di PegIFN alfa 2a rispetto al PegIFN alfa 2b è stata riportata anche da un altro studio americano [39] e nello studio tedesco PRACTICE [40].

Lo studio IDEAL [41] è il più numeroso studio prospettico randomizzato condotto finora di confronto tra i due PegIFN (alfa-2a e alfa-2b) + RBV. Dai risultati emerge che gli effetti collaterali più frequenti del trattamento con Peg-INF alfa2a + RBV sono neutropenia, rash cutaneo e infezioni, mentre con Peg-INF alfa2b + RBV sono più frequenti cefalea, nausea, febbre, mialgie e depressione. Tali eventi avversi si verificano sia in caso di trattamento di prima scelta, sia in caso di ritrattamento. I tassi di SVR erano simili tra i due gruppi, ma i dosaggi di ribavirina erano somministrati in maniera diversa nei due gruppi, inficiando il risultato.

I trial di Fried [4] e Manns [5] hanno registrato come eventi avversi depressione (alfa 2b 9% vs alfa 2a 23%) e anemia (alfa 2a 22% vs alfa 2b 31%).

La metanalisi Cochrane di Awad et al. [42] non evidenzia alcuna differenza di sospensione per eventi avversi, sebbene quest'ultimi non vengano valutati singolarmente. Tuttavia emerge che il trattamento con Peg-INF alfa-2a incrementa il numero di pazienti che raggiungono la SVR rispetto al Peg-INF alfa-2b (47% versus 41%).

Le linee guida non si esprimono circa una preferenza verso uno dei due interferoni peghilati [1, 2, 3].

La RBV aumenta il rischio di anemia emolitica che può presentarsi precocemente anche dopo 1 o 2 settimane dopo l'inizio della terapia; raramente compaiono reazioni acute da ipersensibilità: orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi [32,35].

Ad ogni visita, i pazienti devono essere valutati clinicamente per quanto concerne l'astenia, depressione, irritabilità, insonnia, reazioni cutanee e dispnea. Inoltre, i pazienti devono essere informati sul rischio di teratogenicità della RBV: l'effetto teratogeno si verifica durante tutto il trattamento e per i sei mesi successivi, e sia nel sesso femminile che maschile, per cui si raccomanda una

contraccezione per tutto il suddetto periodo. Parametri ematologici e biochimici di tossicità del trattamento (neutropenia, anemia, trombocitopenia, e picchi di ALT) devono essere valutati alle settimane 1, 2, e 4 di trattamento e ad intervalli di 4-8 settimane successivamente.

Le tabelle 1 e 2 riportano gli effetti collaterali comuni e non comuni, rispettivamente, del trattamento con Peg-IFN e RBV della terapia antivirale.

Le alterazioni ematologiche (neutropenia, trombocitopenia e anemia) sono la causa che porta più spesso alla necessità di riduzione delle dosi o all'interruzione del trattamento [4, 32].

L'evento avverso più comune è l'anemia (emoglobina <12 g / dl) [43,44]: gli eritrociti accumulano selettivamente i metaboliti della RBV, subiscono un danno ossidativo della membrana e vanno incontro ad emolisi, che è reversibile entro 4-8 settimane dall'interruzione del trattamento. Inoltre, sia l'IFN che la RBV hanno proprietà mielosoppressiva. Durante le prime 4 settimane di trattamento, i livelli di Hb diminuiscono in media di 2-3 g / dl, portando ad una reticolocitosi compensativa [5]. I livelli ematologici vanno monitorati ogni 2 settimane, o più frequentemente se necessario, con particolare attenzione per i soggetti con malattia cardiaca che possono richiedere una precoce interruzione della RBV se diventano anemici. Livelli di Hb<12 g/dl (media di decremento del 3,7 g/dl) sono stati riportati nel 52% dei pazienti trattati con Peg-IFN a-2a +

RBV; anemia moderata (Hb <11 g/dl) nel 30% dei casi; anemia significativa (Hb<10 g/dl) nel 9-13% dei pazienti [36].

La gestione convenzionale dell'anemia prevede una riduzione della dose di RBV a 600 mg / die per i livelli di Hb<10 g/dl [36], a dose di RBV deve essere ridotta di 200 mg alla volta. La somministrazione di RBV deve essere sospesa se il livello di emoglobina scende sotto 8,5 g / dl. Alternativamente, si possono somministrare fattori di crescita per mantenere alte le dosi di Peg-IFN-a e/o RBV [2].

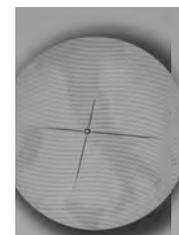
In risposta al processo emolitico, i pazienti sviluppano una reticolocitosi reattiva, per questo, con l'uso di eritropoietina ricombinante umana (rHuEPO), quali epoetina alfa (EPO-a), epoetina beta (EPO-b) e darbepoetina alfa, è possibile correggere l'emopoiesi inadeguata e migliorare l'anemia; tuttavia, a causa del tempo richiesto per la maturazione dei progenitori eritroidi, un significativo aumento della concentrazione di Hb non si verifica prima di 2 settimane e può durare fino a 6 settimane [44].

L'rHuEPO può essere utilizzata per mantenere o migliorare i livelli di Hb, al fine di evitare una riduzione/interruzione della dose di RBV e per migliorare il benessere dei pazienti. L'rHuEPO va somministrata quando il livello di Hb scende <10 g/dl. Il dosaggio di Hb deve essere rivalutato 2 settimane dopo la somministrazione di eritropoietina. Successivamente, la dose di rHuEPO deve essere ridotta se l'aumento

TABELLA 1

EFFETTI COLLATERALI COMUNI DEL TRATTAMENTO CON INTERFERONE PEGILATO (PEG-IFN) E RIBAVIRINA (RBV) [35]

Reazione locale nel punto di iniezione
Astenia
Cefalea
Mialgia
Piressia
Rigidità
Alopecia
Artralgia
Irritabilità
Depressione
Anoressia
Rash cutaneo
Anemia
Neutropenia
Trombocitopenia



dell'Hb > 1 g / dl e interrotta se il livello di Hb è salito a > 12 g/dl. Il livello di Hb deve essere poi rivalutato a 4 settimane. La terapia con rHuEPO può essere risomministrata al 50% della dose iniziale se il livello di Hb scende di nuovo < 12 g/dl. Se l'aumento di Hb è < 1 g/dl dopo 4 settimane di somministrazione, la dose di rHuEPO può essere aumentata. Le linee guida per la somministrazione di rHuEPO [45] includono:

1. uso di formulazioni short acting;
2. uso iniziale in caso di valori di emoglobina < 10 g / dL con una dose di 40.000 UI SC settimanale;

3. sospensione di eritropoietina per valori di emoglobina > 12 g / dL.

Nella maggioranza dei centri italiani il protocollo prevede l'impiego in prima battuta del massimo dosaggio (40.000 UI sottocute una volta a settimana) sia per epoetina alfa che beta, con l'obiettivo di avere un recupero di Hb di 1,5-2 g/dl in 3-4 settimane; secondo le norme AIFA (legge 648/96), per poter attuare l'eritropoietina con questa indicazione, il paziente deve aver raggiunto una risposta virologica [46,47].

La dose di Peg-IFN-a deve essere ridotta nel caso in cui la conta assoluta dei neutrofili

TABELLA 2

EFFETTI COLLATERALI NON COMUNI DEL TRATTAMENTO CON INTERFERONE PEGILATO (PEG-IFN) E RIBAVIRINA (RBV) [35]	
AUTOIMMUNI	Iper o ipotiroidismo Miastenia gravis Morbo di Addison Lupus eritematoso sistemico Celiachia Diabete mellito di tipo 1 Porpora trombocitopenica idiopatica
RESPIRATORI	Bronchiolite obliterante
	Polmonite interstiziale
PSICHIATRICI AND NEUROLOGICI	Depressione maggiore Ideaazione Suicidiaria Psicosi acuta Mania Perdita di memoria Tinnito Stroke Attacco ischemico transitorio
CARDIOVASCOLARI	Aritmia Cardiaca
	Peggioramento della cardiopatia ischemica
	Insufficienza cardiaca congestizia
OFTALMOLOGICI	Amaurosi
	Emorragia retinica
	Trombosi venosa retinica
DERMATOLOGICI	Esacerbazione della psoriasi
	Eruzione cutanea fotosensibile
	Sarcoidosi
	Ulcere cutanee
	Dermatite grave
RENALI	Sindrome nefrosica
	Rischio di rigetto del trapianto
	Nefrolitiasi
	Insufficienza renale acuta

scendano di sotto di 750/mm³ o la conta delle piastrine scendano di sotto di 50.000/mm³ [2].

Quando si utilizza il Peg-IFN-a2a, la dose può essere ridotta di 180-135 lg/settimana e poi a 90 lg/settimana. Quando si utilizza il Peg-IFN-a2b, la dose può essere ridotta di 1,5-1,0 lg/kg/settimana e poi di 0,5 lg/kg/settimana. La somministrazione di Peg-IFN-a deve essere interrotta se la conta dei neutrofili scende <500/mm³ o se la conta delle piastrine scende <25.000/mm³ [2]. Se la conta di neutrofili o piastrine tende a risalire, il trattamento può essere ripreso, ma con dose ridotta. Attualmente, la riduzione della dose è l'unico espediente sicuro per la gestione della neutropenia; sebbene in alcuni paesi europei si somministrino fattori di crescita che stimolano la differenziazione, la sopravvivenza e la migrazione dei granulociti (G-CSF) alla dose di 300 mcg tre volte alla settimana nel caso in cui la conta dei neutrofili scenda <750-500/mm³, non ci sono evidenze scientifiche sufficienti per raccomandare questa pratica come trattamento standard [48, 49, 50].

Il trattamento deve essere immediatamente interrotto in caso di riacutizzazione dell'epatite (livelli di ALT 10 volte superiori alla norma, se non è già presente al momento di iniziare il trattamento) o in caso di grave infezione batterica, indipendentemente dalla conta dei neutrofili [2].

Tra gli effetti collaterali più comuni alla terapia vi è una reazione febbrile simil-influenzale associata a brividi, cefalea, mialgie che si riscontra poche ore dopo l'iniezione di Peg-IFN: può durare inizialmente fino a 24-36 ore, ma progressivamente si attenua nell'arco delle prime 4-6 settimane risultando ben tollerata dai pazienti ed è controllata con trattamento antinfiammatorio sintomatico a base di paracetamolo 2 g/24 h [51].

L'astenia, si presenta nel 90% dei pazienti e compare già dopo le prime somministrazioni di IFN aumentando di intensità nel corso del trattamento: per questo si consiglia un periodo di riposo nei giorni successivi alle iniezioni di Peg-IFN [52]; tuttavia se l'astenia è profonda, il paziente deve essere valutato per altre cause, come l'anemia, l'ipotiroidismo, la depressione.

La depressione si verifica in circa il 37% dei pazienti, con un forte impatto negativo sulla qualità della vita dei pazienti ed è la ragione più frequente per l'interruzione della terapia antivirale: tutti i pazienti devono essere sottoposti a screening per morbilità psichiatrica, in particolare depressione, prima dell'inizio della terapia con IFN. Inoltre,

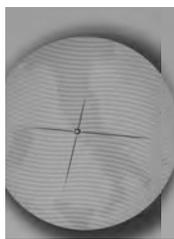
questi pazienti devono essere strettamente controllati, preferibilmente con strumenti quali il *Beck Depression Inventory (BDI)* prima del trattamento e a intervalli regolari con un appropriato *follow-up*. Pazienti con depressione lieve-moderata sono in grado di gestirla con l'uso di antidepressivi come fluoxetina, sertralina, citalopram, paroxetina, nortriptilina, imipramina e regolazione del dosaggio del Peg-IFN [2, 4, 32, 35]. Generalmente la terapia con antidepressivi deve essere iniziata durante la terapia antivirale, mentre una terapia antidepressiva preventiva in pazienti selezionati può ridurre l'incidenza di depressione durante il trattamento, senza alcun impatto sulla SVR [53].

Comunemente può evidenziarsi una reazione sul sito di iniezione del Peg-IFN che si presenta con una papula rossa e rilevata che può espandersi per 5 cm o più di circonferenza: tali lesioni possono richiedere settimane per risolversi e va scongiurato lo sviluppo di un ascesso (che eventualmente andrà trattato con antibiotici per via orale senza interruzione del Peg-IFN [4, 32, 35]. Una utile misura preventiva è quella di raccomandare al paziente di variare ogni volta il sito di iniezione (addome, cosce, glutei).

La tosse secca, non produttiva è solitamente causata dalla RBV ed è generalmente ben tollerata nella maggior parte dei pazienti; qualora la tosse diventi produttiva o si associno altri segni e sintomi, va esclusa la possibilità che si sia instaurata una polmonite. La terapia antivirale deve essere sospesa fino al termine della eventuale terapia antibiotica e comunque fino ad una evidenza clinica di miglioramento [4, 32, 35].

Un altro effetto collaterale della terapia con RBV è il *rash* cutaneo maculo-papulare e pruriginoso sul tronco, che poco risponde al trattamento topico con steroidi; qualora l'eruzione cutanea si propaghi al volto, provocando un grave edema periorbitale, la RBV deve essere interrotta [2, 4, 32, 35].

A causa del possibile sviluppo di disfunzioni tiroidee, le linee guida EASL raccomandano di controllare il TSH (ormone stimolante la tiroide) e gli autoanticorpi (anti-nucleo, anti-muscolo liscio, anti-LKM, anti-mitocondrio, anti-TPO, anti-tireoglobulina) prima di iniziare il trattamento con Peg-IFN, ogni 12 settimane di terapia e 24 settimane dopo; inoltre, il dosaggio di TSH andrebbe poi ripetuto a intervalli regolari fino a 96 settimane dalla fine del trattamento per il rischio di un ipotiroidismo tardivo (e in qualsiasi momento il paziente riporti sintomi



suggestivi di ipoo ipertiroidismo) [2, 4, 32, 35].

La tiroidite indotta da interferone (IIT) è un comune effetto collaterale della terapia con IFNa, che può interferire con la gestione dell'epatite tanto da richiedere a volte l'interruzione della terapia [54]. Spesso i sintomi di ipotiroidismo come affaticamento e aumento di peso possono attribuirsi anche alla stessa epatite o alla terapia con IFNa, e ciò ritarda la diagnosi portando allo sviluppo di ulteriori complicazioni. L'IIT può manifestarsi clinicamente come tiroidite autoimmune, con tireotossicosi precoce e ipotiroidismo successivo o come ipotiroidismo non-autoimmune: circa il 10% dei pazienti sviluppa una tiroidite franca e il 30% una tiroidite autoimmune subclinica [54]. La maggior parte dei casi risolvono spontaneamente, o possono evolvere in ipotiroidismo permanente, mentre alcuni pazienti possono sviluppare complicazioni come una fibrillazione atriale, che richiede l'ablazione della tiroide prima di ripetere il trattamento con IFNa. [32, 35, 54].

A causa dei potenziali effetti collaterali oftalmologici, si effettua un esame con lampada a fessura su tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento con Peg-IFN. Si consiglia l'interruzione della terapia qualora si verificasse un disturbo visivo soprattutto nei pazienti a rischio per le malattie della retina come quelli con ipertensione e/o diabete finché non si sia esclusa una eventuale lesione retinica [35, 4, 32, 35].

Inoltre, a causa dei rari casi di aritmia e/o cardiomiopatia che sono stati associati al trattamento con Peg-IFN, il paziente viene sottoposto ad un elettrocardiogramma a riposo prima di iniziare la terapia [2, 4, 32, 35].

Alcune comorbidità possono influenzare i tassi di SVR, come l'obesità, la sindrome metabolica o l'abuso di alcool, così come altre condizioni possono ridurre la *compliance* o aumentare il rischio di effetti collaterali, come l'anemia e le malattie della tiroide [55].

- Peso corporeo. Il *body mass index* (BMI) influenza negativamente la risposta a Peg-IFN-a e RBV, anche dopo aggiustamento della dose; la riduzione del BMI prima della terapia antivirale è raccomandata ed è associata a una migliore SVR [56].
- Consumo di alcol. E' importante assicurare che i pazienti si astengano dal consumo abituale di alcool dal momento che questo porta alla progressione accelerata della fibrosi epatica ed ad una ridotta risposta alla

terapia antivirale.

- Insulino-resistenza. La resistenza all'insulina è associata alla progressione della fibrosi in epatite C cronica, inoltre l'aumento dell'*HOMA index* si è dimostrato essere un predittore di fallimento del trattamento, sebbene non vi siano evidenze di efficacia dell'uso di una terapia volta a migliorare l'insulino-resistenza per migliorare i tassi di SVR [57].

In conclusione, molti degli effetti collaterali possono essere gestiti con una specifica terapia di supporto (paracetamolo per la febbre ed i dolori osteoarticolari, epoetina per l'anemia, fattori di crescita per la neutropenia, inibitori della ricaptazione della serotonina per la depressione, alprazolam/oxazepam per l'irritabilità, zolpidem per l'insonnia, antistaminici per il prurito, cortisonici per le eruzioni cutanee, antagonisti dei recettori 5-HT₃ per il vomito, megestrolo per l'anoressia), mentre per altri l'unica misura efficace è la riduzione del dosaggio del Peg-IFN (trombocitopenia, alopecia) o della RBV (tosse).

TRATTAMENTO DELL'EPATITE C IN ALCUNE POPOLAZIONI SPECIALI

Pazienti dializzati

L'epatite C, che può trasmettersi nel dialisato attraverso molteplici vie, ha una prevalenza del 10-80% nella popolazione dei pazienti dializzati [58]. L'infezione da HCV ha un impatto negativo sulla sopravvivenza sia nel paziente sottoposto a dialisi, sia dopo trapianto di rene [59]. D'altra parte, la terapia antivirale nel paziente in emodialisi ha sempre presentato molte criticità, tra cui la difficoltà di dosaggio della ribavirina, che non è efficacemente rimossa dal filtro di dialisi e la cui dose di partenza è di 200 mg/d, e l'elevata frequenza di anemia dovuta al concomitante deficit di eritropoietina, che quasi sempre richiede l'impiego di epoetina sottocute. Nonostante queste difficoltà, in centri specializzati si sono ottenute percentuali di risposta paragonabili alla popolazione di riferimento [60]. A causa del rischio di rigetto (sia acuto che cronico), l'impiego di interferone è attualmente controindicato nei pazienti trapiantati di rene al di fuori di trials clinici [61]. Al paziente candidato per trapianto di rene si propone, se possibile, il trattamento antivirale prima del trapianto, sospendendolo temporaneamente dalla lista d'attesa.

Pazienti coinfecti HBV-HCV

I virus HBV e HCV condividono un'elevata prevalenza a livello mondiale e comuni modalità di trasmissione, pertanto la coinfezione HBV-HCV è comune in aree endemiche o in popolazioni specifiche ad alto rischio, come i tossicodipendenti, i dializzati, i pazienti HIV-positivi. Inoltre, i dati sull'epatite B occulta (HbsAg negativo, HbcAb positivo) suggeriscono una sottostima della reale prevalenza della coinfezione [62]. I due virus possono replicare negli stessi epatociti, spesso con un meccanismo di reciproca inibizione, generalmente con una dominanza di HCV su HBV. Rispetto ai pazienti monoinfetti, i coinfecti HBV/HCV tendono ad avere un danno epatico più grave, una maggiore probabilità di cirrosi epatica e scompenso epatico, e una maggiore incidenza di carcinoma epatocellulare [63]. La terapia con interferone peghilato e ribavirina ha dimostrato un'efficacia simile nell'ottenere l'SVR nei coinfecti rispetto ai monoinfetti. All'eradicazione di HCV, vi è un rischio di riattivazione di HBV che può

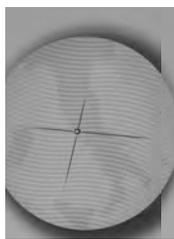
richiedere un successivo trattamento con analoghi nucleo(s)tidici [64].

Pazienti trapiantati di fegato

Virtualmente tutti i pazienti trapiantati sviluppano una recidiva HCV, che è variabile da paziente a paziente ma mediamente è accelerata e più aggressiva rispetto alla popolazione generale a causa dei farmaci immunosoppressivi. Per tale ragione, i trapiantati HCV-positivi hanno una più bassa sopravvivenza complessiva e dell'organo rispetto ai pazienti HCV-negativi [65]. Il trattamento antivirale va considerato in tutti i pazienti con fibrosi significativa. I tassi di SVR nei pazienti trapiantati sono più bassi rispetto alla popolazione generale, nell'ordine del 30%, a causa anche dell'alto numero di interruzioni per tossicità. I pazienti trapiantati hanno un profilo di effetti collaterali particolare, che include una mielotossicità accentuata, infezioni, rigetto acuto e cronico ed induzione di un'epatite alloimmune [66].

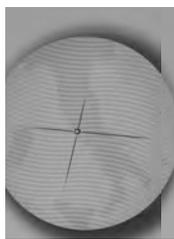
Bibliografia

- [1] Italian Association for the Study of the Liver; Italian Society of infectious, Tropical Diseases; Italian Society for the Study of Sexually Transmitted Diseases. Practice guidelines for the treatment of hepatitis C: recommendations from an AISF/SIMIT/SIMAST Expert Opinion Meeting. *Dig Liver Dis* 2010; 42(2):81-91.
- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55(2):245-64.
- [3] Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49(4):1335-74
- [4] Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347(13):975-82.(a)
- [5] Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):958-65
- [6] Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140(5):346-55
- [7] Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38(3):645-52
- [8] Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006; 44(1):97-103
- [9] Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006; 43(5):954-60
- [10] Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Gonçales Jr FL, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol* 2005;43:425-433
- [11] Drusano GL, Preston SL. A 48-week duration of therapy with pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin may be too short to maximize long-term response among patients infected with genotype-1 hepatitis C virus. *J Infect Dis* 2004; 189(6):964-70
- [12] Marcellin P, Heathcote EJ, Craxì A. Which patients with genotype 1 chronic hepatitis C can benefit from prolonged treatment with the 'accordion' regimen? *J Hepatol* 2007; 47(4):580-7



- [13] Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 130(4):1086-97
- [14] Sánchez-Tapias JM, Diago M, Escartín P, Enríquez J, Romero-Gómez M, Bárcena R, et al. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006; 131(2):451-60
- [15] Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461(7262): 399-401
- [16] Santantonio T, Sinisi E, Guastadisegni A, Casalino C, Mazzola M, Gentile A, et al. Natural course of acute hepatitis C: a long-term prospective study. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 104-13.
- [17] Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2000; 31: 777-82
- [18] Wiegand J, Deterding K, Cornberg M, Wedemeyer H. Treatment of acute hepatitis C: the success of monotherapy with (pegylated) interferon alpha. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62(5):860-5
- [19] Martinez-Bauer E, Fornis X, Armelles M et al. Hospital admission is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain. *J Hepatol* 2008; 48: 20-7
- [20] Mondelli MU, Cerino A, Cividini A. Acute hepatitis C: diagnosis and management. *J Hepatol* 2005; 42 (Suppl. 1): S108-14
- [21] Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, et al. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology* 2003; 37: 60-64
- [22] Licata A, Di Bona D, Schepis F, et al. When and how to treat acute hepatitis C? *J Hepatol* 2003;39:1056-62
- [23] Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *Lancet* 2008; 372(9635):321-32
- [24] De Rosa FG, Bargiacchi O, Audagnotto S, Garazzino S, Cariti G, Raiteri R, et al. Dose-dependent and genotype-independent sustained virological response of a 12 week pegylated interferon a-2b treatment for acute hepatitis C. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 360-3
- [25] Calleri G, Cariti G, Gaiottino F, De Rosa FG, Bargiacchi O, Audagnotto S, et al. A short course of pegylated interferon-a in acute HCV hepatitis. *J Viral Hepat* 2007; 14: 116-21
- [26] Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. *J Hepatol* 2008; 49(4):625-33
- [27] Kamal SM, Ismail A, Graham CS, He Q, Rasenack JW, Peters T, et al. Pegylated interferon alpha therapy in acute hepatitis C: relation to hepatitis C virus-specific T cell response kinetics. *Hepatology* 2004; 39: 1721-31
- [28] Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003; 125: 80-88.
- [29] Rocca P, Bailly F, Chevallier M, Chevallier P, Zoulim F, Trépo C. Early treatment of acute hepatitis C with interferon alpha-2b or interferon alpha-2b plus ribavirin: study of sixteen patients. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 294-99
- [30] Dienstag JL, Ghany MG, Morgan TR, Di Bisceglie AM, Bonkovsky HL, Kim HY, et al. A prospective study of the rate of progression in compensated, histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2011; 54(2):396-405
- [31] McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, Rodriguez-Torres M, Sigal S, Bourliere M, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med* 2007 ; 357(22):2227-36
- [32] Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002; 36: S237-44. (b)
- [33] Cavalletto L , Bernardinello E , Diodati G, Raise E, Gatta A, Chemello L. Terapia con Peg-interferone e ribavirina nell'epatite cronica C: costo-efficacia e farmacoutilizzazione nella comune pratica clinica. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2008; 9(4): 173-181
- [34] Wang YS, Elliot K "Virologia Medica". In: *Principi di Medicina Interna*. Harrison, Fauci A.S., Braunwald E., Isselbacher K.J., Wilson J.D., Martin J.B., Kasper D.L., Hauser S.L., Longo D.L., Eds, McGraw-Hill Publ, Milano, 1999; 7(11):1234-5
- [35] Aspinall RJ, Pockros PJ. The management of side-effects during therapy for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(9):917-29
- [36] PEG-Intron™ (recombinant peginterferon alfa-2b) package insert. Kenilworth, NJ: Schering Corporation, 2003
- [37] Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, et al. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010; 138(1):108-15
- [38] Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010; 138(1):116-22
- [39] Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Mole LA. Predictors of response of US veterans to treatment for the hepatitis C virus. *Hepatology* 2007;46:37-47
- [40] Witthoef T, Hueppe D, John C, Goelz J, Meyer U, Heyne R. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a or -2b plus ribavirin in the routine daily treatment of chronic hepatitis C patients in Germany: the practice

- study. In: 43rd annual meeting of the European association for the study of the liver (EASL), 23–27 April 2008, Milan, Italy. *J Hepatol* 2008;48(Suppl. 2):S315.
- [41] McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361:580-93
- [42] Awad T, Thorlund K, Hauser G, Stimac D, Mabrouk M, Gluud C. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C: systematic review of randomized trials. *Hepatology* 2010; 51(4):1176-84
- [43] Tanaka N, Ishida F, Tanaka E. Ribavirin-induced pure red-cell aplasia during treatment of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2004; 350: 1264–5.
- [44] Falasca K, Ucciferri C, Mancino P, Gorgoretti V, Pizzigallo E, Vecchiet J. Use of epoietin beta during combination therapy of infection with hepatitis C virus with ribavirin improves a sustained viral response. *J Med Virol* 2010;82:49–56
- [45] Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-17.
- [46] <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/normativa-di-riferimento-sperimentazione-clinica>
- [47] *Gazzetta Ufficiale* 10 Marzo 2000 n. 58
- [48] Thevenot T, Cadranet JF, Di Martino V, Pariente A, Causse X, Renou C, et al. A national French survey on the use of growth factors as adjuvant treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;45:377–383
- [49] Wang Q, Miyakawa Y, Fox N, Kaushansky K. Interferon- alpha directly represses megakaryopoiesis by inhibiting thrombopoietin-induced signaling through induction of SOCS- 1. *Blood* 2000; 96: 2093–9
- [50] Kontorinis N, Agarwal K, Dieterich DT. Current status of the use of growth factors and other adjuvant medications in patients receiving peginterferon and ribavirin. *Rev Gastroenterol Disord* 2004; 4 (Suppl. 1): S39–47
- [51] Glue P, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK, Salfi M, et al. For the International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). “A Dose-Ranging Study of Pegylated Interferon Alpha 2b and Ribavirin in Chronic Hepatitis C”. *Hepatology* 2000; 32:647-653
- [52] Dieperink E, Ho SB, Thuras P, Willenbring ML. A Prospective Study of Neuropsychiatric Symptoms Associated with Interferon-a-2b and Ribavirin Therapy for Patients with Chronic Hepatitis C. *Psychosomatics* 2003; 44(2): 104-12
- [53] Schaefer M, Hinzpeter A, Mohmand A, Janssen G, Pich M, Schwaiger M, et al. Hepatitis C treatment in “difficult-to-treat” psychiatric patients with pegylated interferon-alpha and ribavirin: response and psychiatric side effects. *Hepatology* 2007;46:991–998
- [54] Tomer Y, Menconi F. Interferon induced thyroiditis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23:703–12
- [55] Almasio PL, Babudieri S, Barbarini G, Brunetto M, Conte D, Dentico P, et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B and C in special population groups (migrants, intravenous drug users and prison inmates). *Dig Liver Dis.* 2011; 43(8):589-95
- [56] Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:639–644
- [57] Romero-Gomez M, Vilorio MD, Andrade RJ, Salmeron J, Diago M, Fernandez-Rodriguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005;128:636–641
- [58] Fabrizi F, Poodard F, Martin Hepatitis P. C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology* 2002; 36: 3–10
- [59] Fabrizi F, Takkouche B, Lunghi G, Dixit V, Messa P, Martin P. The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients: meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat* 2007; 14(10):697-703
- [60] Rendina M, Schena A, Castellaneta NM, Losito F, Amoroso AC, Stallone G, et al. The treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin in haemodialysed patients awaiting renal transplant. *J Hepatol* 2007; 46(5):768-74
- [61] Berenguer M. Treatment of chronic hepatitis C in hemodialysis patients. *Hepatology* 2008 ; 48(5):1690-9
- [62] Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23(4):512-20
- [63] Jamma S, Hussain G, Lau DT. Current Concepts of HBV/HCV Coinfection: Coexistence, but Not Necessarily in Harmony. *Curr Hepat Rep* 2010; 9(4):260-269
- [64] Liu CJ, Chuang WL, Lee CM, Yu ML, Lu SN, Wu SS, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viruses. *Gastroenterology* 2009; 136(2):496-504
- [65] Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002; 122(4):889-96
- [66] Xirouchakis E, Triantos C, Manousou P, Sigalas A, Calvaruso V, Corbani A, et al. Pegylated-interferon and ribavirin in liver transplant candidates and recipients with HCV cirrhosis: systematic review and meta-analysis of prospective controlled studies. *J Viral Hepat* 2008; 15(10):699-709



Analisi di cost of illness dell'epatite cronica da HCV

Alice Mannocci, Rosella Saulle, Vittoria Colamesta, Giuseppe La Torre

Sezione di Igiene, Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Italia

4.1. STIMA DEI COSTI AMBULATORIALI PER PAZIENTI CON EPATITE CRONICA DA HCV

METODI. Valutazione dell'iter diagnostico-terapeutico ambulatoriale

- **Valutazione ambulatoriale prima dell'inizio della terapia**

Secondo le linee guida della European Association for the Study of the Liver [European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. Journal of Hepatology 2011 vol. 55 245–264] dopo l'identificazione o il sospetto in un paziente di infezione cronica da HCV, ottenuta con la positività degli anticorpi anti-HCV e/o dalla presenza del HCV-RNA nel siero, è indicato eseguire una prima visita medica specialistica presso gli Ambulatori di Malattie del Fegato, Gastroenterologia, o Malattie Infettive.

Nel corso della visita il medico specialista può richiedere gli esami diagnostici strumentali di integrazione o conferma che sono di seguito elencati:

- markers biochimici (AST, ALT, γ -GT, fosfatasi alcalina, bilirubina totale e diretta, tempo di protrombina o INR, albumina, dosaggio delle gammaglobuline, emocromo con formula leucocitaria);
- la ricerca delle crioglobuline;
- la valutazione della funzione renale mediante la stima della creatinina clearance e l'esame chimico-fisico delle urine
- l'ecografia dell'addome superiore;
- valutazione di altre cause di malattia epatica cronica, che includono co-infezione con HIV e/o altri virus epatotropici (HBsAG, anti-HBc, anti-HIV); comorbidità: alcol, patologie autoimmuni (ricerca di auto-anticorpi: anti-nucleo, anti-muscolo liscio, anti-LKM, anti-mitocondrio, anti-transglutaminasi), patologie epatiche metaboliche con steatosi o steatoepatite;

asi), patologie epatiche metaboliche con steatosi o steatoepatite;

- è utile escludere una patologia tiroidea pre-esistente (TSH, FT3, FT4) e la ricerca degli anticorpi anti-tireoperossidasi e anti-tireoglobulina;
- HCV-RNA quantitativo con tecnica PCR;
- elastografia transiente epatica (Fibroscan) in casi selezionati;
- markers specifici di fibrosi epatica, come la α -2 macroglobulina in casi selezionati;
- biopsia epatica (in regime di Day-Hospital) solo in casi selezionati;
- genotipo HCV;
- polimorfismo dell'interleuchina 28 (solo in pazienti con genotipo 1);
- α -fetoproteina per la sorveglianza di epatocarcinoma (HCC) (solo nei pazienti cirrotici);
- esofagogastroduodenoscopia (EGDS) per varici esofagee e ipertensione portale (solo nei pazienti cirrotici).

A quanto sopra descritto segue una seconda visita specialistica in cui viene deciso ed indicato al paziente l'iter terapeutico, prescritta l'eventuale terapia antivirale qualora venga confermata l'indicazione e non siano presenti controindicazioni alla terapia stessa. Viene inoltre certificata al paziente l'esenzione dal ticket (Epatite cronica attiva, codice esenzione: 016 e/o cirrosi epatica, cirrosi biliare, codice 008). Le esenzioni riportate danno diritto all'esenzione per le prestazioni sotto riportate (Tabella 1 e 2) [1].

Nelle Tabelle sono inoltre riportati i costi relativi ad ogni singola prestazione ambulatoriale in accordo con il Nomenclatore Tariffario Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali Regione Lazio 2011 [2].

- **Monitoraggio ambulatoriale della terapia**

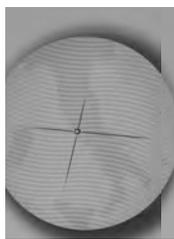
Il monitoraggio dell'efficacia della terapia si effettua a livello ambulatoriale tramite:

- misurazione dei livelli di HCV-RNA con tec-

TABELLA 1

ELENCO DELLE PRESTAZIONI SANITARIE EROGATE IN ESENZIONE DAL PAGAMENTO DEL TICKET (EPATITE CRONICA ATTIVA, CODICE: 016) E RELATIVI COSTI.		
	PRESTAZIONI	COSTO PRESTAZIONI**
89.01	ANAMNESI E VALUTAZIONE, DEFINITE BREVI Storia e valutazione abbreviata, Visita successiva alla prima	€ 12,80
90.04.5	ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT) [S/U]	€ 2,90
90.09.2	ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT) [S]	€ 2,90
90.10.5	BILIRUBINA TOTALE E FRAZIONATA	€ 3,40
90.14.3	COLESTEROLO TOTALE	€ 2,30
90.22.5	FERRO [S]	€ 5,30 ^o
90.23.5	FOSFATASI ALCALINA	€ 2,60
90.25.5	GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASI (gamma GT) [S/U]	€ 2,60
90.27.1	GLUCOSIO [S/P/U/dU/La]	€ 1,70
90.29.2	LATTATO DEIDROGENASI (LDH) [S/F]	€ 2,60
90.37.4	POTASSIO [S/U/dU/(Sg)Er]	€ 2,80
90.38.4	PROTEINE (ELETTROFORESI DELLE) [S] Incluso: Dosaggio Proteine totali	€ 6,00
90.39.4	RAME [S/U]	€ 5,00
90.40.4	SODIO [S/U/dU/(Sg)Er]	€ 2,80
90.44.3	URINE ESAME CHIMICO FISICO E MICROSCOPICO	€ 1,10
90.62.2	EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.	€ 3,30
90.69.4	IMMUNOGLOBULINE IgA, IgG o IgM (Ciascuna)	€ 5,80
91.17.3	VIRUS EPATITE B [HBV] ACIDI NUCLEICI IBRIDAZIONE (Previa reazione polimerasica a catena)	€ 63,40
91.17.4	VIRUS EPATITE B [HBV] ACIDI NUCLEICI IBRIDAZIONE DIRETTA	€ 36,20
91.17.5	VIRUS EPATITE B [HBV] ANTICORPI HbcAg	€ 19,10
91.18.2	VIRUS EPATITE B [HBV] ANTICORPI HbeAg	€ 19,10
91.18.3	VIRUS EPATITE B [HBV] ANTICORPI HBsAg	€ 19,10
91.18.4	VIRUS EPATITE B [HBV] ANTIGENE HbeAg	€ 19,10
91.18.5	VIRUS EPATITE B [HBV] ANTIGENE HBsAg	€ 19,10
91.19.3	VIRUS EPATITE C [HCV] ANALISI QUALITATIVA DI HCV RNA	€ 63,00
91.19.4	VIRUS EPATITE C [HCV] ANALISI QUANTITATIVA DI HCV RNA	€ 77,50
91.19.5	VIRUS EPATITE C [HCV] ANTICORPI	€ 19,10
91.20.3	VIRUS EPATITE DELTA [HDV] ANTICORPI	€ 19,10
91.49.2	PRELIEVO DI SANGUE VENOSO	€ 0,50
88.74.1	ECOGRAFIA DELL' ADDOME SUPERIORE Incluso: Fegato e vie biliari, pancreas, milza, reni e surreni, retroperitoneo Escluso: Ecografia dell' addome completo (88.76.1)	€ 43,90
50.11	BIOPSIA [PERCUTANEA] [AGOBIOPSIA] DEL FEGATO Aspirazione diagnostica del fegato	€ 77,50
91.41.2	ES. ISTOCITOPATOLOGICO APP. DIGERENTE: AGOBIOPSIA EPATICA	€ 39,40
LIMITATAMENTE AI SOGGETTI DI ETÀ INFERIORE A 40 ANNI:		
90.05.4	ALFA 1 ANTITRIPSINA [S]	€ 6,30
90.12.5	CERULOPLASMINA	€ 5,70
90.22.3	FERRITINA [P/(Sg)Er]	€ 19,10
IN CASO DI TRATTAMENTO CON INTERFERONE		
90.42.1	TIREOTROPINA (TSH)	€ 19,10
90.42.3	TIROXINA LIBERA (FT ₄)	€ 19,10
90.43.3	TRIODOTIRONINA LIBERA (FT ₃)	€ 19,10
90.47.3	ANTICORPI ANTI ANTIGENI NUCLEARI ESTRAIBILI (ENA)	€ 13,30
90.51.5	ANTICORPI ANTI MICROSOMI EPATICI E RENALI (LKMA)	€ 19,10
90.52.1	ANTICORPI ANTI MITOCONDRI (AMA)	€ 9,50
90.52.2	ANTICORPI ANTI MUSCOLO LISCI (ASMA)	€ 7,40
90.52.3	ANTICORPI ANTI MUSCOLO STRIATO (Cuore)	€ 7,40
90.52.4	ANTICORPI ANTI NUCLEO (ANA)	€ 9,70
90.52.5	ANTICORPI ANTI ORGANO	€ 14,50
90.54.4	ANTICORPI ANTI TIREOGLOBULINA (AbTg)	€ 19,10

^o Sostituita da 90.22.4 FERRO - **Fonte: Nomenclatore Tariffario Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali Regione Lazio 2011



nica PCR-real time all'inizio della terapia, alla settimana 4, 12, 24, a fine del trattamento, 24 settimane dopo la fine del trattamento;

- misurazione dei livelli di ALT contemporaneamente alla misurazione di HCV-RNA.

Nel corso della terapia va inoltre monitorata la possibile insorgenza di effetti collaterali, oltre che con la valutazione clinica per la presenza di sintomi influenzali (soprattutto nelle prime 4-6 settimane di terapia), forte stanchezza, depressione, irritabilità, disturbi del sonno, reazioni cutanee, dispnea o di eventuali effetti insoliti (crisi epilettiche, infezioni batteriche, reazioni autoimmuni, interstiziopatie polmonari, neuroretiniti, aplasia midollare, trombocitopenia idiopatica) anche con i seguenti esami ematochimici:

- TSH, fT4 ogni 12 settimane di terapia.

Qualora venisse intrapresa una terapia di supporto con eritropoietina ricombinante il dosaggio di Hb va eseguito dopo 2 settimane dall'inizio della terapia, ripetuto dopo 4 e

- emocromo con formula leucocitaria, ALT: alla settimana 1, 2 e 4 di terapia e dopo a intervalli di 4-8 settimane.

È inoltre indicata una valutazione specialistica psichiatrica in pazienti con storia e/o segni di depressione.

I pazienti con cirrosi scompensata necessitano di un assiduo monitoraggio e gestione degli effetti collaterali (specialmente ipertensione portale e ipersplenismo) e di una regolare sorveglianza per HCC.

Per i pazienti che fanno abuso di alcol è indicato, prima di iniziare la terapia, un counseling per interrompere il consumo di alcol e durante la terapia necessitano di un ulteriore sostegno per migliorare l'aderenza.

I pazienti con emoglobinopatie hanno bisogno di un attento monitoraggio degli effetti collaterali ematologici.

- **Follow-up dopo il trattamento dei pazienti che hanno avuto una risposta virologica sostenuta (SVR)**

Per i pazienti che hanno avuto una SVR il follow-up dopo la terapia consiste in:

- dosaggio di ALT ed HCV RNA a 48 e a 96 settimane dopo la fine del trattamento. Se i livelli di ALT sono nella norma e HCV RNA non sono rilevabili, il paziente si può considerare guarito;
- dosaggio di TSH ed fT4 dopo 1 anno di terapia;
- sorveglianza per varici esofagee ogni 1-2 anni (solo in pazienti cirrotici);

- sorveglianza per HCC ogni 6 mesi con: α-fetoproteina e ecografia addominale (solo in pazienti cirrotici).

- **Follow-up di pazienti non trattati e che non hanno avuto una SVR**

Per i pazienti che non hanno avuto una SVR o che non sono stati trattati è indicato eseguire il seguente follow-up:

- Ogni 3-5 anni biopsia epatica (in regime di Day-Hospital) oppure valutazione ogni 1-2 anni con elastografia transiente epatica oppure marcatori sierologici di fibrosi;
- Screening per HCC ogni 6 mesi (solo per pazienti cirrotici o con fibrosi severa).

RISULTATI. Stima dei costi per il management ambulatoriale.

- **Stima dei costi ambulatoriali in pazienti sottoposti a trattamento antivirale**

Alla luce di quanto detto, si è stimato il costo minimo di un paziente che intraprende la terapia antivirale, per il minimo periodo previsto dalle linee guida e senza l'insorgenza di complicanze (Tabella 3).

Sono stati successivamente presi in considerazione i dati disponibili sulla prevalenza dell'HCV RNA: generalmente >3% nei soggetti nati prima del 1950 e aumenta progressivamente con l'età mentre è considerevolmente minore nelle generazioni più giovani in assenza di tossicodipendenze; è generalmente maggiore nelle aree Meridionali ed Insulari rispetto al Centro ed al Nord [3].

Inoltre il "TECHNICAL REPORT Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies September 2010" [4] riporta l'Italia come il paese europeo con il maggior numero di soggetti HCV positivi (> 3000000).

Considerando, quindi, la prevalenza generale dell'epatite cronica da HCV pari al 3% nella popolazione italiana, che è costituita secondo il 15° censimento ISTAT da 59.433.744 residenti, [5] e in considerazione anche del fatto che soltanto un 12% di pazienti viene trattato con terapia antivirale [6] si può stimare che il costo per il management ambulatoriale di tali pazienti ammonti ad almeno € 333.201.465.

- **Stima dei costi ambulatoriali in pazienti non sottoposti a trattamento antivirale**

In riferimento, invece, ai pazienti in cui

non viene intrapresa terapia antivirale, si è effettuata una stima di gestione ambulatoriale

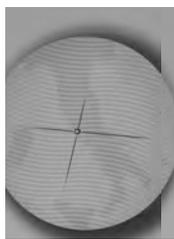
iniziale (Tabella 4) e una stima annua di costi di follow-up ambulatoriale (Tabella 5) relativa

TABELLA 2

ELENCO DELLE PRESTAZIONE SANITARIE EROGATE IN ESENZIONE DAL PAGAMENTO DEL TICKET (CIRROSI EPATICA, CIRROSI BILIARE, CODICE: 008) E RELATIVI COSTI.		
	PRESTAZIONI	COSTO PRESTAZIONI**
89.01	ANAMNESI E VALUTAZIONE, DEFINITE BREVI Storia e valutazione abbreviata, Visita successiva alla prima	€ 12,80
90.04.5	ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT) [S/U]	€ 2,90
90.05.5	ALFA 1 FETOPROTEINA [S/La/Alb]	€ 19,10
90.07.5	AMMONIO [P]	€ 2,10
90.09.2	ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT) [S]	€ 2,90
90.10.5	BILIRUBINA TOTALE E FRAZIONATA	€ 3,40
90.13.3	CLORURO [S/U/dU]	€ 2,80
90.14.3	COLESTEROLO TOTALE	€ 2,30
90.16.4	CREATININA CLEARANCE	€ 1,80
90.22.3	FERRITINA [P/(Sg)Er]	€ 19,10
90.22.5	FERRO [S]	€ 5,30 ^o
90.23.5	FOSFATASI ALCALINA	€ 2,60
90.25.5	GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASI (gamma GT) [S/U]	€ 2,60
90.27.1	GLUCOSIO [S/P/U/dU/La]	€ 1,70
90.29.2	LATTATO DEIDROGENASI (LDH) [S/F]	€ 2,60
90.30.2	LIPASI [S]	€ 3,20
90.37.4	POTASSIO [S/U/dU/(Sg)Er]	€ 2,80
90.38.4	PROTEINE (ELETTROFORESI DELLE) [S] Incluso: Dosaggio Proteine totali	€ 6,00
90.40.4	SODIO [S/U/dU/(Sg)Er]	€ 2,80
90.42.4	TRANSFERRINA (Capacità ferroleghante)	€ 4,00
90.43.2	TRIGLICERIDI	€ 5,20
90.44.1	UREA [S/P/U/dU]	€ 1,70
90.44.3	URINE ESAME CHIMICO FISICO E MICROSCOPICO	€ 1,10
90.62.2	EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.	€ 3,30
90.75.4	TEMPO DI PROTROMBINA (PT)	€ 2,90
90.76.1	TEMPO DI TROMBOPLASTINA PARZIALE (PTT)	€ 2,50
91.49.2	PRELIEVO DI SANGUE VENOSO	€ 0,50
87.44.1	RADIOGRAFIA DEL TORACE DI ROUTINE, NAS Radiografia standard del torace [Teleradiografia, Telecuore] (2 proiezioni)	€ 15,50
88.74.1	ECOGRAFIA DELL' ADDOME SUPERIORE Incluso: Fegato e vie biliari, pancreas, milza, reni e surreni, retroperitoneo Escluso: Ecografia dell' addome completo (88.76.1)	€ 43,90
45.13	ESOFAGOGASTRODUODENOSCOPIA [EGD] Endoscopia dell' intestino tenue Escluso: Endoscopia con biopsia (45.14-45.16)	€ 56,80

^o Sostituita da 90.22.4 FERRO

**Fonte: Nomenclatore Tariffario Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali Regione Lazio 2011.



ad un singolo paziente.

Considerando quanto detto sopra in riferimento alla prevalenza dell'epatite cronica da HCV e alla percentuale di pazienti non trattati con terapia antivirale si è stimato che il costo

complessivo di gestione ambulatoriale iniziale ammonti a € 753.929.005 e quello di follow-up annuo sia di € 289.333.004.

4.2. STIMA DEI COSTI E ANALISI DEI

TABELLA 3

COSTI MINIMI ASSOCIATI AD UN PAZIENTE HCV CHE INTRAPRENDE LA TERAPIA ANTIVIRALE				
PRESTAZIONI EROGATE	NUMERO DI PRESTAZIONI PER PAZIENTE	COSTO PRESTAZIONE*	TOTALE COSTO PER PAZIENTE	COSTO TOTALE PAZIENTE#
Visita specialistica	9	€ 12,80	€ 115,2	€ 1557,3
AST	1	€ 2,90	€ 2,90	
ALT	8	€ 2,90	€ 23,2	
γ-GT	5	€ 2,60	€ 13	
Fosfatasi alcalina	5	€ 2,60	€ 13	
Bilirubina totale	5	€ 3,40	€ 17	
Bilirubina diretta	5	€ 3,40	€ 17	
Tempo di protrombina	1	€ 2,90 [§]	€ 2,90	
Albumina	1	€ 2,60 ^{§§}	€ 2,60	
Dosaggio gammaglobuline (IgG,IgA,IgM)	1	€ 5,80 (ciascuna)	€ 17,4	
Emocromo con formula leucocitaria	9	€ 3,30	€ 29,7	
Ricerca delle crioglobuline	5	€ 1,80 ^{§§}	€ 9	
Creatinina clearance	5	€ 1,80 ^{§§}	€ 9	
Esame chimico-fisico delle urine	1	€ 1,10	€ 1,10	
Ecografia dell'addome superiore	1	€ 43,90	€ 43,90	
HBsAg	1	€ 19,10	€ 19,10	
Ab anti-HIV	1	€ 8,80 ^{§§}	€ 8,80	
Ab anti-HBcAg	1	€ 19,10	€ 19,10	
Ab anti-nucleo	5	€ 9,70	€ 48,5	
Ab anti-muscolo liscio	5	€ 7,40	€ 37	
Ab anti-LKM	5	€ 19,10	€ 95,5	
Ab anti-mitocondrio	5	€ 9,50	€ 47,5	
TSH	5	€ 19,10	€ 95,5	
FT ₃	1	€ 19,10	€ 19,10	
FT ₄	5	€ 19,10	€ 95,5	
Ab anti-tireoperossidasi	1	€ 19,10 ^{§§}	€ 19,10	
Ab anti-tireoglobulina	1	€ 19,10	€ 19,10	
HCV-RNA (analisi quantitativa di HCV RNA)	8	€ 77,50	€ 620	
Ab anti-HCV	1	€ 19,10	€ 19,10	
Tipizzazione genomica HCV	1	€ 77,50 ^{§§}	€ 77,50	

*: Nomenclatore Tariffario Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali Regione Lazio 2011

§: prestazione erogata in esenzione dal pagamento del ticket soltanto con il codice 008

§§: prestazione non erogata in esenzione dal pagamento del ticket con i codici 016 e 008

#: non sono stati inclusi: Fibroscan e polimorfismo IL-28 perché non riconosciuti a livello regionale (il costo è di circa 40 euro nei pochi centri che erogano queste prestazioni) e Ab anti-transglutaminasi perché non trovati nel Nomenclatore Tariffario Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali Regione Lazio 2011.

TABELLA 4

COSTI AMBULATORIALI INIZIALI IN UN PAZIENTE CHE NON INTRAPRENDE LA TERAPIA ANTIVIRALE		
PRESTAZIONI EROGATE	COSTO PRESTAZIONE*	COSTO TOTALE PAZIENTE#
2 visite specialistiche	€ 12,80 (ciascuna)	€ 480,5
AST	€ 2,90	
ALT	€ 2,90	
γ-GT	€ 2,60	
Fosfatasi alcalina	€ 2,60	
Bilirubina totale	€ 3,40	
Bilirubina diretta	€ 3,40	
Tempo di protrombina	€ 2,90 [§]	
Albumina	€ 2,60 ^{§§}	
Dosaggio gammaglobuline (IgG,IgA,IgM)	€ 5,80 (ciascuna)	
Emocromo con formula leucocitaria	€ 3,30	
Ricerca delle crioglobuline	€ 1,80 ^{§§}	
Creatinina clearance	€ 1,80 ^{§§}	
Esame chimico-fisico delle urine	€ 1,10	
Ecografia dell'addome superiore	€ 43,90	
HBsAg	€ 19,10	
Ab anti-HIV	€ 8,80 ^{§§}	
Ab anti-HBcAg	€ 19,10	
Ab anti-nucleo	€ 9,70	
Ab anti-muscolo liscio	€ 7,40	
Ab anti-LKM	€ 19,10	
Ab anti-mitocondrio	€ 9,50	
TSH	€ 19,10	
FT ₃	€ 19,10	
FT ₄	€ 19,10	
Ab anti-tireoperossidasi	€ 19,10 ^{§§}	
Ab anti-tireoglobulina	€ 19,10	
HCV-RNA (analisi quantitativa di HCV RNA)	€ 77,50	
Ab anti-HCV	€ 19,10	
Tipizzazione genomica HCV	€ 77,50 ^{§§}	

*: Fonte: Nomenclatore Tariffario Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali Regione Lazio

§: prestazione erogata in esenzione dal pagamento del ticket soltanto con il codice 008

§§: prestazione non erogata in esenzione dal pagamento del ticket con i codici 016 e 008

#: non sono stati inclusi: Fibroscan e polimorfismo IL-28 perché non riconosciuti a livello regionale (il costo è di circa 40 euro nei pochi centri che erogano queste prestazioni) e Ab anti-transglutaminasi perché non trovati nel Nomenclatore Tariffario Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali Regione Lazio 2011.

RICOVERI OSPEDALIERI PER PAZIENTI CON EPATITE CRONICA DA HCV

MATERIALI E METODI

È stata condotta un'accurata analisi dei ricoveri ospedalieri per l'epatite cronica da HCV e complicanze, utilizzando il database nazionale delle

Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) 2010.

Per la stima dei costi di ospedalizzazione sono stati individuati i seguenti codici ICD-9CM [7] relativi alla diagnosi e alle complicanze di epatite cronica da HCV:

- per diagnosi principale di epatite cronica da HCV:
 - cod. 070.54 Epatite C cronica senza

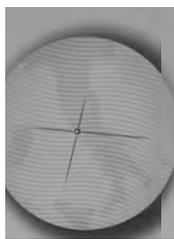


TABELLA 5

COSTO ANNUO DI FOLLOW-UP AMBULATORIALE IN UN PAZIENTE CHE NON HA INTRAPRESO LA TERAPIA ANTIVIRALE

PRESTAZIONI EROGATE	COSTO PRESTAZIONE* (2 CONTROLLI L'ANNO)	COSTO TOTALE PAZIENTE#
Visita specialistica	€ 12,80	€184,4
AST	€ 2,90	
ALT	€ 2,90	
γ-GT	€ 2,60	
Fosfatasi alcalina	€ 2,60	
Bilirubina totale	€ 3,40	
Bilirubina diretta	€ 3,40	
Tempo di protrombina	€ 2,90 [§]	
Albumina	€ 2,60 ^{§§}	
Elettroforesi proteica	€ 6,00	
Emocromo con formula leucocitaria	€ 3,30	
Creatinina clearance	€ 1,80 ^{§§}	
Esame chimico-fisico delle urine	€ 1,10	
Ecografia dell'addome superiore	€ 43,90	

*: Fonte: Nomenclatore Tariffario Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali Regione Lazio

§: prestazione erogata in esenzione dal pagamento del ticket soltanto con il codice 008

§§: prestazione non erogata in esenzione dal pagamento del ticket con i codici 016 e 008

#: non è stato incluso il Fibroscan perché non riconosciuto a livello regionale (il costo è di circa 40 euro nei pochi centri che erogano queste prestazioni).

menzione di coma epatico;

- **cod. 571.40** Epatite cronica non specificata;
- **cod. 273.2** Crioglobulinemia;
- **cod. 571.5** Cirrosi post-epatitica (vedi paragrafo: Limiti della stima effettuata)

2. per complicanze da Epatite C - non specifiche per tale malattia ma potenzialmente derivanti da altre condizioni patologiche:

- **cod. 789.5** Ascite;
- **cod. 572.2** Encefalopatia portosistemica o coma epatico;
- **cod. 452** Trombosi della vena porta;
- **cod. 572.4** Sindrome epato-renale;
- **cod. 567.2** Altra peritonite suppurativa. Ascenso: addominopelvico mesenterico omentale peritoneale retrocecale retroperitoneale sottodiaframmatico sottoepatico subfrenico Peritonite (acuta): diffusa pelvica, nel maschio subfrenica suppurativa;
- **cod. 456.20** Varici esofagee con sanguinamento in malattie classificate altrove;
- **cod. 578.9** Emorragia del tratto gastro-intestinale, non specificata, Emorragia

gastrica, Emorragia intestinale;

- **cod. 155.0** Tumori maligni primitivi del fegato, Carcinoma del fegato specificato come primitivo, Carcinoma epatocellulare o epatocarcinoma, Epatoblastoma (vedi Tabella 6).

Associati a tali codici sono stati individuati i relativi DRG (Diagnosis Related Groups) attraverso il documento Tariffa Unica Convenzionale Per Le Prestazioni Di Assistenza Ospedaliera Per Acuti HCFA-DRG Versione 19° anno 2006 (dove l'importo è calcolato sulla base delle tariffe Regione Lazio - Classe A del 01/01/2006) (Tabella 6).

Dunque, per ogni codice ICD9-CM abbiamo preso in considerazione la relativa tariffa corrispondente al DRG – distinta per ricovero ordinario e per Day Hospital (DH) – separatamente per le diagnosi primarie (Tabella 7) e per le complicanze (Tabella 8).

Si è poi stimato il costo di ricovero per epatite cronica da HCV moltiplicato il DRG considerato per la frequenza di ricovero – reperita nel database delle schede SDO 2010 – ed effettuando una stratificazione di calcolo per tipologia di ricovero- ordinario e Day Hospital (Tabella 9):

- I codici di diagnosi per epatite cronica

TABELLA 6

CODICI ICD9-CM PER DIAGNOSI PRINCIPALE DI EPATITE CRONICA DA HCV E COMPLICANZE		
CODICI ICD9-CM PER DIAGNOSI DI EPATITE C	DESCRIZIONE DIAGNOSI	DRG ASSOCIATO
070.54	Epatite C cronica senza menzione di coma epatico	206
571.40	Epatite cronica non specificata	206
273.2	Crioglobulinemia	404
571.5	Cirrosi post-epatitica	202
CODICI ICD9-CM PER COMPLICANZE DA EPATITE C	DESCRIZIONE COMPLICAZA	DRG ASSOCIATO
789.5	Ascite	464
572.2	Encefalopatia portosistemica o coma epatico	206
452	Trombosi della vena porta	206
572.4	Sindrome epato-renale	206
567.2	Altra peritonite suppurativa. Ascesso: addominopelvico mesenterico omentale peritoneale retrocecale retroperitoneale sottodiaframmatico sottoepatico subfrenico Peritonite (acuta): diffusa pelvica, nel maschio subfrenica suppurativa	190
456.20	Varici esofagee con sanguinamento in malattie classificate altrove	190
578.9	Emorragia del tratto gastrointestinale, non specificata, Emorragia gastrica, Emorragia intestinale	175
155.0	Tumori maligni primitivi del fegato, Carcinoma del fegato specificato come primitivo, Carcinoma epatocellulare o epatocarcinoma, Epatoblastoma	203

da HCV (cod. 070.54; cod. 571.40; cod. 273.2; cod. 571.5) sono stati reperiti nel database delle schede SDO esclusivamente quando il codice era stato inserito in diagnosi primaria;

- i codici relativi alle complicanze potenzialmente associate all'epatite C (**cod. 789.5; cod.572.2; cod.452; cod. 572.4; cod.567.2; cod. 456.20; cod. 578.9; cod. 155.0**) sono stati reperiti in diagnosi primaria ma sono stati selezionati alla condizione che in diagnosi secondaria fosse presente uno dei codici facenti riferimento alla diagnosi di Epatite cronica da HCV, onde evitare ovvie sovrastime.

RISULTATI

Dall'interrogazione del database sono emersi per i codici:

- 7054 Epatite C cronica senza menzione di coma epatico: n. 3326 ricoveri ordinari e n. 11647 day hospital (rispet-

tivamente per un costo in euro di: 6.465.644, e 3.202.342,65);

- 57140 Epatite cronica non specificata: n. 1784 ricoveri ordinari e n. 1503 day hospital (rispettivamente per un costo in euro di: 3.468.042,48 e 413.249,85);
- 2732 Crioglobulinemia: n. 527 ricoveri ordinari e n. 285 day hospital (rispettivamente per un costo in euro di: 1.633.346,91 e 78.660);
- 5715 Cirrosi postepatitica: n. 28946 ricoveri ordinari e n.9139 day hospital (rispettivamente per un costo in euro di: 96.331.709,08 e 2.963.594,92);
- 1550 Tumori maligni primitivi del fegato: n. 10628 ricoveri ordinari e da n. 2456 day hospital (rispettivamente per un costo in euro di: 32.294.984,76 e 683.013,6);
- 452 Trombosi della vena porta: n. 91 ricoveri ordinari e n. 12 day hospital (rispettivamente per un costo in euro di: 176.901,27 e 3299,4);
- 45620 Varici esofagee con sanguinamento: n. 241 ricoveri ordinari e n. 5



TABELLA 7

COSTI ASSOCIATI (DRG*) AI CODICI ICD-9-CM PER DIAGNOSI HCV SOLO IN DIAGNOSI PRIMARIA										
DIAGNOSI										
CODICE ICD-9CM	DESCRIZIONE DEL CODICE ICD-9CM	CLASSE	MDC	TIPO DRG	DESCRIZIONE DEL DRG	(A) ORDINARI DI PIÙ DI 1 GIORNO	(B) ORDINARI DI 1 GIORNO	(C) DAY HOSPITAL	(D) VALORE SOGLIA IN GIORNI	(E) INCREMENTO PRO-DIE
070.54	Epatite C cronica senza menzione di coma epatico	sentinella	07-07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	M	206 -MAL. FEGATO ECCETTO NEOPLAS.MAL., CIRROSI,EPATITE ALC. NO CC	1.943,97	274,95	274,95	41	221,43
571.40	Epatite cronica non specificata	sentinella	07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	M	206 -MAL. FEGATO ECCETTO NEOPLAS.MAL., CIRROSI,EPATITE ALC. NO CC	1.943,97	274,95	274,95	41	221,43
273.2 -	Altre paraproteinemie Porpora crioglobulinemica Vascolite crioglobulinemica Crioglobulinemia mista	-	17 - Malattie e disturbi mieloproliferativi e neoplasie scarsamente differenziate	M	404 -LINFOMA E LEUCEMIA NON ACUTA NO CC	3.099,33	276,00	276,00	46	239,80
571.5 -	Cirrosi epatica senza menzione di alcol Atrofia gialla cicatrizzata (del fegato) Cirrosi epatica: SAI criptogenetica macronodulare micronodulare postepatitica postnecrotica Cirrosi portale	sentinella	07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	M	202 -CIRROSI E EPATITE ALCOOLICA	3.327,98	324,28	324,28	41	252,38

DRG calcolati attraverso il documento TUC (Tariffa Unica Convenzionale Per Le Prestazioni Di Assistenza Ospedaliera Per Acuti) HCFA-DRG Versione 19° anno 2006. L'importo è calcolato sulla base delle tariffe Regione Lazio - Classe A del 01/01/2006.

- day hospital (rispettivamente per un costo in euro di: 340.091,97 e 1408,85);
- 5672 Peritonite. Ascenso addominopelvico: n. 12 ricoveri ordinari e n. 0 day hospital (rispettivamente per un costo in euro di: 16.934,04 e 0);
- 5722 Encefalopatia portosistemica o coma epatico: n. 3672 ricoveri ordinari e n. 51 day hospital (rispettivamente per un costo in euro di: 7.138.257,84 e 14.022,45);
- 5724 Sindrome epato-renale: n. 428 ricoveri ordinari e n. 5 day hospital (rispettivamente per un costo in euro

di: 832.019,16 e 1.374,75);

- 5789 Emorragia del tratto gastro-intestinale: n. 525 ricoveri ordinari e n. 13 day hospital (rispettivamente per un costo in euro di: 972.683,25 e 3.042,26);
- 7895 Ascite: n. 1080 ricoveri ordinari e n. 467 day hospital (rispettivamente per un costo in euro di: 1.853.550 e 103.407,81).

Per un totale di 51.260 ricoveri ordinari per un costo relativo pari a euro 151.524.165 e n. 25.583 di day hospital per una spesa di euro 7.467.416,54.

Dunque, il costo totale annuo relativo al 2010 in Italia, è stato complessivamente di euro 158.991.581,52

TABELLA 8

COSTI ASSOCIATI (*DRG) AI CODICI ICD-9-CM PER COMPLICANZE HCV

COMPLICANZE										
CODICE	DESCRIZIONE CODICE	CLASSE	MDC	TIPO DRG	DESCRIZIONE DEL DRG	(A) ORDINARI DI PIÙ DI 1 GIORNO	(B) ORDINARI DI 1 GIORNO	(C) DAY HOSPITAL	(D) VALORE SOGLIA IN GIORNI	(E) INCREMENTO PRO-DIE
789.5	Ascite Fluido nella cavità peritoneale		23 - Fattori che influenzano lo stato di salute e il ricorso ai servizi sanitari	M	464 - SEGNI E SINTOMI NO CC	1.716,25	221,43	221,43	32	139,57
572.2	Coma epatico Encefalopatia epatica Encefalopatia portosistemica	sentinella	07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	M	206- 'MALATTIE DEL FEGATO ECCETTO NEOPLASIE MALIGNI, CIRROSI, EPATITE ALCOLICA SENZA CC'	1.943,97	274,95	274,95	41	221,43
452	Trombosi della vena porta Ostruzione della portale (vena) Escl.: trombosi della vena epatica (453.0) flebite della vena porta (572.1)	sentinella	07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	M	206- 'MALATTIE DEL FEGATO ECCETTO NEOPLASIE MALIGNI, CIRROSI, EPATITE ALCOLICA SENZA CC'	1.943,97	274,95	274,95	41	221,43
572.4	Sindrome epatorenale Escl.: quella che segue un parto (674.8)	sentinella	07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	M	206- 'MALATTIE DEL FEGATO ECCETTO NEOPLASIE MALIGNI, CIRROSI, EPATITE ALCOLICA SENZA CC'	1.943,97	274,95	274,95	41	221,43
567.2	Altra peritonite suppurativa. Ascesso: addominopelvico mesenterico omentale peritoneale retrocecale retroperitoneale sottodia-frammatico sottoeptico subfrenico Peritonite (acuta): diffusa pelvica, nel maschio subfrenica suppurativa	-	06 - Malattie e disturbi dell'apparato digerente	M	190- 'ALTRE DIAGNOSI RELATIVE ALL'APPARATO DIGERENTE, ETÀ < 18 ANNI'	1.411,17	281,77	281,77	15	247,66
456.20	Varici esofagee con sanguinamento in malattie classificate altrove	-	06 - Malattie e disturbi dell'apparato digerente	M	190- 'ALTRE DIAGNOSI RELATIVE ALL'APPARATO DIGERENTE, ETÀ < 18 ANNI'	1.411,17	281,77	281,77	15	247,66
578.9	Emorragia del tratto gastrointestinale, non specificata, Emorragia gastrica, Emorragia intestinale	-	06 - Malattie e disturbi dell'apparato digerente	M	175- 'EMORRAGIA GASTROINTESTINALE SENZA CC'	1.852,73	234,02	234,02	27	195,71
155.0	Tumori maligni primitivi del fegato, Carcinoma del fegato specificato come primitivo, Carcinoma epatocellulare o, epatocarcinoma, Epatoblastoma	-	07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	M	203- 'NEOPLASIE MALIGNI DELL'APPARATO EPATOBILIARE O DEL PANCREAS'	3.038,67	278,10	278,10	51	222,47

*DRG calcolati attraverso il documento TUC (Tariffa Unica Convenzionale Per Le Prestazioni Di Assistenza Ospedaliera Per Acuti) HCFA-DRG Versione 19° anno 2006. L'importo è calcolato sulla base delle tariffe Regione Lazio - Classe A del 01/01/2006.

TABELLA 9

COSTI RELATIVI AI RICOVERI ORDINARI E DAY HOSPITAL PER DIAGNOSI PRINCIPALE DI EPATITE CRONICA DA HCV

A	B	C	D	E	F	G	H	I
CODICI ICD9-CM	DIAGNOSI PRINCIPALE	it. ricoveri ordinari	it. day hospital	prezzo DRG ordinario	prezzo DRG day hospital	costo ordinario	costo day hospital	ICD10 ICD11
7054	Epatite C cronica senza menzione di coma epatico	3326	11647	1.943,97	274,95	6465644,22	3202342,65	9667986,87
57140	Epatite cronica non specificata	1784	1503	1.943,97	274,95	3468042,48	413249,85	3881292,33
2732	Crioglobulinemia	527	285	3.099,33	276	1633846,91	78660	1712006,91
5715	Cirrosi postepatiche	28946	9139	3.327,98	324,28	96331709,06	2965564,92	99295304
1550	Tumori maligni primitivi del fegato	10628	2456	3.038,67	278,1	3229494,76	683013,6	32977998,36
452	Trombosi della vena porta	91	12	1.943,97	274,95	176901,27	3299,4	180200,67
45620	Varici esofagee con sanguinamento	241	5	1.411,17	281,77	340091,97	1408,85	341500,82
5672	Peritonite. Ascessoaddominopelvico	12	0	1.411,17	281,77	16934,04	0	16934,04
5722	Encefalopatia portosistemica o coma epatico	3672	51	1.943,97	274,95	7138257,84	14022,45	7152280,29
5724	Sindrome epato-renale	428	5	1.943,97	274,95	832019,16	1374,75	83393,91
5789	Emorragia del tratto gastro-intestinale	523	13	1.852,73	234,02	972683,25	3042,16	975725,51
7855	Ascite	1080	487	1.716,25	221,43	1853350	105407,81	1956957,81
TOTALE		51.260	25.583	//	//	151.524.165	7.467.416,54	158.991.581,52

Verde: Codici di diagnosi.

Giallo: Codici di complicanze potenzialmente associate all'epatite cronica da HCV.

- **Limiti della stima effettuata**

Uno degli obiettivi di questo capitolo è stato quello di effettuare una stima dei costi diretti di gestione ambulatoriale dell'epatite cronica da HCV. In tale analisi sono stati valutati i costi diretti di gestione (visite specialistiche e di follow-up, test di laboratorio e procedure diagnostiche ambulatoriali) ma non sono stati inclusi i costi per i farmaci, relativi sia al trattamento antivirale con interferon e ribavirina sia ad eventuale terapia di supporto con antipiretici, analgesici, antidepressivi, ansiolitici, eritropoietina e fattori di crescita. Inoltre il tariffario TUC 2006 probabilmente potrebbe discostarsi da quelli adottati dalle singole regioni e potrebbe non essere il più aggiornato, ma comunque rappresenta un buon *proxy* per i costi delle prestazioni.

Per i pazienti sottoposti a trattamento antivirale è stata effettuata una stima minima dei costi prendendo in considerazione un paziente

non cirrotico che pratica la terapia antivirale per tutto il minimo periodo previsto dalle linee guida e soprattutto senza l'insorgenza di complicanze. Pertanto tale stima rappresenta probabilmente una sottostima dei reali costi diretti di gestione ambulatoriale di questi pazienti.

Nella valutazione, invece, dei costi dei pazienti che non intraprendono la terapia antivirale è stata effettuata una stima di gestione iniziale e una stima di follow-up considerando tutti i pazienti perfettamente *compliant* all'esecuzione sia degli esami di laboratorio previsti sia delle visite mediche specialistiche.

Per ciò che concerne la stima dei costi di ospedalizzazione non sono stati considerati i codici ICD9-CM e i relativi costi delle procedure terapeutiche e diagnostiche effettuate in regime di ricovero ospedaliero.

I codici considerati inoltre, possono essere soggetti a critiche per appropriatezza di ricovero.

Bibliografia

- [1] Ministero della Salute: <http://www.salute.gov.it/>; Ultimo accesso 1 Luglio e 2012
- [2] Nomenclatore Tariffario Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali Regione Lazio 2011 http://www.asplazio.it/asp_online/att_territoriale/files/sias/nomenclatore/nomenclatore_tariffario_02_2012.pdf; Ultimo accesso 1 Luglio 2013
- [3] Libro bianco AISF 2011. Proposta per un piano nazionale per il controllo delle malattie epatiche. Definizione ambiti e possibili interventi. Aprile 2011. www.webaisf.org ;Ultimo accesso 1 Luglio 2013
- [4] European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm: ECDC; 2010 http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/TER_100914_Hep_B_C%20_EU_neighbourhood.pdf; Ultimo accesso 1 Luglio 2013
- [5] 15° censimento ISTAT 2011. <http://www.istat.it/it/archivio/77877> ;Ultimo accesso 2 Luglio 2013
- [6] Kramer JR, Kanwal F, Richardson P, Mei M, El-Serag HB. Gaps in the achievement of effectiveness of HCV treatment in national VA practice. *J Hepatol.* 2012 Feb;56(2):320-5
- [7] Manuale ICD9-CM. www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=1278&area=ricoveriOspedali&menu=classificazione; Ultimo accesso 1 Luglio 2013

Biotecnologia, efficacia, sicurezza e tossicità del boceprevir nel trattamento dell'Epatite cronica da HCV

Luca Miele*, Giuseppe La Torre**

* Istituto di Medicina Interna. Università Cattolica del S. Cuore. Roma e UOC Medicina Interna, Gastroenterologia ed Epatologia, Complesso Integrato Columbus, Università Cattolica del S. Cuore. Roma **Sezione di Igiene, Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Italia.

INTRODUZIONE

In questo capitolo verranno forniti i dati relativi agli aspetti biotecnologici del boceprevir (VICTRELIS®), ed in particolare verrà posta particolare attenzione ai dati relativi a efficacia, sicurezza e tossicità.

Rispetto alla terapia duplice, tali aspetti rappresentano un elemento di innovazione consistente. Secondo un editoriale di Jensen con gli inibitori della proteasi, fra cui boceprevir, è cominciata una nuova era nella terapia dell'epatite da HCV [1].

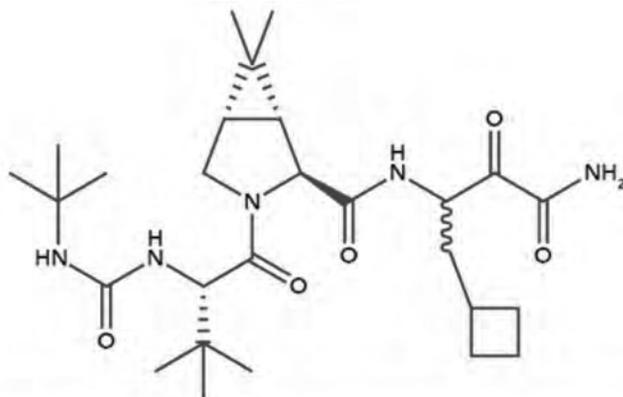
Panoramica su Victrelis

VICTRELIS è un inibitore strutturalmente nuovo e altamente selettivo della serin proteasi NS3 di HCV [2, 3]. La struttura chimica di VICTRELIS simula la struttura del naturale substrato di NS3, che è il polipeptide virale tradotto. Per questo motivo VICTRELIS viene definito come farmaco "peptidomimetico" [4]. La struttura chimica di VICTRELIS è illustrata nella figura 1.

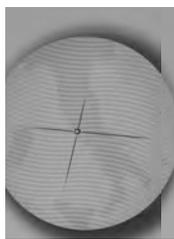
L'efficacia di VICTRELIS è stata valutata per il trattamento dell'infezione dell'epatite

FIGURA 1

STRUTTURA CHIMICA DI VICTRELIS (2)



Tratto da Njoroge FG, Chen KX, Shih N-Y, Piwinski JJ. Sfide nella scoperta di nuovi farmaci: caso- studio con boceprevir, un inibitore della proteasi HCV per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C.



cronica C G1. Il farmaco è stato utilizzato in combinazione con PR in studi clinici di fase 2 e 3 [5, 6]. Questi studi hanno arruolato pazienti adulti, con malattia epatica compensata, mai trattati in precedenza o pazienti che, pur avendo risposto al trattamento precedente, non sono riusciti a raggiungere la SVR [5, 6]. I pazienti hanno ricevuto 4 settimane di PR (4 settimane di lead-in), seguite dall'aggiunta, al regime PR, di placebo o VICTRELIS [5, 6]. I pazienti assegnati a un braccio di trattamento contenente VICTRELIS hanno ricevuto 800 mg di VICTRELIS 3 volte al giorno, con un intervallo di dosaggio raccomandato da 7 a 9 ore [5, 6]. Questi studi saranno descritti dettagliatamente nelle sezioni successive.

Razionale di VICTRELIS

VICTRELIS è stato creato sulla base di un disegno razionale. Il primo passo del razionale del disegno di VICTRELIS è stato l'identificazione dell'enzima proteasi di HCV NS3/4A come bersaglio per lo sviluppo di farmaci, in relazione al noto coinvolgimento di quest'ultimo nella

replicazione di HCV [7]. La struttura della proteasi NS3/4A è stata determinata mediante cristallografia a raggi X identificandone il sito attivo; questa struttura è stata poi utilizzata per guidare il disegno di VICTRELIS [7, 8].

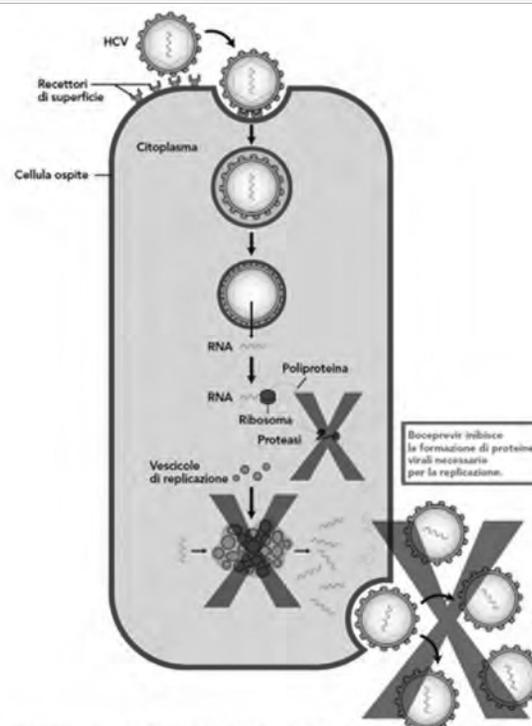
VICTRELIS è stato strutturato come un sito di clivaggio della poliproteina di HCV e successivo legame al sito attivo di NS3/4A [9-11]. Una modifica della molecola gli permette di formare un legame covalente relativamente stabile con un residuo di serina all'interno del sito attivo (Ser139); questo gli consente di rimanere stabilmente all'interno dello stesso, evitando di essere tagliato dalla proteasi [2, 7]. Questo meccanismo porta all'inattivazione della proteasi NS3/4 che, a sua volta, inibisce le attività a valle necessarie per la replicazione virale (Figura 2).

Farmacocinetica

Sugli esseri umani sono stati valutati i profili farmacocinetici per dosi singole e multiple di VICTRELIS. I risultati sono stati generalmente simili tra controlli sani e soggetti con infezione da HCV [11].

FIGURA 2

MECCANISMO D'AZIONE DI VICTRELIS (2, 12)



Treato da Mandell et al, 2010; Moradpour et al, 2007; Njoroge et al, 2006.

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale effettuata in soggetti sani a stomaco pieno, VICTRELIS è stato assorbito con un tempo medio, fino al picco di concentrazione plasmatica (T_{max}), di 2 ore. Lo steady state (massima concentrazione) è stato raggiunto dopo circa 1 giorno di somministrazione tre volte al giorno [11]. VICTRELIS deve essere assunto con il cibo, in quanto la biodisponibilità di VICTRELIS passa da circa il 40% al 60%, in relazione allo stato di digiuno o meno. L'aumento della biodisponibilità si è verificato indipendentemente dalla somministrazione di VICTRELIS con cibi a ridotto o ad elevato contenuto di grassi; tale aumento, inoltre, è risultato indipendente dalla somministrazione immediatamente prima, durante o dopo un pasto. Di conseguenza VICTRELIS può essere assunto senza tener conto del tipo di pasto o dell'ora esatta dello stesso. Negli studi SPRINT-2 e RESPOND-2 l'assunzione di VICTRELIS insieme al cibo, idealmente un pasto, anche se uno spuntino come un frutto o cracker, si è dimostrata sufficiente [5, 11].

Metabolismo

VICTRELIS è ampiamente metabolizzato nell'uomo attraverso un meccanismo enzimatico mediato dall'aldo-cheto reduttasi (AKR) e viene trasformato in un metabolita intermedio inattivo contro l'HCV. In misura minore, inoltre, VICTRELIS subisce anche un metabolismo ossidativo mediato dal citocromo P (CYP) 3A4/5 e si è anche dimostrato essere un substrato della glicoproteina P (P-gp) [11].

Eliminazione

VICTRELIS presenta un'emivita plasmatica media (t_{1/2}) di circa 3,4 ore. Dopo una singola dose orale da 800 mg, circa il 9% della stessa viene eliminato nelle urine e circa il 79% nelle feci. Questi dati indicano che VICTRELIS viene eliminato principalmente attraverso il fegato [11].

Utilizzo in popolazioni speciali

La Tabella 1 descrive la farmacocinetica di

VICTRELIS in popolazioni speciali. Sesso, età e razza non hanno evidenziato alcun effetto significativo sull'esposizione a VICTRELIS; inoltre non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza epatica o renale, indipendentemente dalla gravità [11].

Interazioni farmacologiche

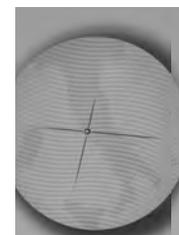
Victrelis è un potente inibitore del CYP3A4/5. I medicinali principalmente metabolizzati dal CYP3A4/5 possono avere un'augmentata esposizione quando somministrati con Victrelis, che può aumentare o prolungare gli effetti terapeutici e le reazioni avverse (vedere Tabella 1). Victrelis non inibisce o induce gli altri enzimi del CYP450.

Si è riscontrato che boceprevir è un substrato *in vitro* della p-glicoproteina (P-gp) e della proteina di resistenza al cancro della mammella (BCRP). Questi trasportatori potenzialmente possono aumentare le concentrazioni di boceprevir; le implicazioni cliniche di queste interazioni non sono note. Uno studio clinico di interazione farmacologica con digossina ha dimostrato che boceprevir è un lieve inibitore *in vivo* della P-gp, aumentando l'esposizione alla digossina del 19%. Un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei substrati del trasportatore d'efflusso P-gp, come digossina o dabigatran, deve essere previsto.

Victrelis è parzialmente metabolizzato dal CYP3A4/5. La somministrazione concomitante di Victrelis e di medicinali che inducono o inibiscono il CYP3A4/5 può aumentare o diminuire l'esposizione a Victrelis.

Victrelis, in associazione con peginterferone alfa e ribavirina, è controindicato quando viene somministrato insieme a medicinali la cui clearance dipende altamente dal CYP3A4/5, e per i quali elevate concentrazioni plasmatiche sono associate a eventi seri e/o potenzialmente fatali come midazolam e triazolam somministrati per via orale, bepridil, pimozide, lumefantrina, alofantrina, inibitori della tirosina chinasi, simvastatina, lovastatina e derivati dell'ergot (diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina).

Boceprevir è metabolizzato principalmente dalla aldo-cheto reduttasi (AKR). In studi di interazione farmacologica condotti con gli inibitori della AKR diflunisal e ibuprofene, l'esposizione a boceprevir non è aumentata in modo clinicamente significativo. Victrelis



può essere somministrato in concomitanza con inibitori della AKR.

L'uso concomitante di Victrelis con rifampicina o anticonvulsivanti (quali fenitoina, fenobarbital o carbamazepina) può ridurre in modo significativo l'esposizione plasmatica di Victrelis. Non ci sono dati disponibili, pertanto, non è raccomandata l'associazione di boceprevir con questi medicinali.

Si deve usare cautela con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT quali amiodarone, chinidina, metadone, pentamidina e alcuni neurolettici.

La Tabella 1 della RCP di Victrelis fornisce raccomandazioni sulla dose in funzione delle interazioni farmacologiche con Victrelis [11].

Sebbene la somministrazione concomitante di VICTRELIS e drospirenone, contraccettivo orale, abbia aumentato l'esposizione di quest'ultimo di circa il 100%, in assenza di particolare effetto sull'etinil estradiolo, queste variazioni non pregiudicherebbero l'efficacia contraccettiva. Nei pazienti che assumono farmaci contenenti drospirenone/etinil

estradiolo e sono affetti da condizioni che predispongono all'iperpotassemia, un livello di potassio nel sangue superiore alla norma, o che assumono diuretici risparmiatori di potassio, e sempre necessaria grande cautela. In questi casi dovrebbero essere presi in considerazione dei contraccettivi alternativi [11].

La somministrazione concomitante di VICTRELIS e substrati del CYP3A4/5 può influenzare la concentrazione plasmatica del farmaco cosomministrato e potrebbe essere necessario aggiustare il dosaggio di quest'ultimo e/o monitorare clinicamente i pazienti. Da osservare anche che la somministrazione concomitante di VICTRELIS con farmaci che notoriamente hanno uno stretto indice terapeutico (per esempio ergot e antiaritmici come la chinidina) è controindicata [11].

Non si sono verificate interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti in seguito alle cosomministrazioni di VICTRELIS e tenofovir, così come quando sono stati somministrati insieme a VICTRELIS e PEG IFN α -2b. Inoltre, non vi è stato alcun effetto apparente

TABELLA 1

UTILIZZO DI VICTRELIS IN POPOLAZIONI SPECIALI (11)

Insufficienza epatica	<ul style="list-style-type: none"> • Nessun effetto clinicamente significativo sull'esposizione (es., livelli ematici) di VICTRELIS • Nessun aggiustamento del dosaggio richiesto per insufficienza epatica lieve, moderata o grave • VICTRELIS in combinazione con PR è controindicato nei pazienti cirrotici con un punteggio di Child-Pugh > 6 (classi B e C)
Insufficienza renale	<ul style="list-style-type: none"> • Assenza di differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di VICTRELIS tra pazienti allo stadio terminale della malattia renale (ESRD) e soggetti sani • Non è richiesto aggiustamento del dosaggio nei pazienti con qualsiasi grado di compromissione renale
Sesso	<ul style="list-style-type: none"> • Nessun effetto clinicamente significativo sull'esposizione a VICTRELIS
Razza	<ul style="list-style-type: none"> • Nessun effetto clinicamente significativo sull'esposizione a VICTRELIS
Età	<ul style="list-style-type: none"> • Nessun effetto clinicamente significativo sull'esposizione a VICTRELIS
Gravidanza	<ul style="list-style-type: none"> • Non esistono studi di VICTRELIS condotti sulle donne gravide • VICTRELIS in combinazione con PR è controindicato in gravidanza

da parte di VICTRELIS sulla farmacocinetica della ribavirina o viceversa [11].

STUDI CLINICI DI FASE 3 SU VICTRELIS

SPRINT-2 (Serine Protease Inhibitor Therapy - 2) [5]

Disegno dello studio

SPRINT-2 è uno studio di fase 3, internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di 2 regimi di trattamento contenenti VICTRELIS aggiunto alla terapia standard con PR, in pazienti non pretrattati, con infezione da HCV G1. L'obiettivo primario di efficacia era la SVR, definita come HCV RNA non rilevabile a 24 settimane dal termine della terapia. [5] L'obiettivo primario era confrontare l'efficacia dei 2 regimi VICTRELIS + PR rispetto a solo PR [5]. Nel confronto tra pazienti HCV di razza nera e HCV di altre razze, è stata osservata una disparità nelle percentuali di SVR nel braccio PR [13-15]. Per questa ragione i partecipanti sono stati assegnati a 2 coorti di trattamento in base alla razza (determinata con metodo di auto-identificazione):

- coorte 1: non - afroamericani / non neri
- coorte 2: afroamericani / neri

I pazienti in ogni coorte sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 a uno dei 3 bracci di trattamento dopo stratificazione per livello di HCV RNA al basale (≤ 400.000 vs > 400.000 IU/ml) e sottotipo di G1 di HCV (1a vs 1b). In tutti e 3 i bracci di trattamento, circa il 64% dei pazienti stratificati aveva il sottotipo 1a mentre il 33% circa l'1b. [5]

Alcuni studi clinici hanno dimostrato che il sottotipo 1a di G1 di HCV è più difficile da trattare rispetto all'1b [6].

Selezione dei pazienti

I pazienti risultavano arruolabili in questo studio, se [5]:

- non avevano una storia di precedenti trattamenti per l'infezione da HCV ed erano maggiorenni (> 18 anni)
- pesavano tra i 40 kg e 125 kg (o circa 88 lbs - 275 lbs)
- presentavano infezione cronica da HCV sostenuta da G1

- avevano un HCV RNA plasmatico con livello ≥ 10.000 UI / ml

I pazienti non risultavano arruolabili in questo studio se avevano:

- malattia epatica da altra causa
- cirrosi scompensata
- insufficienza renale
- HIV o epatite B
- cancro attivo
- gravidanza o allattamento in corso [5]

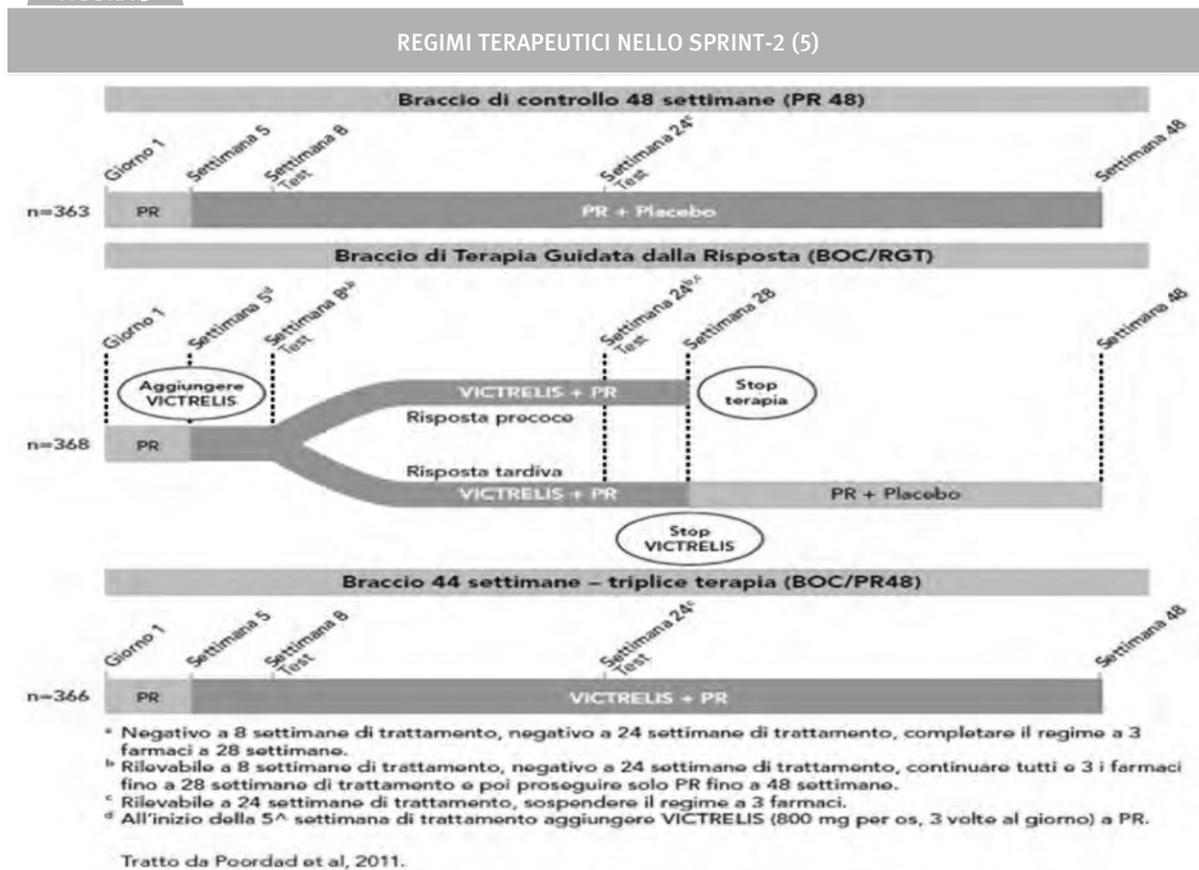
Regimi in studio [11]

Nello SPRINT-2, PEG IFN α -2b è stato somministrato per via sottocutanea, una volta alla settimana, alla dose di 1,5 μ g/kg; la ribavirina è stata somministrata per os in dosi da 600 mg / die a 1400 mg/die, in base al peso del paziente e il dosaggio è stato suddiviso in 2 somministrazioni al giorno (BID); VICTRELIS è stato somministrato 800 mg 3 volte al giorno (TID). Come si può vedere dalla figura 3, lo studio SPRINT -2 prevedeva 3 bracci di trattamento [5]:

- pazienti G1 nel primo braccio (braccio di controllo; PR 48): 4 settimane di Lead-in con PR, seguiti da ulteriori 44 settimane di placebo + PR (per un totale di 48 settimane di terapia)
- pazienti G1 nel secondo braccio (braccio di terapia guidata dalla risposta [RGT]; BOC/RGT): 4 settimane di Lead-in seguite da VICTRELIS + PR per 24 settimane:
 - I pazienti con livelli non rilevabili di HCV-RNA dall'8a settimana di trattamento (risposta precoce) fino alla 24a settimana, hanno interrotto la terapia a 28 settimane
 - I pazienti con livelli rilevabili di HCV-RNA a 8 settimane di trattamento ma non rilevabili a 24 settimane (risposta tardiva), hanno interrotto il trattamento con VICTRELIS ma hanno proseguito per altre 20 settimane con solo PR (per un totale di 48 settimane di terapia)
- I pazienti G1 nel terzo braccio hanno ricevuto le 4 settimane di Lead-in, seguite da VICTRELIS + PR per 44 settimane (per un totale di 48 settimane di terapia [BOC/PR48])

Tutti i pazienti con livelli rilevabili di HCV-RNA alla 24a settimana hanno interrotto tutte le terapie (regola di interruzione).

FIGURA 3



Analisi statistica

Lo studio SPRINT-2 è stato impostato come studio di superiorità per rilevare differenze nelle percentuali di SVR tra i regimi contenenti VICTRELIS e la terapia standard. Per l'analisi primaria è stata utilizzata la popolazione ITT ("intent-to-treat"), comprendente tutti i pazienti che avevano ricevuto almeno 1 dose di qualsiasi farmaco utilizzato nello studio. Le principali analisi secondarie sono state condotte sulla popolazione mITT ("modified intention-to-treat"), che ha incluso i pazienti che hanno completato la fase di Lead-in e hanno ricevuto almeno 1 dose di VICTRELIS o di placebo [5].

Caratteristiche dei pazienti all'arruolamento

In totale, 1246 pazienti non-neri sono stati sottoposti a screening per la coorte 1 e 940 pazienti sono stati poi randomizzati. Nella coorte 2 sono stati valutati in totale 226 pazienti di razza nera e 159 sono stati poi randomizzati. Poiché i pazienti sono stati

randomizzati in rapporto 1:1:1, ognuna delle 3 coorti di trattamento comprendeva numeri simili di pazienti [5].

49 pazienti in totale (4%) hanno interrotto PR durante il periodo di Lead-in e non hanno, quindi, assunto VICTRELIS o placebo; essi, rispettivamente, erano il 5% dei pazienti nel braccio PR48, il 5% nel braccio BOC/RGT e il 3% nel braccio BOC/PR48. Questi pazienti, perciò, sono stati esclusi dalla popolazione mITT [5].

In entrambe le coorti 1 e 2, le interruzioni terapeutiche dovute ad HCV-RNA rilevabile a 24 settimane di trattamento sono state di più nel braccio di controllo PR48 rispetto ai 2 bracci contenenti VICTRELIS. Nella coorte 1 (non afro-americi/non neri) le sospensioni dovute a un HCV RNA rilevabile a 24 settimane di trattamento si sono verificate: nel 27% (84/311) dei pazienti nel braccio PR48, nell'8% (24/316) dei pazienti nel braccio BOC/RGT e nel 9% (28/311) dei pazienti nel braccio BOC/PR48. Nella coorte 2, (afro-americi/neri), le sospensioni dovute a un HCV RNA rilevabile a 24 settimane di trattamento si sono verificate nel 46% (24/52) dei pazienti nel braccio PR48, nel 17% (9/52) dei

pazienti nel braccio BOC/RGT e nel 15% (8/55) dei pazienti nel braccio BOC/PR48 [5].

Le caratteristiche dei pazienti all'arruolamento sono riportate nella Tabella 2.

Risultati di efficacia

Come mostrato nella figura 6, le percentuali di risposta complessive sono risultate significativamente maggiori nei soggetti che hanno assunto un regime con VICTRELIS rispetto al regime di controllo. In dettaglio [5]:

- Il 66% (242/366) dei pazienti G1 trattati con PR + VICTRELIS (braccio BOC/PR 48) ha raggiunto la SVR
- Il 63% (233/368) dei pazienti G1 trattati con PR + VICTRELIS secondo la scelta terapeutica guidata dalla risposta (braccio BOC / RGT) ha raggiunto la SVR
- Il 38% (137/363) dei pazienti G1 trattati con PR (braccio PR 48) ha raggiunto la SVR

Le percentuali di risposta virologica sostenuta complessiva sono risultate analoghe nei 2 bracci contenenti VICTRELIS. Vedi Figura 4.

Una risposta virologica precoce è stata associata a una elevata percentuale di risposta virologica sostenuta in tutti i gruppi di trattamento [5]:

- 96% (156/162) di SVR nei pazienti G1 nel braccio BOC/RGT con HCV-RNA non rilevabile dall'8a alla 24a settimana, rispetto al 72% (59/82) nei pazienti che presentavano livelli rilevabili di HCV-RNA all'8a settimana di trattamento e HCV-RNA non rilevabile a 24 settimane
- 96% (155/161) di SVR nei pazienti G1 nel braccio BOC/PR48 con HCV-RNA non rilevabile dall'8a alla 24a settimana, rispetto al 75% (55/73) nei pazienti che presentavano livelli rilevabili di HCV-RNA all'8a settimana di trattamento e HCV-RNA non rilevabile a 24 settimane
- il 93% (40/43) di SVR nei pazienti G1 nel braccio PR48 con HCV-RNA non rilevabile dall'8a alla 24a settimana, rispetto al 66% (86/131) nei pazienti che presentavano livelli rilevabili di HCV-RNA all'8a settimana di trattamento e HCV-RNA non rilevabile a 24 settimane

Questi risultati sono illustrati nella Figura 5.

Circa il 60% dei pazienti non afro-americi/non neri trattati con VICTRELIS ha avuto livelli di HCV-RNA non rilevabili già a partire dall'8a settimana di trattamento. Quasi la metà di questi pazienti (circa il 47%) ha mantenuto livelli di viremia non rilevabili fino alla 24a settimana. Come mostrato nella Figura 6, in questi pazienti i tassi di SVR sono stati [5]:

- 93% (37/40) nei pazienti G1 non afro-

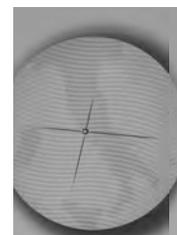
TABELLA 2

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI AL BASALE: SPRINT-2 (5)

Caratteristiche	Coorte Non-nera			Coorte Nera			Coorti 1 e 2 combinate		
	PR48	BOC/RGT	BOC/PR48	PR48	BOC/RGT	BOC/PR48	PR48	BOC/RGT	BOC/PR48
Età media in anni ± DS	48 ±10	49 ±9	49 ±9	51 ±9	52 ±8	51 ±7	49 ±10	50 ±9	49 ±9
Sesso maschile (%)	171 (55)	200 (63)	188 (60)	35 (67)	29 (56)	33 (60)	206 (57)	229 (62)	221 (60)
<i>Razza (auto identificazione)</i>									
Bianchi (%)	296 (95)	304 (96)	295 (95)				296 (82)	304 (83)	295 (81)
Neri (%)				52 (100)	52 (100)	55 (100)	52 (14)	52 (14)	55 (15)
Asiatici (%)	9 (3)	4 (1)	8 (3)				9 (2)	4 (1)	8 (2)
<i>Regione</i>									
Nord America (%)	203 (65)	226 (72)	218 (70)	51 (98)	51 (98)	52 (95)	254 (70)	277 (75)	270 (74)
Europa (%)	98 (32)	78 (25)	83 (27)	1 (2)	1 (2)	3 (5)	99 (27)	79 (21)	86 (23)
America Latina (%)	10 (3)	12 (4)	10 (3)	0	0	0	10 (3)	12 (3)	10 (3)
Peso medio in kg (DS)	79 ±16	82 ±17	80 ±17	87 ±14	86 ±15	91 ±18	80 ±16	82 ±17	82 ±17
<i>Sottotipo HCV</i>									
1a (%)	186 (60)	195 (62)	197 (63)	41 (79)	39 (75)	40 (73)	227 (63)	234 (64)	237 (65)
1b (%)	112 (36)	111 (35)	104 (33)	9 (17)	13 (25)	13 (24)	121 (33)	124 (34)	117 (32)

DS = deviazione standard.

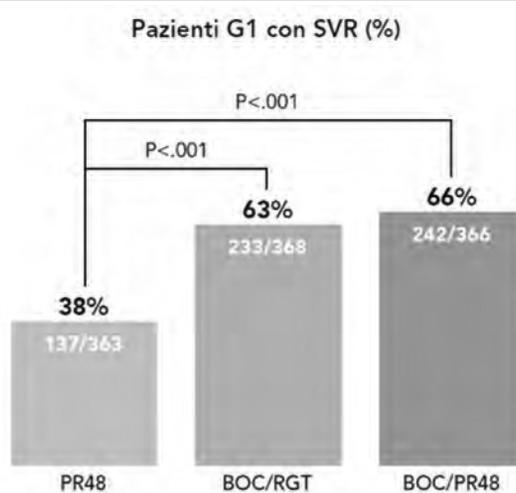
Tratto da Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al: for the SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2011;364(13):1195-1206. Con il permesso della Massachusetts Medical Society.



- americani/non neri nel braccio PR48
- 97% (143/147) nei pazienti G1 non afro-americani/non neri dopo 28 settimane di terapia guidata dalla risposta nel braccio BOC/RGT
- 96% (137/142) nei pazienti G1 non afro-americani/non neri dopo 48 settimane di terapia nel braccio BOC/PR48
- 100% (3/3) nei pazienti G1 afro-americani/neri nel braccio PR48
- 87% (13/15) nei pazienti G1 afro-americani/neri dopo 28 settimane di terapia guidata dalla risposta nel braccio BOC/RGT
- 95% (18/19) nei pazienti G1 afro-

FIGURA 4

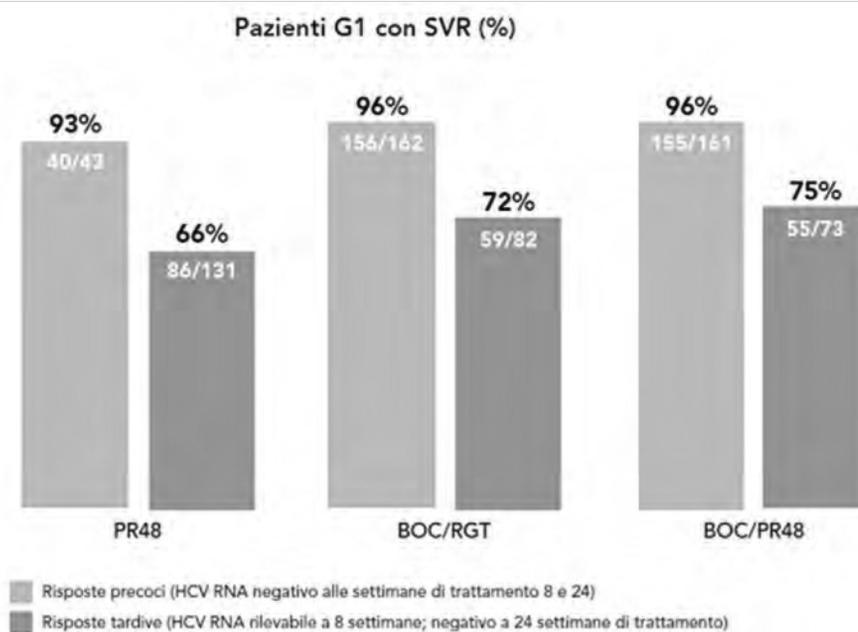
PERCENTUALE GLOBALE DI PAZIENTI CHE HANNO OTTENUTO LA SVR NELLO STUDIO SPRINT -2 (5)



Tratto da Poordad et al., 2011.

FIGURA 5

PERCENTUALI GLOBALI DI SVR NELLE RISPOSTE PRECOCI E TARDIVE (5)



americani/neri dopo 48 settimane di terapia nel braccio BOC/PR48

Nei pazienti G1 non afro-americani/non neri con HCV-RNA rilevabile all'8a settimana di trattamento e non rilevabili alla 24a settimana, le percentuali di risposta virologica sostenuta sono state del 74% sia nei pazienti del braccio BOC/RGT (52/70) che nei pazienti del braccio BOC/PR48 (48/65) e 66% nel braccio PR48 (78/118). Nei pazienti G1 afro-americani/neri con HCV-RNA rilevabile all' 8a settimana di trattamento e non rilevabile a 24 settimane, le percentuali di risposta virologica sostenuta sono state del 58% (7/12) nel braccio BOC/RGT, dell'88% (7/8) nel braccio BOC/PR 48 e del 62% (8/13) nel braccio PR48. Vedi Figura 7 [5].

Come illustrato nella figura 8, confrontando i pazienti non afro-americani/non neri con gli afro-americani/neri, si è constatato che le percentuali di risposta virologica sostenuta sono risultate più elevate nei pazienti non afro-americani/non neri [5].

Come mostrato nella Figura 9, le recidive, definite dalla presenza di HCV RNA negativo alla fine del trattamento ma nuovamente positivo durante il periodo successivo di osservazione, si sono verificate nel 22% (39/176) dei pazienti G1 del braccio di controllo e nel 9% dei pazienti in entrambi i bracci BOC/RGT (24/257) e BOC/PR48 (24/265) [5].

I predittori di SVR sono risultati identici

nei modelli utilizzati in ogni coorte. Le caratteristiche principali associate a SVR sono risultate: razza non afro-americana/non nera, valore basale di HCV RNA inferiore o uguale a 400.000 UI / ml, età ≤ 40 anni e assenza di cirrosi [5]. Vedi Tabella 3.

In un modello allargato che ha considerato le risposte virologiche durante il periodo di trattamento, una diminuzione dell'HCV RNA pari o maggiore a 1-log₁₀ IU/ml alla fine della 4^a settimana del periodo di Lead-in, è risultata fortemente predittiva di una risposta virologica sostenuta (Odds Ratio vs diminuzione <1 log₁₀ IU / ml, 9,0, 95% IC, 6,3-12,8; p <0.001) [5].

RESPOND-2 (RETREATMENT WITH HCV SERINE PROTEASE INHIBITOR BOCEPREVIR AND PEGINTERFERON ALFA/RIBAVIRIN) [6]

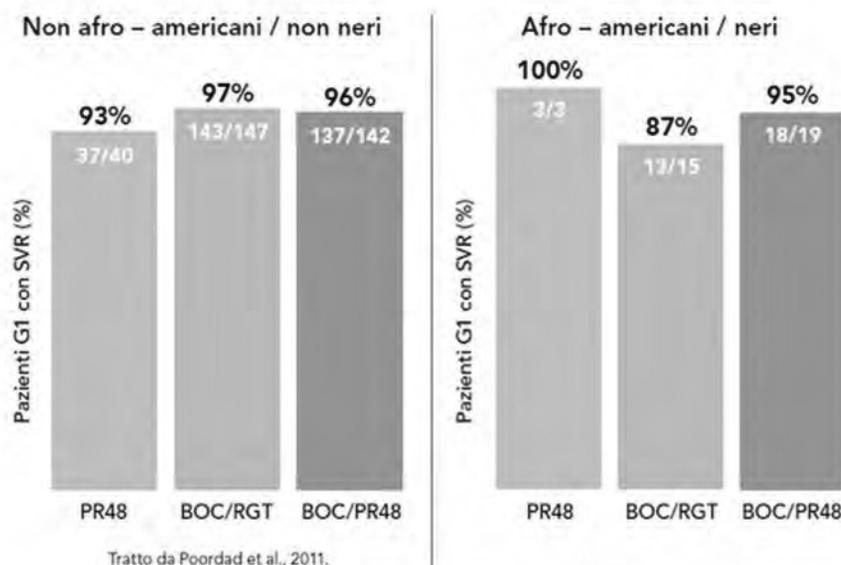
Disegno dello studio

L'obiettivo primario di questo studio era: confrontare 2 regimi terapeutici contenenti VICTRELIS, entrambi in combinazione con PR in aperto, rispetto al trattamento con placebo + PR, in pazienti adulti con infezione cronica da HCV G1, falliti a una precedente terapia con PR [6].

I pazienti sono stati randomizzati a 1 di 3 gruppi di trattamento con stratificazione in base alla

FIGURA 6

PERCENTUALI DI SVR IN PAZIENTI G1 CHE HANNO MANTENUTO LIVELLI DI HCV RNA NON RILEVABILI DALL'8A ALLA 24° SETTIMANA DI TRATTAMENTO (5)



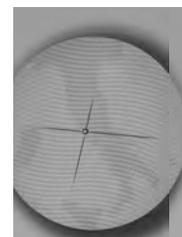
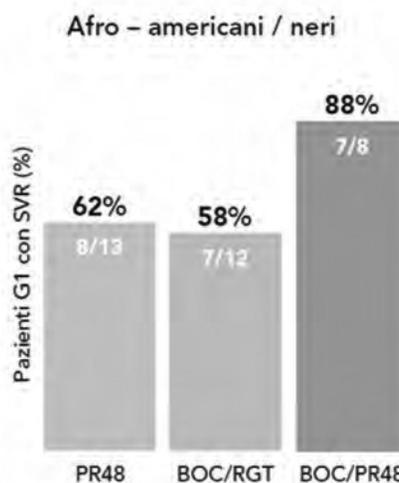
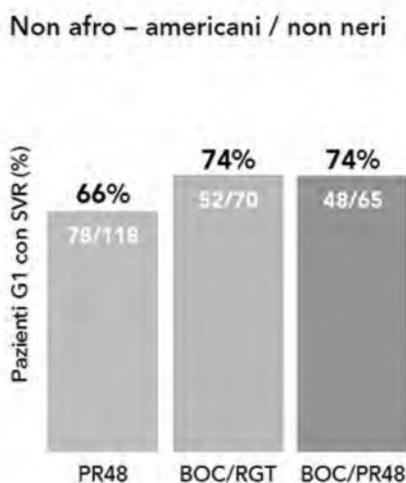


FIGURA 7

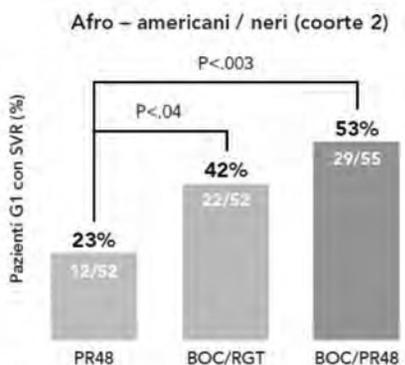
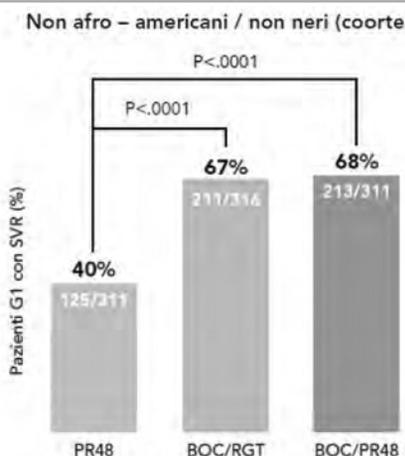
PERCENTUALI DI SVR IN PAZIENTI CON G1, CON HCV RNA RILEVABILE ALLA 8A SETTIMANA DI TRATTAMENTO MA NEGATIVO A 24A SETTIMANE (5)



Tratto da Poordad et al., 2011.

FIGURA 8

PERCENTUALE DI PAZIENTI G1 NON AFRO-AMERICANI / NON NERI E AFRO-AMERICANI CHE HANNO OTTENUTO LA SVR (5)



tratto da Poordad et al., 2011.

FIGURA 9

PERCENTUALE COMPLESSIVA DI PAZIENTI CHE SONO ANDATI INCONTRO A RECIDIVA NELLO STUDIO SPRINT-2 (5, 11)



Tratto da Poordad et al., 2011.

precedente risposta alla terapia (assenza di riposta o recidiva) e in base al sottotipo di genotipo di HCV (1a o 1b). [6] In tutti i 3 bracci di trattamento:

- il 58% dei pazienti stratificati presentava infezione da HCV, G1, sottotipo 1a
- il 42% dei pazienti stratificati presentava infezione da HCV, G1, sottotipo 1b

Diversi studi clinici hanno dimostrato che il sottotipo 1a è più difficile da trattare rispetto al sottotipo 1b [16]. E 'stato inoltre dimostrato che le percentuali di SVR sono inferiori per HCV G1, sottotipo 1a, rispetto al sottotipo 1b. I pazienti sono stati, inoltre, stratificati in relazione al valore basale di HCV RNA (≤ 800.000 vs > 800.000 UI / ml) [6]. Ricordiamo che nello SPRINT-2 i pazienti erano stati stratificati per livelli basali di HCV-RNA ≤ 400.000 vs > 400.000 IU/ml [5].

TABELLA 3

PREDITTORI DI SVR IN TUTTI I PAZIENTI

Variabile	Odds Ratio (IC 95%)	p (Chi - quadrato)
BOC/PR48 vs PR48	3.5 (2.6, 4.9)	<0.001
RGT vs PR48	3.1 (2.3, 4.3)	<0.001
Coorte 2 vs Coorte 1	0.5 (0.3, 0.7)	<0.001
HCV RNA basale ≤ 400.000 UI / ml vs > 400.000 UI / ml	3.9 (2.1, 7.1)	<0.001
Età ≤ 40 anni vs > 40 anni	1.5 (1.0, 2.1)	0.03
Non cirrosi vs cirrosi	2.5 (1.4, 4.6)	0.003
Utilizzo statine vs non utilizzo statine	3.4 (1.1, 10.7)	0.04

Selezione dei pazienti

L'arruolamento dei pazienti in questo studio risultava possibile se veniva dimostrata una qualunque responsività a una precedente terapia con IFN α (durata minima del trattamento: 12 settimane) [6].

I pazienti sono stati definiti non-responder in caso di una diminuzione dell'HCV RNA plasmatico pari ad almeno 2 log₁₀ IU/ml entro le prime 12 settimane di trattamento ma con livelli rilevabili di HCV RNA in corso di terapia. [6] Questi pazienti, in base alle linee guida della Società Americana per lo Studio delle Malattie del Fegato (AASLD), vengono definiti come "partial responders" [17]. Nello studio RESPOND-2 i pazienti sono stati definiti come "recidive" con HCV RNA negativo alla fine del trattamento ma senza il successivo raggiungimento della SVR [6]. Secondo le linee guida AASLD, si definisce recidiva un paziente con ricomparsa di HCV RNA nel siero dopo l'interruzione del trattamento [17].

I pazienti non erano arruolabili in questo studio se presentavano [6]:

- epatite B o infezione da HIV
- ogni altra causa di malattia epatica clinicamente significativa
- malattia epatica scompensata
- diabete mellito non controllato
- abuso di sostanze attive

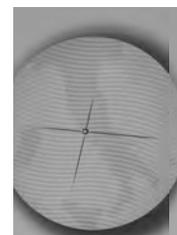
Regimi in studio

Nel RESPOND -2, PEG IFN α -2b è stato somministrato per via sottocutanea alla dose di 1,5

µg / kg di peso corporeo, una volta alla settimana; ribavirina è stata somministrata in dose giornaliera suddivisa da 600 mg/giorno a 1.400 mg/giorno, sulla base del peso corporeo. Il trattamento con VICTRELIS ne prevedeva la somministrazione orale alla dose di 800 mg 3 volte al giorno (a stomaco pieno, con un intervallo di 7-9 ore tra le dosi) mediante 4 capsule da 200 mg ciascuna. Come illustrato nella Figura 10, RESPOND -2 prevedeva 3 bracci di trattamento [6]:

- I pazienti del primo braccio (braccio di controllo; PR 48) hanno ricevuto 4 settimane di Lead-in con PR, seguiti da ulteriori 44 settimane di PR
- I pazienti del secondo braccio (noto come BOC/RGT) hanno ricevuto la fase di Lead-in seguita da VICTRELIS + PR per 32 settimane
 - I pazienti con livelli non rilevabili di HCV-RNA alla settimana 8 (risposta precoce) e alla settimana 12, hanno terminato tutta la terapia a 36 settimane
 - I pazienti con livelli rilevabili di HCV-RNA a 8 settimane ma non rilevabili a 12 settimane di trattamento (risposta tardiva) hanno interrotto la terapia con VICTRELIS a 36 settimane e hanno ricevuto solo PR per ulteriori 12 settimane
- pazienti nel terzo braccio (noto come braccio BOC/PR48) hanno ricevuto le 4 settimane di Lead-in, seguite da 44 settimane di VICTRELIS + PR

Le regole di interruzione, applicate in tutti i gruppi, prevedevano la sospensione di ogni terapia e follow-up in caso di HCV RNA



rilevabile alla 12a settimana [6].

Come per i regimi in studio nello SPRINT-2, anche nel RESPOND-2 la ribavirina è stata somministrata a una dose giornaliera, suddivisa, pari a 600 mg-1400 mg/giorno, definiti sulla base del peso corporeo. [6] VICTRELIS e altre proteasi NS3 sono stati associati a una riduzione dell'emoglobina nei pazienti che assumevano la triplice terapia. Nei pazienti con basso peso corporeo, è stata utilizzata una dose inferiore (600 mg/giorno) di ribavirina per ridurre l'anemia. Da notare che 600 mg/giorno di ribavirina è una dose sperimentale, per pazienti con peso ridotto, e non è attualmente approvata [5, 6].

Analisi statistica

L'analisi primaria ha utilizzato la popolazione

ITT. Le principali analisi secondarie sono state condotte su una popolazione mITT [6].

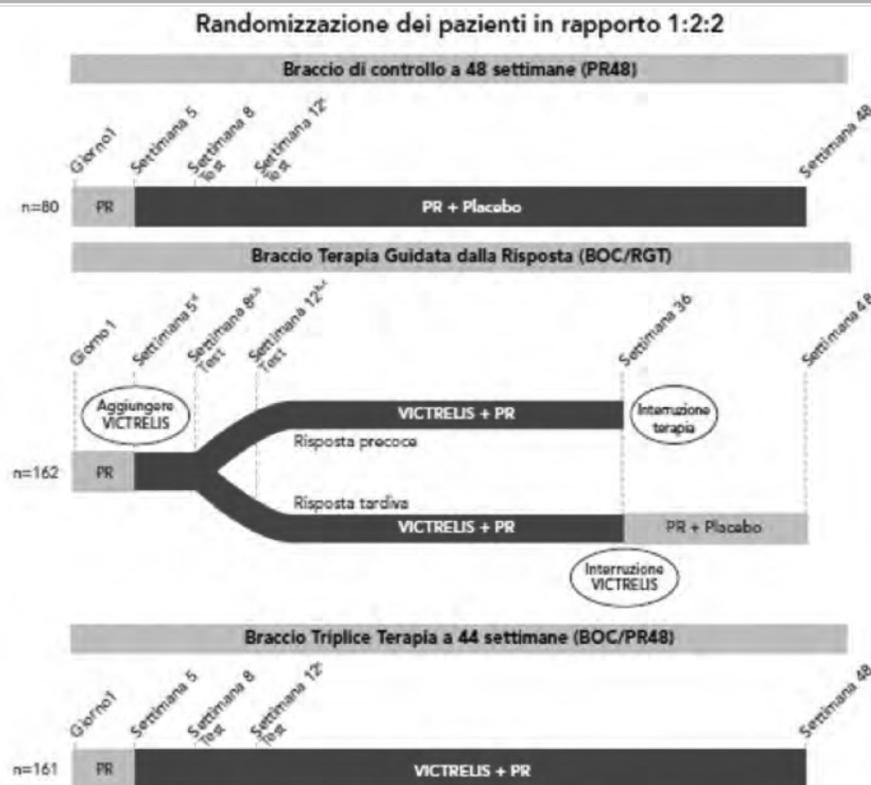
Caratteristiche dei pazienti al basale

640 pazienti in totale sono stati valutati e 403 sono stati poi randomizzati e trattati. Il mancato rispetto dei criteri di eleggibilità al protocollo è stato il motivo principale per cui i soggetti non sono stati poi randomizzati al trattamento. Dei 403 pazienti randomizzati, il 64% è stato classificato come "recidiva" dopo una precedente terapia HCV. Il restante 36% è stato definito come "precedente non responder" [6, 18].

Le caratteristiche demografiche all'arruolamento sono state bilanciate tra i 3 gruppi di trattamento. L'età media di questi

FIGURA 10

RESPOND-2: REGIMI IN STUDIO (6)



^a Negativo a 8 settimane di trattamento, negativo a 12 settimane di trattamento, continuare il regime a tre farmaci fino a 36 settimane.

^b Rilevabile a 8 settimane di trattamento, non rilevabile a 12 settimane di trattamento, continuare tutti e 3 i farmaci fino a 36 settimane e poi somministrare PR fino a 48 settimane.

^c Rilevabile a 12 settimane di trattamento, sospendere tutti e 3 i farmaci.

^d All'inizio della 5^a settimana, al regime PR aggiungere VICTRELIS 800 mg per os, 3 volte al giorno

Tratto da Bacon et al, 2011.

pazienti era di 52.7 anni, il 12% era afro-americano/nero, circa il 71% proveniva dal nord America e il loro peso corporeo medio era di 84,9 kg. I pazienti in questo studio avevano un indice di massa corporea (BMI) medio di 28,4. Inoltre, circa l'88% dei pazienti, presentava livelli di HCV-RNA basale > 800.000 UI / ml. La tabella seguente descrive alcune delle caratteristiche dei pazienti RE SPOND -2, all'arruolamento [6].

Come osservato in precedenza, circa il 58% dei pazienti presentava infezione da HCV, G1 sottotipo 1a e il 42% dei pazienti da HCV, G1 sottotipo 1b [6].

Risultati di efficacia

Nella popolazione utilizzata per l'analisi primaria, le percentuali di risposta virologica sostenuta sono risultate significativamente più elevate per i pazienti con G1 che assumevano VICTRELIS in combinazione con PR, rispetto ai pazienti G1 trattati con il regime terapeutico di controllo. Come illustrato nella figura 11, le percentuali di risposta virologica sostenuta

complessiva sono state del 21% nel braccio PR 48, del 59% nel braccio BOC/RGT e del 66% nel braccio BOC/PR 48 [28]. Come mostrato nella Figura 12, le recidive si sono verificate nel 32% (8/25) dei pazienti G1 nel braccio PR48, nel 15% (17/111) dei pazienti G1 nel braccio BOC/RGT e nel 12% (14/121) dei pazienti G1 del braccio BOC/PR48 [6].

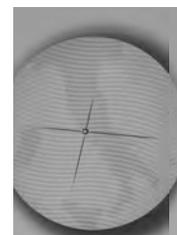
Nel braccio BOC/RGT, i pazienti G1 con HCV-RNA non rilevabile a 8 settimane di trattamento (risposte precoci) e a 12 settimane, risultavano eligibili per una durata ridotta del trattamento stesso. La quota di pazienti G1 con un HCV-RNA non rilevabile all'8a e alla 12a settimana di terapia risultava di circa 6 volte più elevata nei bracci VICTRELIS rispetto al controllo [6]. In particolare, i pazienti G1 che hanno raggiunto livelli non rilevabili di HCV-RNA all'8° settimana di trattamento comprendevano [6]:

- 9% (7/80) dei pazienti nel braccio PR 48
- 46% (74/162) dei pazienti nel braccio BOC/RGT
- 52% (84/161) dei pazienti nel braccio BOC/PR48
- Da notare che la risposta precoce è

TABELLA 4
CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI AL BASALE NELLO STUDIO RESPOND-2 (6)

Caratteristiche	PR48 N=80	BOC/RGT N=162	BOC/PR48 N=161
Età media in anni	52.9	52.9	52.3
Sesso maschile (%)	58 (72)	98 (60)	112 (70)
<i>Razza (auto identificazione)</i>			
Caucasica (%)	67 (84)	142 (88)	135 (84)
Afro - americana / nera (%)	12 (15)	18 (11)	19 (12)
Altre (%)	1 (1)	2 (1)	7 (4)
<i>Regione</i>			
Nord America (%)	51 (64)	115 (71)	119 (74)
Europa (%)	29 (36)	46 (28)	42 (26)
America Latina (%)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
BMI - media kg/m ² (DS)	28.2 (4.3)	28.8 (4.6)	28.2 (4.6)
<i>Sottotipo HCV</i>			
1a (%)	46 (58)	94 (58)	96 (60)
1b (%)	34 (42)	66 (41)	61 (38)
N/D (%)	0 (0)	2 (1)	4 (2)
<i>Punteggio METAVIR (%)</i>			
F0-F2	61 (76)	117 (72)	119 (74)
F3, F4	15 (19)	32 (20)	31 (19)
Cirrosi (%)	10 (12)	17 (10)	22 (14)

N/D = non disponibile; DS = deviazione standard.
 Tratto da Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al; for the HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364(13):1207-1217. Per gentile concessione della Massachusetts Medical Society



stata associata ad alta percentuale di risposta virologica sostenuta in tutti i gruppi [6]:

- Il 100% (7/7) dei pazienti G1 nel braccio PR 48, con HCV-RNA non rilevabile all'8° settimana di trattamento, ha ottenuto una SVR, rispetto al 12% (8/65) dei pazienti G1 che aveva livelli rilevabili di HCV-RNA all'8a settimana
- L'86% (64/74) dei pazienti G1 nel braccio BOC/RGT, con HCV-RNA non rilevabile a 8 settimane di trattamento, ha raggiunto una SVR, rispetto al 40% (29/72) dei pazienti G1 con livelli rilevabili di HCV-RNA all'8a settimana
- L'88% (74/84) dei pazienti G1 nel braccio BOC/PR48, con HCV-RNA non rilevabile a 8 settimane di trattamento, ha raggiunto una SVR, rispetto al 43%

(30/70) dei pazienti G1 con livelli rilevabili di HCV-RNA all'8a settimana.

Questi risultati sono illustrati nella Figura 13.

Sebbene la SVR si sia verificata in 12 pazienti (G1) in più nel braccio BOC/PR48 rispetto al braccio BOC/RGT, le percentuali proprie di ciascun gruppo non differivano in modo significativo. Pertanto, non è stata osservata alcuna differenza tra la terapia standard con VICTRELIS e RGT [6]. Nelle analisi esplorative a posteriori, la differenza in termini di SVR tra il braccio BOC/RGT e BOC/PR 48 sembra essere influenzata dai pazienti G1 con cirrosi al basale. Nonostante un trattamento identico, la percentuale di pazienti cirrotici che raggiungevano un HCV-RNA negativo a 8 settimane di trattamento è stata del 18% (3/17) nel braccio BOC/RGT mentre è arrivata al 73% (16/22) nel braccio BOC/PR 48. Questo suggerisce una differenza alla base, in termini di responsività, di cui la randomizzazione non tiene pienamente conto. Di contro, la percentuale di pazienti G1 senza cirrosi al basale con HCV RNA non rilevabile a 8 settimane di trattamento non era significativamente differente tra i bracci BOC/RGT e BOC/PR 48 [6]. L'analisi multivariata, graduale, di regressione logistica, è servita a individuare 5 fattori basali che sono risultati significativamente associati a SVR, tra cui [6].

- assegnazione al braccio BOC/RGT o BOC/PR 48 piuttosto che al braccio PR48
- pregressa recidiva
- bassa carica virale al basale
- assenza di cirrosi

Quando è stata aggiunta al modello anche la riduzione della carica virale a 4 settimane di terapia (cioè, la riduzione di HCV RNA rispetto al basale $> 1\text{-log}_{10}$ IU/ml vs $< 1\text{-log}_{10}$ IU/ml), si è evidenziato che la risposta virologica a 4 settimane ha un potere predittivo di risposta virologica sostenuta maggiore rispetto alla risposta storica (Odds Ratio 5.2, $p < 0.001$) [6].

FIGURA 11

PERCENTUALI DI SVR GLOBALI NELLA POPOLAZIONE UTILIZZATA PER L'ANALISI PRIMARIA (6)

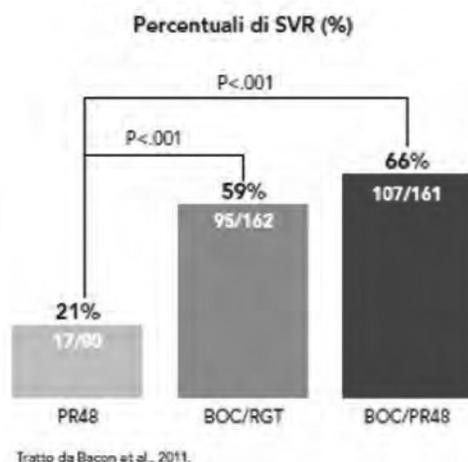


FIGURA 12

PERCENTUALE COMPLESSIVA DI PAZIENTI CON G1 CHE SONO ANDATI INCONTRO A RECIDIVA NEL CORSO DELLO STUDIO RESPOND-2 (6)

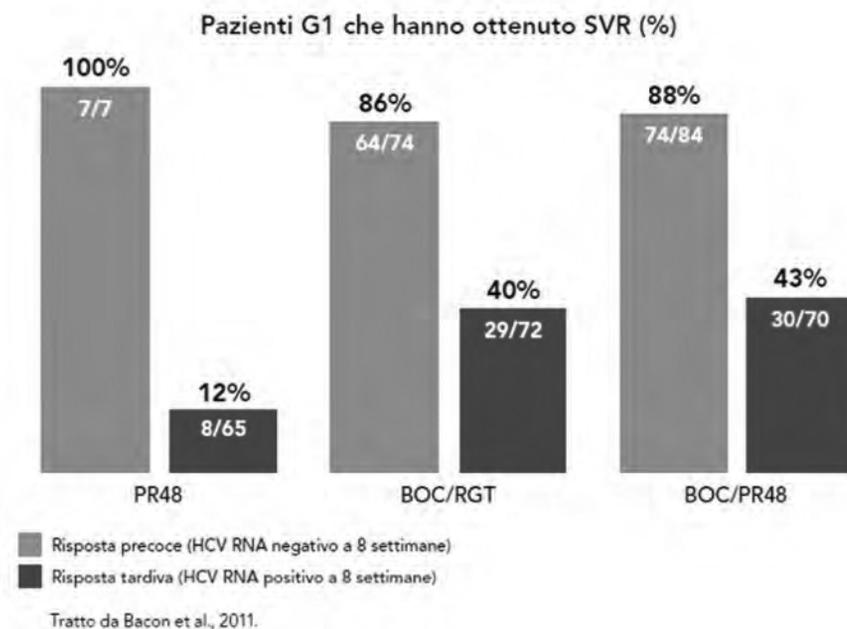


C. RAZIONALE PER LA FASE DI LEAD-IN CON VICTRELIS

I pazienti di entrambi gli studi SPRINT-2 e RESPOND-2 hanno ricevuto 4 settimane di Lead-in con PR prima dell'aggiunta di VICTRELIS al regime terapeutico [5, 6]. Questa sezione fornisce ulteriori dettagli sulla logica alla base delle 4 settimane di Lead-in utilizzate nello

FIGURA 13

PERCENTUALE COMPLESSIVA DI PAZIENTI CON G1 CHE SONO ANDATI INCONTRO A RECIDIVA NEL CORSO DELLO STUDIO RESPOND-2 (6)



SPRINT-2 e nel RESPOND-2; tale fase:

- può ridurre il potenziale di resistenza nei pazienti che rispondono a PR, riducendo la carica virale di HCV
- consente una valutazione dell'aderenza di un paziente alla terapia e della tollerabilità ai farmaci prima di aggiungere un inibitore della proteasi
- consente una valutazione in tempo reale della risposta di un paziente a PR e può contribuire a stimare la probabilità di ottenere la SVR
- consente alla ribavirina di raggiungere le concentrazioni a regime

Concentrazioni steady-state di ribavirina

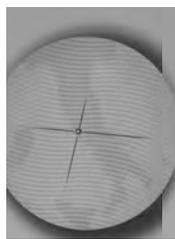
Parte del rationale in merito all'utilizzo del regime di Lead-in a 4 settimane, si basa sul fatto che sono necessarie circa 4 settimane affinché ribavirina raggiunga concentrazioni steady-state [3, 5, 19]. Con la strategia di Lead-in i pazienti aggiungono VICTRELIS al trattamento solo all'inizio della 5a settimana di trattamento, una volta che i livelli di ribavirina sono ottimizzati. La terapia di Lead-in con PR è potenzialmente in grado di ridurre la comparsa di varianti resistenti a VICTRELIS

riducendo i livelli di carica virale di HCV prima di aggiungere VICTRELIS al regime terapeutico del paziente [3, 5].

Carica virale e potenziale resistenza

Il trattamento con PR può portare a una riduzione dei livelli di HCV RNA > 1-log₁₀ IU/ml entro le prime 4 settimane di terapia. [20] Inoltre, il trattamento con PR durante le 4 settimane di induzione, (cioè, prima di aggiungere un DAA) può ridurre la frequenza di preesistenti varianti DAA [21].

I dati di Kwo et al (SPRINT-1) suggeriscono che una strategia di Lead-in con PR può ridurre la resistenza virale, consentendo alla ribavirina di raggiungere concentrazioni steady-state prima di aggiungere VICTRELIS [3]. Più specificamente, lo SPRINT-1 ha dimostrato che il 9% (19/210) dei pazienti naïve che hanno ricevuto triplice terapia con PR e VICTRELIS ha avuto un breakthrough virologico, definito come la ricomparsa di HCV-RNA nel siero, in corso di terapia, successivamente al raggiungimento di livelli non rilevabili di HCV [17]. Al contrario, solo il 4% (9/206) dei pazienti che sono stati trattati con 4 settimane di PR prima di aggiungere VICTRELIS al regime, ha avuto un breakthrough virologico.

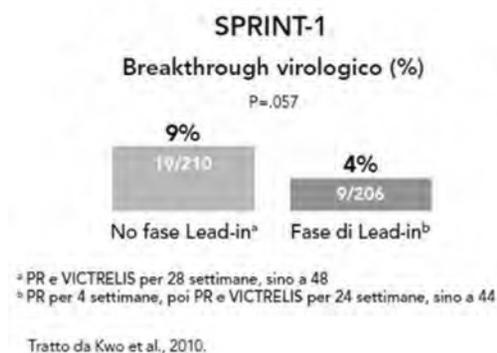


Questa differenza non è risultata statisticamente significativa ($p = 0,057$) [5].

Complessivamente, questi dati hanno dimostrato che il periodo di 4 settimane di Lead-in può aver portato a una riduzione del breakthrough virologico rispetto ai pazienti che hanno iniziato VICTRELIS prima di aver raggiunto le concentrazioni steady-state di ribavirina. [5] Questi dati sono illustrati nella Figura 14.

FIGURA 14

PAZIENTI G1 CHE HANNO AVUTO BREAKTHROUGH VIROLOGICO NELLO STUDIO SPRINT-1 (5)



Tollerabilità del paziente e aderenza

Durante la terapia con PR, i pazienti spesso si rivolgono al loro medico 4 settimane dopo l'inizio del trattamento. Nel corso della visita alla 4a settimana viene eseguita tutta una serie di esami. Questi includono un emocromo completo (CBC), compresi i livelli di emoglobina e di piastrine, i livelli sierici di creatinina e di ALT, i livelli di AST e di HCV-RNA. Durante questa visita, ai pazienti può anche essere chiesto di rendere conto di eventuali eventi avversi e di dare un giudizio relativamente alla loro aderenza al trattamento stesso. Una visita effettuata dopo il periodo di Lead-in di 4 settimane, permette al medico di valutare la tollerabilità e l'aderenza del paziente al trattamento con PR, prima di aggiungere un terzo agente [17, 22]

Tollerabilità

La valutazione della tollerabilità del paziente a 4 settimane di trattamento è importante perchè l'aggiunta di un terzo agente, come

VICTRELIS, può aumentare la frequenza di alcuni eventi avversi (per esempio anemia o disgeusia) [5, 6]. Alcuni eventi negativi associati a PR, come l'anemia, possono essere ben gestiti. Se il medico individua questi eventi avversi precocemente, durante la terapia, possono essere risolti [22]. Inoltre, alcuni pazienti possono avere la necessita di interrompere il trattamento nel corso delle 4 settimane di Lead-in. Nello SPRINT-2, il 4% di tutti i pazienti ha interrotto il trattamento nel corso delle 4 settimane di Lead-in.27 Nello studio RE SPOND-2, il 2% di tutti i pazienti ha interrotto durante le 4 settimane di induzione [18].

Aderenza

La valutazione dell'aderenza del paziente dopo le 4 settimane di Lead-in è importante perchè una scarsa adesione al trattamento può essere alla base di problemi di tollerabilità [17]. Nello studio IDEAL, circa il 13% dei pazienti che ha ricevuto PR ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi [20]. Nel RESPOND-2, l'interruzione a causa di eventi avversi si è verificata nel 10% dei pazienti nei gruppi VICTRELIS e nel 2% dei pazienti nel gruppo di controllo [6].

Responsività del paziente a IFN α

Il periodo di Lead-in di 4 settimane con PR ha consentito di valutare la responsività a IFN α [11].

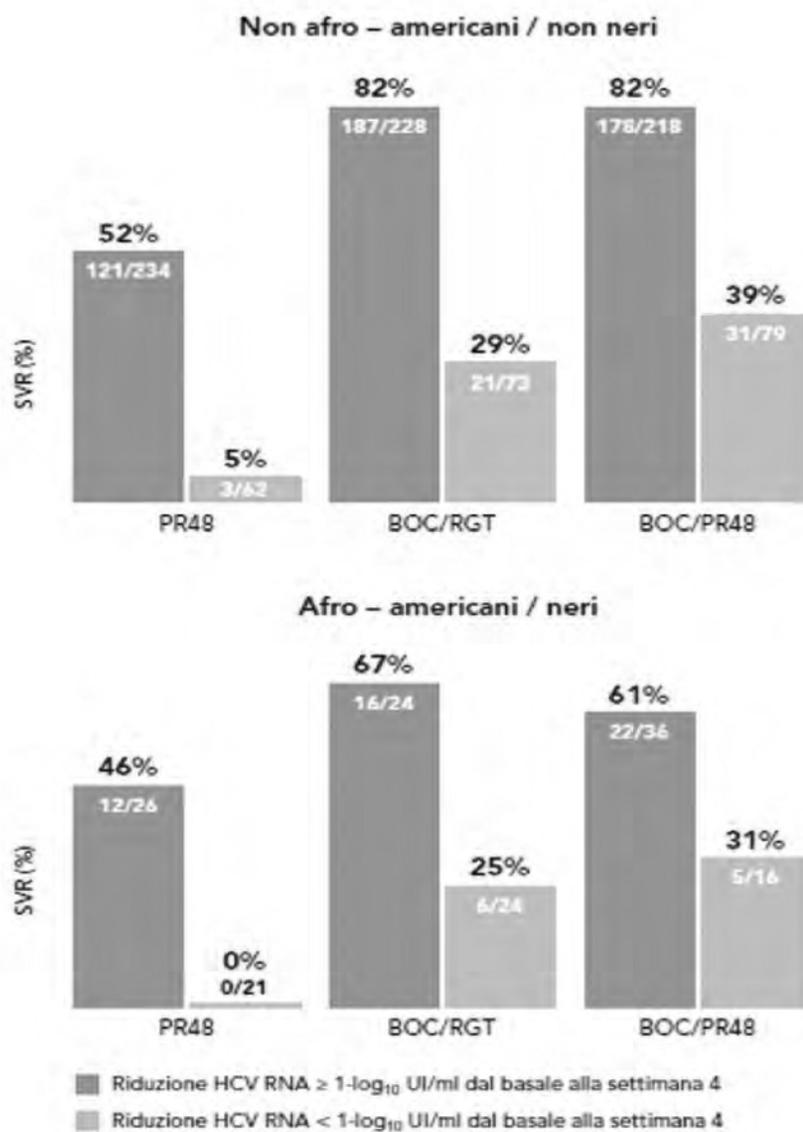
SPRINT-2

Come illustrato nella Figura 15, nello studio SPRINT -2 le più elevate percentuali di SVR sono state ottenute in pazienti G1 di razza non afro-americana/non nera (52%-82%) e afro-americana/nera (46%-67%), in entrambi i casi trattati con VICTRELIS e con buona risposta all'IFN α (riduzione della carica virale $\geq 1\text{-log}_{10}$ IU / ml entro la 4a settimana di terapia).

La responsività a IFN α fa riferimento alla risposta del paziente al regime PR prima dell'aggiunta di VICTRELIS. Di contro, le percentuali più basse di risposta virologica sostenuta, in entrambi i gruppi di pazienti G1 non afro-americani/non neri (5%-39%) e afro-americani/neri (0%-31%), sono state osservate nei soggetti trattati con

FIGURA 15

RESPONSIVITA' A IFN α IN PAZIENTI NAIVE, CON G1 (SPRINT-2) (5)



Tratto da Poordad et al., 2011.

PR con scarsa capacita di risposta a IFN α (diminuzione della carica virale $< 1 \log_{10}$ IU/ml nelle prime 4 settimane di trattamento). Questi dati suggeriscono che la risposta a IFN α a 4 settimane è un forte predittore di SVR nel trattamento di pazienti naive [11].

RESPOND - 2

I pazienti nello studio RESPOND-2 sono stati stratificati in base alla loro storia anamnestica

di responsività a IFN α : non responders (mai raggiunto HCV RNA non rilevabile con la terapia precedente) e recidive (HCV RNA non rilevabile durante la terapia senza successivo ottenimento di SVR). I pazienti storicamente definiti null responders alla precedente terapia (diminuzione della carica virale $< 2 \log_{10}$ IU/ml entro le 12 settimane di terapia) sono stati esclusi dallo studio [11]. Per valutare l'accuratezza della responsività anamnestica a IFN α , nell'ambito dello studio IDEAL, è stata determinata la correlazione tra risposta riportata

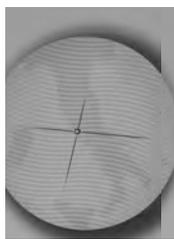
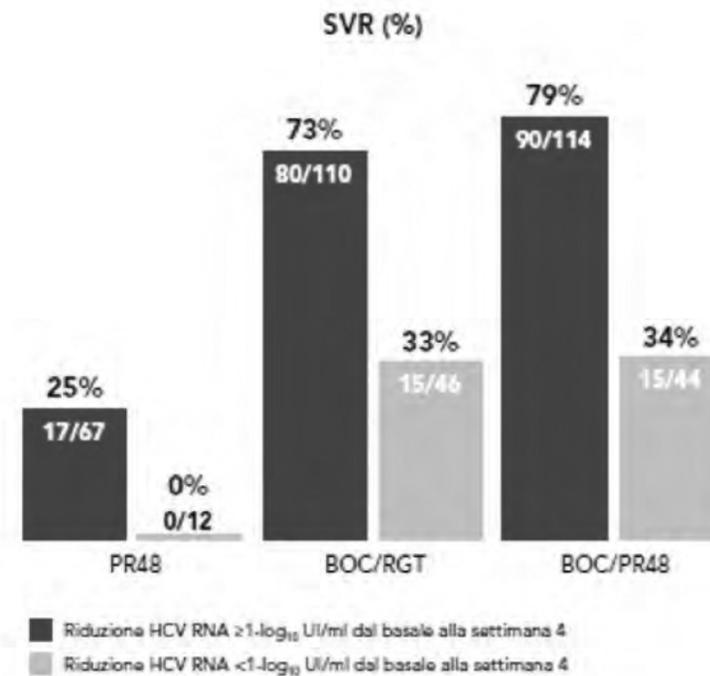


FIGURA 16

RESPONSIVITA' A INTERFERONE NEI PAZIENTI G1 RITRATTATI (RESPOND -2) (11)



in anamnesi e risposta alla terapia di Lead-in di 4 settimane. I risultati hanno dimostrato una scarsa correlazione tra le due. Le risposte, infatti, negli storici non-responders, hanno subito ampie variazioni [11]:

- scarsa risposta a PR ($< 1 \log_{10}$ IU / ml)
- discreta risposta a PR (da 1-log_{10} IU / ml a $2 \log_{10}$ IU / ml)
- buona risposta a PR ($\geq 2 \log_{10}$ IU / ml)

Dei 403 pazienti nel RESPOND-2, un totale di 102 pazienti (25%) hanno presentato scarsa risposta a IFN α [6].

Come illustrato nella Figura 16, la risposta al trattamento di Lead-in di 4 settimane si è rivelata il miglior predittore di risposta virologica sostenuta, più di quanto non fosse la classificazione storica. Nello studio RESPOND-2, le più alte percentuali di SVR (dal 73% al 79%) sono state osservate nei soggetti trattati con regimi contenenti VICTRELIS con buona risposta a IFN α a 4 settimane di trattamento (percentuale di SVR del 25% nel braccio di controllo) [11]. Di contro, le percentuali più basse di risposta virologica sostenuta (dal 33% al 34%) sono state osservate nei soggetti trattati con i regimi contenenti VICTRELIS e scarsa risposta a IFN α (percentuale di SVR dello 0% nel braccio di controllo). Questi dati

suggeriscono che la risposta a IFN α , in un singolo paziente, può cambiare nel corso del tempo. [6-11] Alcune possibili spiegazioni di queste modifiche includono un aumento del peso corporeo, lo sviluppo di intolleranza al glucosio, un aumento della steatosi epatica e la progressione della fibrosi [6].

D. SICUREZZA

Reazioni avverse SPRINT-2

Come mostrato nella Tabella 5, i più comuni eventi avversi emersi in corso di trattamento, per tutti i gruppi nello studio SPRINT -2, sono stati: astenia, cefalea e nausea. L'anemia è stata riportata nel 49% dei pazienti trattati con VICTRELIS e nel 29% dei pazienti di controllo. Tuttavia, la maggior parte di questi eventi avversi (anemia) sono stati classificati come segue: grado 1 (da 9,5 a $< 11,0$ g/dl) e grado 2 (da 8,0 a $< 9,5$ g/dl). La disgeusia è stata riportata nel 40% dei pazienti trattati con VICTRELIS e nel 18% dei controlli [5].

Nello SPRINT -2, gravi eventi avversi sono stati riportati nel 9% dei pazienti del

braccio PR48, nell'11% dei pazienti del braccio BOC/RGT e nel 12% dei pazienti nel braccio BOC/PR [5]. Alcuni gravi eventi avversi riportati nello SPRINT-2 includevano: patologie ematologiche e linfatiche; disturbi cardiaci, disturbi dell'orecchio e del labirinto; disturbi endocrini, disturbi oculari, disturbi gastrointestinali; disturbi generali e a carico del sito di somministrazione; disturbi epatobiliari, disturbi del sistema immunitario, infezioni e infestazioni; traumatismi, avvelenamento e complicanze legate alle procedure; esami diagnostici; disturbi del metabolismo e della nutrizione; disturbi dell'apparato muscoloscheletrico e del tessuto connettivo; neoplasie, disturbi del sistema nervoso, disturbi psichiatrici, renali e delle vie urinarie; patologie del sistema riproduttivo e della mammella, delle vie respiratorie, toraciche e mediastiniche, della pelle e del tessuto sottocutaneo; problematiche sociali; procedure chirurgiche, mediche e patologie di natura vascolare [5]. Inoltre, durante lo studio, si sono verificati 6 decessi: 4 pazienti nel braccio di controllo e 2 nei gruppi VICTRELIS. Due suicidi (uno nel braccio PR 48 e 1 nel braccio BOC/RGT) sono stati messi in possibile correlazione a PEG IFN α [5].

Le interruzioni dovute a eventi avversi si sono verificate nel 14% dei pazienti nei gruppi VICTRELIS e nel 16% dei controlli. [5] Si sono verificate poche interruzioni a causa di anemia (2% nei gruppi VICTRELIS e 1% nei controlli) [5]. È stata consentita una riduzione della dose di ribavirina o l'introduzione di eritropoietina (EPO) per concentrazioni di emoglobina <10 g/dl, in qualsiasi paziente [5]. La decisione di

ridurre la dose di ribavirina o di introdurre la terapia con EPO è stata lasciata al giudizio clinico dello sperimentatore. La riduzione della dose di ribavirina e l'introduzione di EPO sono state utilizzate sia separatamente che in associazione. Merck ha reso disponibile EPO, come parte del protocollo, per i pazienti in studio. Riduzioni della dose di ribavirina dovute ad anemia si sono verificate nel 13% dei controlli e nel 21% dei soggetti trattati con VICTRELIS. L'EPO è stata somministrata al 24% dei controlli e al 43% dei pazienti trattati con VICTRELIS. Questi dati sono mostrati nella Figura 17 [5].

RESPOND-2

Come mostrato nella tabella seguente, i più comuni eventi avversi emersi in corso di trattamento nell'ambito dello studio RE SPOND-2 sono stati: astenia, cefalea, nausea, brividi e sindrome simil - influenzale. L'anemia è stata riportata in circa il 45% dei pazienti trattati con VICTRELIS e nel 20% dei pazienti di controllo. La disgeusia è stata riportata in circa il 44% dei pazienti trattati con VICTRELIS e nell'11% dei controlli [6, 18]. Nel RESPOND-2, gravi eventi avversi sono stati riportati nel 5% dei pazienti del braccio PR48, nel 10% dei pazienti del braccio BOC/RGT e nel 14% dei pazienti nel braccio BOC/PR [6].

Tra gli eventi avversi gravi riportati nel RESPOND-2 sono stati segnalati: disturbi ematologici e linfatici; disturbi cardiaci, disturbi gastrointestinali, disturbi generali e del sito di somministrazione; disturbi epatobiliari,

TABELLA 5

COMUNI EVENTI AVVERSI CLINICI RIPORTATI NEI PAZIENTI NAIVE NELLO STUDIO SPRINT-2 (5)

Evento avverso	PR48 (n=363)	BOC/RGT (%) (n=368)	BOC/PR48 (%) (n=366)
Astenia	217 (60)	196 (53)	209 (57)
Cefalea	153 (42)	168 (46)	167 (46)
Nausea	153 (42)	175 (48)	159 (43)
Anemia	107 (29)	182 (49)	179 (49)
Febbre	121 (33)	123 (33)	118 (32)
Brividi	102 (28)	134 (36)	121 (33)
Disgeusia	64 (18)	137 (37)	156 (43)
Insonnia	118 (33)	117 (32)	122 (33)

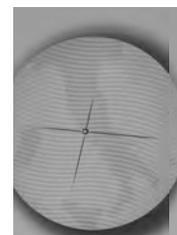


FIGURA 17

SPRINT-2: RIDUZIONI DEL DOSAGGIO DI RIBAVIRINA E UTILIZZO DI ERITROPOIETINA DOVUTE DA ANEMIA (5)

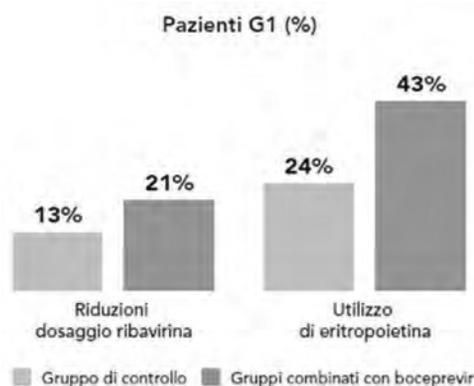


FIGURA 18

RESPOND-2:
UTILIZZO DI ERITROPOIETINA
IN CASO DI ANEMIA (6)



infezioni ed infestazioni; traumatismi, avvelenamento e complicazioni procedurali; disturbi del metabolismo e della nutrizione; patologie muscoloscheletriche e del tessuto connettivo; neoplasie, disturbi del sistema nervoso; disturbi psichiatrici, disturbi delle vie respiratorie, toracici e mediastinici; procedure mediche, chirurgiche e patologie vascolari. [18] Si è verificato, inoltre, un decesso per suicidio nel braccio BOC/RGT, avvenuto 18 settimane dopo la fine del trattamento, ed è stato ritenuto non correlato alla terapia in studio [6].

L'interruzione a causa di eventi avversi si è verificata nel 10% dei pazienti nei gruppi VICTRELIS e nel 2% dei pazienti nel gruppo di controllo. Ci sono state pochissime interruzioni a causa di anemia (3% nel solo braccio BOC/PR 48). Queste si sono verificate quando i livelli di emoglobina sono scesi al di sotto di 8,5 g/dl [6, 18].

È stata consentita una riduzione della dose di ribavirina o l'introduzione di eritropoietina (EPO) per concentrazioni di emoglobina <10 g/dl, in qualsiasi paziente. Le linee guida per l'utilizzo di EPO nel RESPOND-2 sono state le stesse applicate nello studio SPRINT-2 [18].

La somministrazione di EPO è stata interrotta con livelli di emoglobina ritornati > 12 g/dl. L'EPO è stata somministrata al 21% dei pazienti di controllo e al 43% dei pazienti trattati con VICTRELIS [6, 18] Questi dati sono mostrati nella Figura 18.

E. PANORAMICA SULLA RESISTENZA VIRALE

Varianti associate a resistenza

HCV è un virus prolifico, che riesce a replicarsi fino a un massimo di 1012 virioni per ogni individuo infetto, ogni giorno [23, 24]. La replicazione dell'HCV-RNA, inoltre, è passibile di errori e può portare alla genesi di un gran numero di varianti, o quasispecie, contenenti numerosi cambiamenti nucleotidici. Questi cambiamenti nucleotidici possono causare sostituzioni aminoacidiche nelle proteine virali [23, 25-27]. L'alto tasso di replicazione virale associato all'inaccuratezza dello stesso, porta alla comparsa di sequenze virali di HCV ad alta variabilità. Si stima che in un singolo paziente, ogni giorno, possano essere prodotte tutte le possibili singole e doppie varianti nucleotidiche di HCV. Alcune di queste varianti nucleotidiche possono presentare sostituzioni di amminoacidi nelle posizioni chiave NS3 e queste varianti possono essere resistenti a VICTRELIS [21] Pertanto, non c'è da stupirsi che nei pazienti naïve si possano riscontrare varianti virali associate a resistenza (RAVs) verso gli inibitori della proteasi NS3 (PI) [28]. Come illustrato in Figura 19, uno studio del 2008 di Kuntzen et al. ha dimostrato che il 5.5% (20/362) dei pazienti naïve con infezione da sottotipo G1a è portatore di una NS3 RAV già al basale, prima di essere trattato con VICTRELI S in combinazione con

TABELLA 6

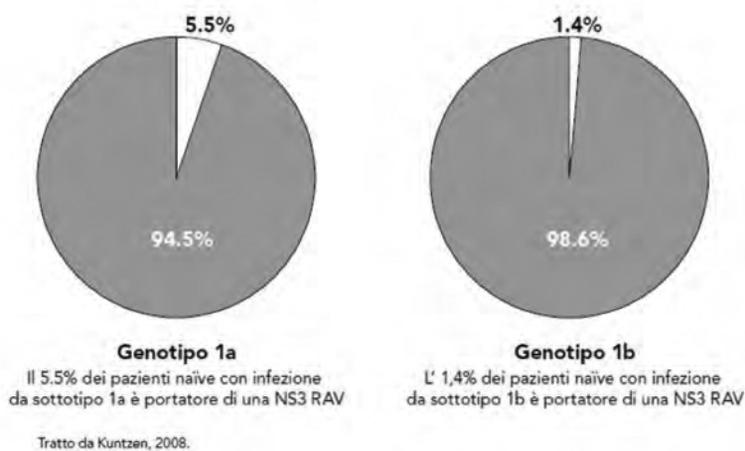
RESPOND-2: COMUNI EVENTI AVVERSI RIPORTATI NEI PAZIENTI RITRATTATI (18)

Evento avverso	PR48 (%) N=80	BOC/RGT (%) N=162	BOC/PR48 (%) N=161
Asteria	40 (50)	87 (54)	92 (57)
Cefalea	38 (48)	67 (41)	62 (39)
Nausea	30 (38)	71 (44)	63 (39)
Brividi	24 (30)	56 (35)	49 (30)
Sindrome simil – influenzale	20 (25)	38 (24)	37 (23)
Mialgia	19 (24)	45 (28)	34 (21)
Febbre	17 (21)	44 (28)	47 (29)
Insonnia	16 (20)	48 (30)	47 (29)
Inappetenza	13 (16)	36 (22)	46 (29)
Dispnea	13 (16)	29 (18)	40 (25)
Alopecia	13 (16)	42 (26)	29 (18)
Artralgia	11 (14)	30 (19)	36 (22)
Affaticamento	13 (16)	30 (19)	38 (24)
Tosse	12 (15)	27 (17)	36 (22)
Depressione	12 (15)	20 (12)	27 (17)
Diarrea	12 (15)	37 (23)	37 (23)
Vertigini	8 (10)	25 (15)	25 (16)
Secchezza delle fauci	7 (9)	20 (12)	26 (16)
Irritabilità	10 (13)	31 (19)	36 (22)
Prurito	14 (18)	30 (19)	31 (19)
Anemia ^a	16 (20)	70 (43)	74 (46)
Secchezza cutanea ^a	6 (8)	34 (21)	36 (22)
Disgeusia ^a	9 (11)	69 (43)	72 (45)
Rash ^a	4 (5)	27 (17)	22 (14)

^aEventi avversi più comuni con valore di p <0.05 nel confronto diretto con il braccio PR48.

FIGURA 19

PERCENTUALI DI PAZIENTI NAÏVE CON NS3 RAVS AL BASALE (29)



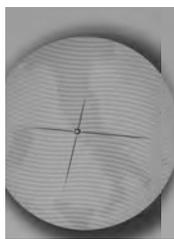
PR . Lo studio ha anche dimostrato che l'1.4% (2 su 145) dei pazienti naïve con infezione da sottotipo G1b è portatore di una NS3 RAV [29].

Ulteriori studi hanno inoltre dimostrato che NS3 RAVs PI esistono in pazienti naïve:

- uno studio condotto da Bartels et al, 2008, ha mostrato che l'1.9% (11/570)

dei pazienti naïve con infezione da HCV G1 ha ospitato RAVs [30]

- uno studio di Peres-da-Silva et al, 2010, ha mostrato che il 5.6% (3/53) dei pazienti naïve infettati con genotipo 1b ha veicolato RAVs V36L e il 4.1% (2/48) dei pazienti naïve con infezione da



genotipo 1a RAVs T54S48 RAVs possono anche essere isolate da pazienti dopo monoterapia con inibitori della proteasi. Uno studio di Susser et al, 2009, ha mostrato che il 14.1%, mediamente, di varianti di HCV isolate da 22 pazienti precedentemente trattati con IFN alfa, e non responsivi, dopo monoterapia con VICTRELIS (400 mg due o tre volte al giorno per 14 giorni) presentavano NS3 PI RAVs. Due settimane dopo la fine del trattamento, la frequenza di varianti resistenti risultava diminuita e il numero dei ceppi selvatici isolati era aumentato al 95.5%, rivelando una compromessa fitness replicativa delle varianti resistenti [31]. Inoltre, è importante notare che il 68% (15/22) dei pazienti non responsivi a IFN alfa aveva RAVs rilevabili a fine trattamento [31]. Questo supporta il razionale della triplice terapia di combinazione con VICTRELIS + PR. In successivi studi di fase 2 e 3, VICTRELIS è stato somministrato 800 mg 3 volte al giorno in associazione a PR, dopo una fase di Lead-in con PR atta a minimizzare la selezione di varianti resistenti [31].

Farmaco resistenza

La resistenza a VICTRELIS è stata caratterizzata mediante test biochimici e mediante definizione di replicone. Nei test replicone, la potenza di VICTRELIS è risultata ridotta (2-16 volte) dalle seguenti principali RAVs: V36M, T54A, R155K, A156S e V170A. Una perdita di potenza (> 50 volte) è stata osservata con la RAV: A156T. Da notare che repliconi che trasportano la variante A156T hanno una fitness ridotta rispetto ai repliconi che trasportano altre RAVs. Risultati simili sono stati ottenuti con VICTRELIS in studi enzimatici in vitro su NS3, nei quali è stata ridotta la potenza (2-17 volte) da queste RAVs: V36M, T54A, T54S, V55A, R155K, A156S e V170A. La perdita di potenza associata ad A156T era > 50 volte. L'aumento della resistenza in caso di doppie RAVs è risultato approssimativamente uguale al prodotto delle resistenze di singole RAVs [11].

Nell'analisi congiunta effettuata, nell'ambito di 2 studi di fase 3, su soggetti precedentemente non trattati e falliti a pregresse terapie che hanno poi

assunto 4 settimane di PR seguite da VICTRELIS 800 mg 3 volte al giorno in combinazione con PR, le RAVs riscontrate dopo il basale sono risultate pari al 15% di tutti i soggetti. Nei campioni analizzati prelevati da soggetti trattati con VICTRELIS che non hanno raggiunto la SVR, il 53% presentava RAVs dopo il basale [11].

Le RAVs più frequenti (> 25% dei soggetti), rilevate dopo il basale erano rappresentate, nei soggetti con infezione da genotipo 1a, dalle sostituzioni aminoacidiche V36M (61%) e R155K (68%); nei soggetti con genotipo 1b, dalle sostituzioni T54A (42%), T54S (37%), A156S (26%) e V170A (32%) [11].

Nei soggetti trattati con VICTRELIS, la responsività a IFN α (definita da una riduzione della carica virale $\geq 1 \log_{10}$ IU/ml a 4 settimane di trattamento) è stata associata al riscontro di un minor numero di RAVs: 6% di RAVs rispetto al 41% nei soggetti con diminuzione della carica virale $< 1 \log_{10}$ IU/ml a 4 settimane di trattamento (bassa reattività a IFN α) [11]. Analizzando i campioni post-basale dei soggetti trattati con VICTRELIS, che non hanno raggiunto la SVR, la responsività a IFN α è stata associata con il riscontro di un minor numero di RVs: 31% rispetto al 68% nei soggetti con riduzione della carica virale $< 1 \log_{10}$ alla 4a settimana di terapia [11].

RAVs basali sono state rilevate nel 7% dei pazienti mediante sequenziamento di popolazione. In generale, nei soggetti trattati con la combinazione VICTRELIS + PR, la presenza di RAVs al basale non sembra avere una forte associazione con la risposta al trattamento [11].

Tuttavia, tra i pazienti che rispondono scarsamente a IFN α durante le 4 settimane di Lead-in con PR, l'efficacia di VICTRELIS sembrava essere ridotta nei portatori, al basale, di varianti V36M, T54A, T54S, V55A o R155K. Soggetti con queste varianti basali e ridotta risposta a PR rappresentavano circa l'1% del totale dei soggetti trattati con VICTRELIS.

Nei soggetti trattati con la combinazione VICTRELIS + PR, la presenza di RAVs basali non sembra avere una forte associazione con la risposta al trattamento [11]. La persistenza di RAVs viene valutata mediante un lungo studio di follow-up attualmente in corso su soggetti che, in questi studi di fase 3, non hanno raggiunto la SVR. In un periodo che va dai 6 ai 14 mesi dopo il termine della terapia, nella maggior parte dei soggetti che avevano presentato RAVs (68% -94%), esse non risultavano più rilevabili mediante sequenziamento [11].

VI. INIZIARE LA TERAPIA CON VICTRELIS

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Victrelis è indicato per il trattamento dell'infezione da epatite C cronica (CHC) di genotipo 1, in associazione con peginterferone alfa e ribavirina, in pazienti adulti con malattia epatica compensata che non sono stati trattati in precedenza o che non hanno risposto a precedente terapia [11].

POSOLOGIA

Victrelis deve essere somministrato in associazione con peginterferone alfa e ribavirina.

I Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto di peginterferone alfa e ribavirina (PR) devono essere consultati prima di iniziare la terapia con Victrelis. La dose raccomandata di Victrelis è di 800 mg somministrati per via orale tre volte al giorno (TID) insieme ai pasti (un pasto o uno spuntino leggero). La dose giornaliera massima di Victrelis è di 2.400 mg. [11].

Per tutti i pazienti cirrotici e i pazienti con risposta nulla la durata raccomandata del trattamento è di 48 settimane: 4 settimane di terapia duplice con peginterferone alfa + ribavirina + 44 settimane di terapia triplice con peginterferone alfa + ribavirina + Victrelis.

La durata della terapia triplice dopo le prime 4 settimane di terapia duplice non deve essere inferiore a 32 settimane. A causa dell'incremento del rischio di eventi avversi con Victrelis (in particolare l'anemia); nel caso in cui il paziente non sia in grado di tollerare il trattamento, si può prendere in considerazione di proseguire con 12 settimane di terapia duplice per le ultime 12 settimane di trattamento al posto della terapia triplice.

Aggiustamento del dosaggio

Dosi non assunte

Se un paziente omette di assumere una dose e mancano meno di 2 ore all'orario della dose successiva, la dose omessa non deve essere assunta. Se un paziente omette di assumere una dose e mancano 2 ore o più all'orario della dose successiva, il paziente deve assumere la dose omessa insieme al pasto e ripristinare il normale schema posologico.

Riduzione della dose

La riduzione della dose di Victrelis non è raccomandata. Se un paziente ha una reazione avversa seria potenzialmente correlata a peginterferone alfa e/o ribavirina, la dose di peginterferone alfa e/o la dose di ribavirina devono essere ridotte. Consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del peginterferone alfa e della ribavirina per ulteriori informazioni su come ridurre la dose e/o interrompere l'assunzione di peginterferone alfa e/o ribavirina. Victrelis non deve essere somministrato in assenza di peginterferone alfa e ribavirina [11].

Conservazione

VICTRELIS deve essere conservato in frigorifero (tra 2° e 8° C) fino alla scadenza oppure può essere conservato non in frigorifero fino a una temperatura di 30 ° C e per un periodo non superiore a 3 mesi (fino, comunque, alla data di scadenza). Dopo questo periodo il medicinale deve essere smaltito. Conservare VICTRELIS nel blister originale per proteggerlo dall'umidità [11].

VII. DESCRIZIONE DI REAZIONI AVVERSE SELEZIONATE

Anemia

L'anemia è stata osservata nel 49% dei soggetti trattati con l'associazione di Victrelis con peginterferone alfa-2b e ribavirina rispetto al 29 % dei soggetti trattati con i soli peginterferone alfa-2b e ribavirina. Victrelis è risultato associato con una riduzione additiva di circa 1 g/dl della concentrazione di emoglobina. Le riduzioni medie dei valori dell'emoglobina rispetto al basale sono risultate maggiori nei pazienti trattati in precedenza rispetto ai pazienti che non avevano mai assunto una precedente terapia. Le variazioni di dose dovute all'anemia/anemia emolitica sono avvenute con frequenza doppia nei pazienti trattati con l'associazione di Victrelis con peginterferone alfa-2b e ribavirina (26 %) rispetto ai soli peginterferone alfa-2b e ribavirina (13 %). Negli studi clinici la proporzione di soggetti che avevano ricevuto eritropoietina per il trattamento dell'anemia è stata del 43 % (667/1.548) dei soggetti nei bracci contenenti Victrelis rispetto al

TABELLA 7

DURATA DEL TRATTAMENTO SECONDO LE LINEE GUIDA DELLA TERAPIA BASATA SULLA RISPOSTA (RGT) IN PAZIENTI SENZA CIRROSI CHE NON SONO STATI TRATTATI IN PRECEDENZA O CHE NON HANNO RISPOSTO ALLA PRECEDENTE TERAPIA CON INTERFERONE E RIBAVIRINA

	VALUTAZIONE ^{3,4} (Valori di HCV-RNA ⁵)		INDICAZIONE
	Alla Settimana di Trattamento 8	Alla Settimana di Trattamento 24	
Pazienti che non sono stati trattati in precedenza	Non rilevabili	Non rilevabili	<i>Durata della terapia = 28 settimane</i> 1. Somministrare PR per 4 settimane, poi 2. Proseguire con tutti e 3 i farmaci (PR + VICTRELIS) fino alla Settimana di Trattamento 28.
	Rilevabili	Non rilevabili	<i>Durata della terapia = 48 settimane⁶</i> 1. Somministrare PR per 4 settimane, poi 2. Proseguire con tutti e 3 i farmaci (PR + VICTRELIS) fino alla Settimana di Trattamento 36, e in seguito 3. Proseguire con solo PR fino a 48 settimane
Pazienti che non hanno risposto alla precedente terapia	Non rilevabili	Non rilevabili	<i>Durata della terapia = 48 settimane</i> 1. Somministrare PR per 4 settimane, poi 2. Proseguire con tutti e 3 i farmaci (PR + VICTRELIS) fino alla Settimana di Trattamento 36, e in seguito
	Rilevabili	Non rilevabili	3. Proseguire con solo PR fino a 48 settimane

³ Regola di interruzione

Con HCV-RNA \geq 100 UI / ml a 12 settimane di trattamento, sospendere il regime a tre farmaci. Con HCV-RNA rilevabile, a 24 settimane di trattamento, sospendere il regime a tre farmaci.

⁴ Negli studi clinici, l'HCV-RNA plasmatico è stato misurato avvalendosi del test COBAS Roche * Taqman * 2.0, che presenta un limite di rilevabilità pari a 9,3 IU / ml e un limite di quantificazione di 25 IU / ml.

⁶ Questo regime è stato testato solo in soggetti che hanno fallito una precedente terapia e che hanno presentato una risposta tardiva.

24% (131/547) di soggetti che avevano ricevuto peginterferone alfa-2b e ribavirina da sole. La maggioranza dei soggetti con anemia avevano ricevuto eritropoietina quando avevano livelli di emoglobina \leq 10 g/dl (o 6,2 mmol/l). La quota di soggetti che sono stati sottoposti a trasfusione per il trattamento dell'anemia è stata del 3% dei soggetti nei bracci comprendenti Victrelis rispetto al < 1% dei soggetti che hanno assunto solamente peginterferone alfa-2b e ribavirina.

Uso della riduzione della dose di ribavirina versus l'eritropoietina nella gestione dell'anemia in soggetti non trattati in precedenza.

Uno studio randomizzato, a bracci paralleli, in aperto (P06086) è stato condotto per confrontare due strategie per la gestione dell'anemia (uso di eritropoietina versus riduzione della dose di ribavirina) in 687 soggetti, compresi 60 pazienti cirrotici, con infezione da CHC di genotipo 1 non trattati in precedenza che erano diventati anemici

durante la terapia con Victrelis 800 mg per via orale tre volte al giorno in associazione con PR [peginterferone alfa-2b 1,5 μ g/kg/settimana per via sottocutanea e ribavirina in base al peso corporeo (600 – 1.400 mg BID) per via orale suddivisa in due somministrazioni al giorno].

Se le concentrazioni sieriche di emoglobina continuavano a diminuire fino a \leq 8,5 g/dl, i soggetti potevano essere trattati con ulteriori interventi per l'anemia, compreso l'uso di eritropoietina o la riduzione della dose di ribavirina.

I tassi di SVR nei soggetti randomizzati a ricevere una riduzione della dose di ribavirina e randomizzati a ricevere eritropoietina sono stati comparabili (Figura 20).

Neutrofili

La quota di soggetti con riduzione dei neutrofili è risultata più elevata nei bracci

comprendenti Victrelis rispetto ai soggetti che avevano assunto solamente peginterferone alfa-2b e ribavirina. La percentuale di pazienti con neutropenia di grado 3-4 (conta dei neutrofili $< 0,75 \times 10^9/l$) è risultata più elevata nei pazienti trattati con boceprevir (29 %) rispetto ai pazienti trattati con placebo (17 %), nella associazione con peginterferone alfa-2b e ribavirina. Il sette per cento dei soggetti che avevano assunto l'associazione di Victrelis con peginterferone alfa-2b e ribavirina ha avuto una conta dei neutrofili $< 0,5 \times 10^9/l$ (neutropenia di grado 4) rispetto al 4 % dei soggetti che avevano assunto soltanto peginterferone alfa-2b e ribavirina.

Uso associato con peginterferone alfa-2a rispetto ad alfa-2b:

Rispetto alla associazione di Victrelis con peginterferone alfa-2b e ribavirina, la associazione di Victrelis con peginterferone alfa-2a e ribavirina è stata associata con una più alta incidenza di neutropenia (inclusa la neutropenia di grado 4) e ad una più alta incidenza di infezioni.

Piastrine

La conta delle piastrine era diminuita per i soggetti nei bracci comprendenti Victrelis (3 %) rispetto ai soggetti che avevano assunto peginterferone alfa-2b e ribavirina da sole (1 %). In entrambi i bracci di trattamento, i

pazienti con cirrosi erano a rischio più elevato di andare incontro a trombocitopenia di grado 3-4 rispetto ai pazienti senza cirrosi.

VIII. UPDATE DATI SU I PAZIENTI CIRROTTICI

“Efficacy and safety of boceprevir plus peginterferon-ribavirin in patients with HCV G1 infection and advanced fibrosis/cirrhosis” [18] È ben noto che la probabilità di ottenere una risposta virologica sostenuta (SVR) con la combinazione peginterferone-ribavirina può essere influenzata dalla presenza di cirrosi e fibrosi in fase avanzata. Sebbene ci siano maggiori rischi nel trattare questi pazienti, le percentuali di sopravvivenza sono significativamente più alte nei pazienti con cirrosi che raggiungono una SVR rispetto ai non-responder, nei confronti di insufficienza epatica e carcinoma epatocellulare; perciò, l'obiettivo primario del trattamento di questi pazienti è l'eradicazione del virus. L'effetto della presenza di cirrosi e fibrosi in fase avanzata sulla probabilità di ottenere una risposta virologica sostenuta è stato valutato negli studi SPRINT-2 e RESPOND-2.

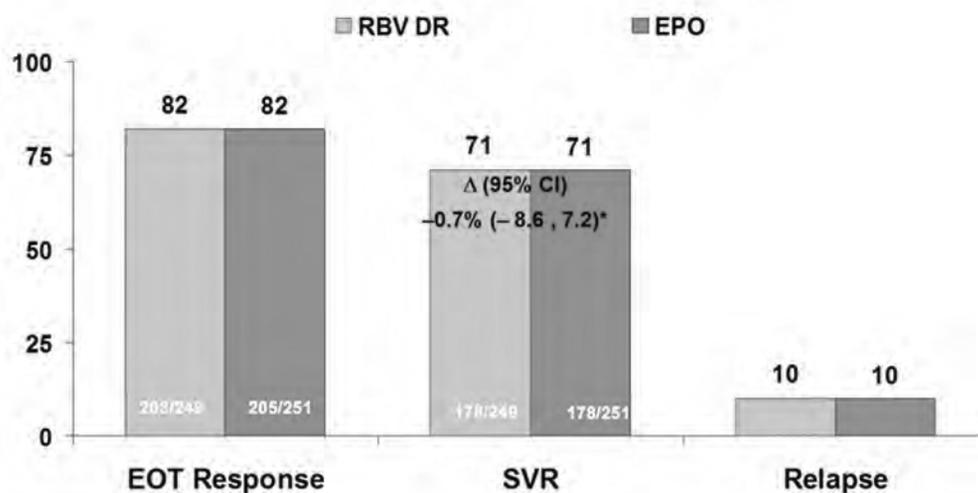
SVR DATI OVERALL

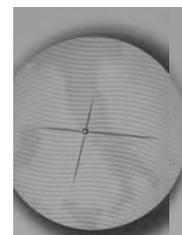
SPRINT-2:

- Braccio PR48: 46% (6/13) SVR
- Braccio BOC /RGT: 31% (5/16) SVR

FIGURA 20

USO DELLA RIDUZIONE DELLA DOSE DI RIBAVIRINA VERSUS L'ERITROPOIETINA NELLA GESTIONE DELL'ANEMIA IN SOGGETTI NON TRATTATI IN PRECEDENZA (11)





- Braccio BOC/PR48: 42% (10/24) SVR

RESPOND-2:

- Braccio PR48: 0% SVR
- Braccio BOC /RGT: 35% (6/17) SVR
- Braccio BOC/PR48: 77% (12/22) SVR

Per questa pubblicazione sono state condotte analisi post-hoc in cui sono state valutate le percentuali di SVR mediante il punteggio Metavir in sottogruppi di pazienti definiti in base a:

- Risposta alla terapia con interferone alla settimana 4 (scarsa [riduzione di HCV RNA < 1 log₁₀] vs buona [riduzione di HCV RNA ≥ 1 log₁₀]);
- Risposta al trattamento alla settimana 8 (HCV RNA non rilevabile [responder precoce] vs HCV RNA rilevabile [responder tardivo]);
- Risposta generalmente manifestata per i pazienti dello studio RESPOND-2 (mancata risposta vs recidiva)

- Genotipo IL-28B

Nell'analisi combinata, pts naive ed experienced, i pazienti con decremento > 1 log erano il 68,9% ed ottengono 81% di SVR.

La riduzione della carica virale, dopo le 4 settimane di trattamento con PR, è altamente predittiva della risposta: il periodo di Lead-in di 4 settimane aiuta ad identificare i pts in cui l'aggiunta di Victrelis è associata a percentuali basse di SVR.

I pts che decrementano < 1log sono il 31,1% ottenendo il 14 % di SVR;

In questa sotto-popolazione di pazienti (F4) si può decidere di interrompere la terapia o di proseguire il trattamento fino alla settimana 8 (4 di lead-in + 4 di triplice terapia con Victrelis) [18, 19].

I dati di efficacia sono riportati nella tabella.

Sono stati osservati eventi avversi gravi nel 57,0% (TVR) e 40,4% (BOC). Decesso, infezioni e scompenso epatico sono stati riportati nel 2,8%, 6,5% e 0,9% per TVR e il 0,9%, 4,4% e

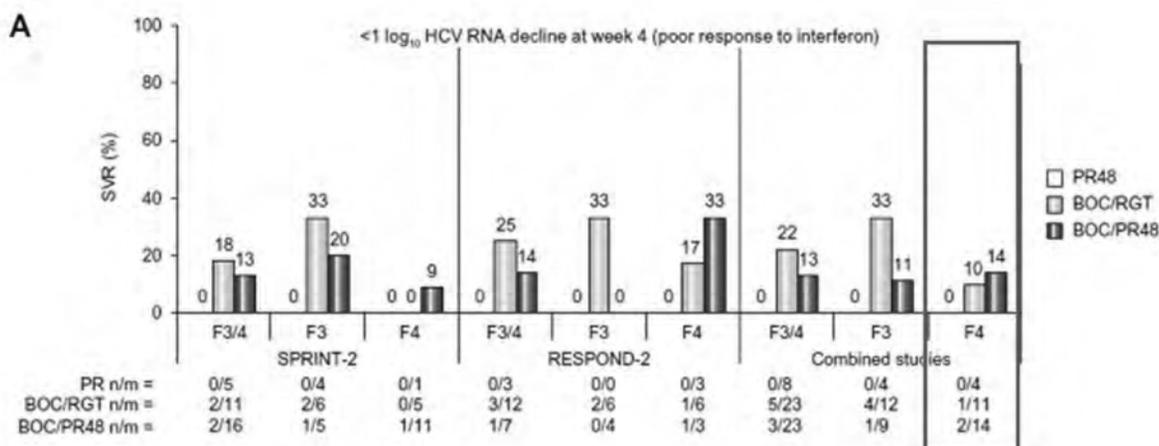
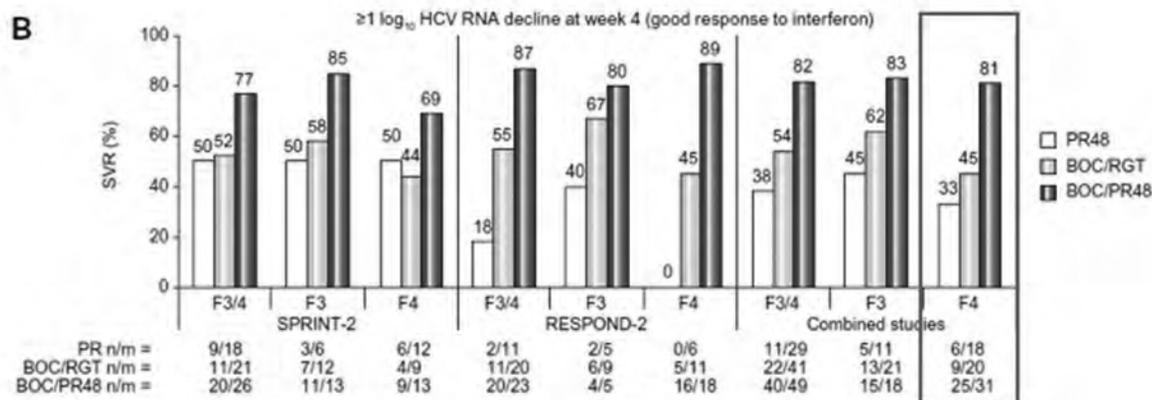


Table: Virological efficacy

Undetectable HCV RNA (ITT) n (%)	BOC n= 114	TVR n= 107
Week 12	52 (46)	79 (74)
Week 24	58 (51)	65 (61)
Week 48 (EOT)	44 (39)	45 (42)
SVR12 (Total)	44 (39)	49 (46)
SVR12 in relapsers	24/46 (52)	32/45 (71)
SVR12 in partial responders	20/64 (31)	17/58 (29)
SVR12 in null responders	0/2 (0)	0/3 (0)

1,8% per i BOC, rispettivamente. Anemia <8 g / dL o trasfusione di sangue sono stati segnalati nel 17,8% (TVR) e 8,7% (BOC).

In conclusione i dati di efficacia (SRV12) dei pazienti cirrotici arruolati nella coorte "real life" CUPIC (674 pts) sono comparabile a quelli inclusi nei sottogruppi delle analisi dei trials di fase III [21].

I pazienti cirrotici con infezione da HCV hanno un urgente bisogno di trattamento ma spesso sono poco rappresentati negli studi clinici. L'efficacia e la sicurezza di BOC/PR sono state valutate in pazienti cirrotici compensati (senza storia di ascite, sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore (UGI), encefalopatia) usando una meta-analisi di cinque studi clinici di Fase 3.

Tutti i pazienti analizzati sono stati trattati con 4 settimane di lead-in con P/R seguite da BOC/P/R o P/R per 24, 32 o 44 settimane. I punteggi Metavir (letti a livello centrale) delle biopsie epatiche su 2415 pazienti erano: 2074 F0-F2; 129 F3; 212 F4.

Su 180 pazienti F4 in trattamento con BOC/P/R, il 62% era maschio, l'età media=53anni, la carica virale in log₁₀= 6.39 e il 43% aveva < 150,000 piastrine/mm³.

In conclusione, grazie ad un profilo di beneficio/rischio globale favorevole, BOC/P/R può essere utilizzato con sicurezza ed efficacia nei pazienti con cirrosi compensata.

L'efficacia è particolarmente elevata nei pazienti cirrotici che raggiungono un HCV-RNA non rilevabile alla TW8. La risposta virologica alla TW8 è particolarmente importante per decidere se continuare o interrompere il trattamento.

IX INFORMAZIONI SELEZIONATE SULLA SICUREZZA

Controindicazioni

- Pazienti con ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.

- Pazienti con epatite autoimmune.
- Somministrazione concomitante di medicinali la cui clearance dipende altamente dal CYP3A4/5 e per i quali elevate concentrazioni plasmatiche sono associate a eventi seri e/o potenzialmente fatali come midazolam e triazolam somministrati per via orale, bepridil, pimozide, lumefantrina, alofantrina, inibitori della tirosina chinasi, simvastatina, lovastatina e derivati dell'ergot (diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina).

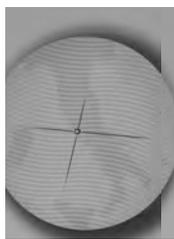
Gravidanza

I pazienti trattati e le loro partner devono utilizzare due forme efficaci di metodi contraccettivi quando boceprevir viene usato in associazione con peginterferone alfa e ribavirina.

Effetti Indesiderati

Le reazioni avverse più frequentemente riportate per l'associazione di Victrelis con peginterferone alfa-2b e ribavirina durante gli studi clinici sono state affaticamento, anemia, nausea, cefalea e disgeusia.

Le reazioni avverse più comuni (≥ 1/10) che sono state riportate per l'associazione di Victrelis con peginterferone alfa-2b e ribavirina durante gli studi clinici sono anemia, neutropenia, diminuzione dell'appetito, ansia, depressione, insonnia, irritabilità, vertigini, mal di testa, tosse, dispnea, diarrea, nausea, vomito, secchezza delle fauci, disgeusia, alopecia, pelle secca, prurito, rash, artralgia, mialgia, astenia, brividi, spossatezza, febbre, sindrome simil influenzale, e perdita di peso.



Treatment	% SVR (95% CI) no. of patients		
	F4	F3	F0-F2
BOC/P/R	55% (43, 66) n=180	54% (45, 64) n=107	66% (63, 68) n=1638
P/R	17% (0, 41) n=32	26% (8, 44) n=22	28% (16, 40) n=436

La ragione più comune per la riduzione della dose è stata rappresentata dall'anemia, che si è verificata più frequentemente in soggetti che assumevano l'associazione di Victrelis con peginterferone alfa-2b e ribavirina rispetto ai soggetti che assumevano solamente peginterferone alfa-2b e ribavirina.

Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Anemia

L'aggiunta di VICTRELIS a peginterferone alfa e ribavirina è associata a un'ulteriore riduzione della concentrazione dell'emoglobina sierica di circa 1 g/dl entro la ST 8 rispetto allo standard di cura. Un esame emocromocitometrico completo deve essere effettuato prima dell'inizio del trattamento, alla ST 4, alla ST 8 e successivamente a seconda della necessità clinica. Se l'emoglobina è < 10 g/dl (o < 6,2 mmol/L), potrebbe essere necessario trattare l'anemia.

La riduzione della dose di ribavirina è la strategia preferita per la gestione dell'anemia emergente dal trattamento. È necessario consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto della ribavirina per informazioni sulla riduzione della dose e/o sulla interruzione della ribavirina.

Neutropenia

L'aggiunta di VICTRELIS a peginterferone alfa-2b e ribavirina ha dato luogo a più alte incidenze di neutropenia e neutropenia di grado 3-4 rispetto a peginterferone alfa-2b e ribavirina da soli. La frequenza di infezioni gravi o pericolose per la vita tende a essere più alta nei bracci contenenti VICTRELIS rispetto al braccio di controllo. La conta dei neutrofili deve pertanto essere valutata prima di iniziare il trattamento

e successivamente in modo regolare. Si raccomandano una tempestiva valutazione e un tempestivo trattamento delle infezioni.

Uso associato con peginterferone alfa-2a rispetto ad alfa-2b:

Rispetto alla associazione di Victrelis con peginterferone alfa-2b e ribavirina, la associazione di Victrelis con peginterferone alfa-2a e ribavirina è stata associata con una più alta incidenza di neutropenia (inclusa la neutropenia di grado 4) e ad una più alta incidenza di infezioni.

Medicinali contenenti drospirenone: Si deve agire con cautela in pazienti che assumono medicinali contenenti drospirenone con condizioni che li predispongono a iperkaliemia o pazienti che assumono diuretici risparmiatori di potassio.

Si deve valutare un trattamento contraccettivo alternativo.

VICTRELIS non deve essere utilizzato in monoterapia

Secondo i risultati degli studi clinici, Victrelis non deve essere utilizzato in monoterapia a causa dell'elevata probabilità di aumento della resistenza in mancanza di terapie anti-HCV in associazione.

Uso in pazienti con infezione concomitante da HIV:

La sicurezza e l'efficacia di Victrelis in monoterapia o in associazione con peginterferone alfa e ribavirina per il trattamento della infezione da epatite C cronica di genotipo 1 non sono state stabilite in pazienti affetti da infezione concomitante da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV) e da HCV. In pazienti in terapia antiretrovirale di associazione (compresi gli inibitori della proteasi dell'HIV boosterizzati) sono in corso

studi clinici che forniranno il profilo di efficacia e sicurezza in questi pazienti e consentiranno anche di determinare la rilevanza clinica delle interazioni farmacocinetiche tra boceprevir e agenti antiretrovirali.

Uso in pazienti con infezione concomitante da HBV

La sicurezza e l'efficacia di VICTRELIS in monoterapia o in associazione con peginterferone alfa e ribavirina per il trattamento dell'infezione da epatite C cronica di genotipo 1 in pazienti con infezione concomitante da HBV e da HCV non sono state studiate.

Potenti induttori del CYP3A4

Non è raccomandato l'uso concomitante di Victrelis con potenti induttori del CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina)

Uso in pazienti con rari disturbi ereditari

Victrelis contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Effetti proaritmici

I dati disponibili suggeriscono cautela nei pazienti a rischio di prolungamento del QT (QT lungo congenito, ipokaliemia).

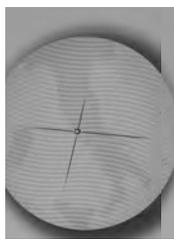
Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Victrelis è un potente inibitore del CYP3A4/5. I medicinali principalmente metabolizzati dal CYP3A4/5 possono avere un'aumentata esposizione quando somministrati con Victrelis, che può aumentare o prolungare gli effetti terapeutici e le reazioni avverse (vedere Tabella 2). Victrelis non inibisce o induce gli altri enzimi del CYP450.

Si è riscontrato che boceprevir è un substrato *in vitro* della P-gp e della proteina di resistenza al cancro della mammella (BCRP). Questi trasportatori potenzialmente possono aumentare le concentrazioni di boceprevir; le implicazioni cliniche di queste interazioni non sono note.

Victrelis è parzialmente metabolizzato dal CYP3A4/5. La somministrazione concomitante di Victrelis e di medicinali che inducono o inibiscono il CYP3A4/5 può aumentare o diminuire l'esposizione a Victrelis.

Si deve usare cautela con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT quali amiodarone, chinidina, metadone, pentamidina e alcuni neurolettici.

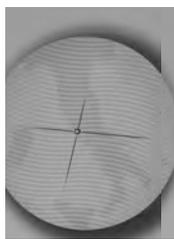


Bibliografia

- [1] Jensen DM: A new era of hepatitis C therapy begins. *N Engl J Med* 2011, 364:1272-1274
- [2] Njoroge FG, Chen KX, Shih N-Y, Piwinski JJ. Challenges in modern drug discovery: a case study of boceprevir, an HCV protease inhibitor for the treatment of hepatitis C virus infection. *Acc Chem Res*. 2008;41(1):50-59
- [3] Berman K, Kwo PY. Boceprevir, an NS3 protease inhibitor of HCV. *Clin Liver Dis*. 2009;13(3):429-439
- [4] Sulkowski MS. Specific targeted antiviral therapy for hepatitis C. *Curr Gastroenterol Rep*. 2007;9(1):5-13
- [5] Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al: for SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1195-1206
- [6] Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al; for HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1207-1217
- [7] Lin C, Kwong AD, Perni RB. Discovery and development of VX-950, a novel, covalent, and reversible inhibitor of hepatitis C virus NS3•4A serine protease. *Infect Disord Drug Targets*. 2006;6(1):3-16
- [8] Kim JL, Morgenstern KA, Lin C, et al. Crystal structure of the hepatitis C virus NS3 protease domain complexed with a synthetic NS4A cofactor peptide. *Cell*. 1996;87(2):343-355
- [9] Perni RB, Almquist SJ, Byrn RA, et al. Preclinical profile of VX-950, a potent, selective, and orally bioavailable inhibitor of hepatitis C virus NS3•4A serine protease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(3):899-909
- [10] Madison V, Prongay AJ, Guo Z, et al. Key steps in the structure-based optimization of the hepatitis C virus NS3/4A protease inhibitor SCH503034. *J Synchrotron Rad*. 2008;15(pt 3):204-207
- [11] Dati tratti da VICTRELIS. Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- [12] Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease*. 7th ed. Philadelphia, PA : Churchill Livingstone Elsevier; 2010
- [13] Muir AJ, Bornstein JD, Killenberg PG, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Blacks and non-Hispanic Whites. *N Engl J Med*. 2004;350:2265-2271
- [14] Jacobson IM, Brown RS Jr, McCone J, et al; for the WIN-R Study Group. Impact of weight-based ribavirin with peginterferon alfa-2b in African Americans with hepatitis C virus genotype 1. *Hepatology*. 2007;46(4):982-990
- [15] Jacobson IM, Brown RS Jr, Freilich B, et al; for WIN-R Study Group. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *Hepatology*. 2007;46(4):971-981
- [16] Legrand-Abravanel F, Colson P, Leguillou-Guillemette H, et al. Influence of the HCV subtype on the virological response to pegylated interferon and ribavirin therapy. *J Med Virol*. 2009;81(12):2029-2035
- [17] Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009;49(4):1335-1374
- [18] Bruno S. et al; Efficacy and safety of boceprevir plus peginterferon-ribavirin in patients with HCV G1 infection and advanced fibrosis/cirrhosis" *Journal of Hepatology* 2013 vol. 58 j 479-487
- [19] Fontaine H. et al. SVR12 Rates and safety of triple therapy including Telaprevir or Boceprevir in 221 CIRRHOTIC cirrhotic non responders treated in the French early access program (ANRS CO20-CUPIC); Abstract 60 EASL 2013
- [20] McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al; for IDEAL Study Team. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2009;361(6):580-593
- [21] Vierling et al. Safety and efficacy of Boceprevir/Peginterferon/Ribavirin (BOC/P/R) combination therapy for chronic HCV G1 patients with compensated cirrhosis: a meta-analysis of five phase 3 clinical trials; Abstract 1430 EASL 2013
- [22] Dati tratti da PEGINTRON. Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- [23] Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol*. 2007;5(6):453-463
- [24] Lindenbach BD, Rice CM. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature*. 2005;436(7053):933-938
- [25] Sanjuan R, Nebot MR, Chirico N, Mansky LM, Belshaw R. Viral mutation rates. *J Virol*. 2010;84(19):9733-9748
- [26] Ryan KJ, Ray CG, eds. *Sherris Medical Microbiology*. 5th ed. Chapter 13. New York, NY: McGraw-Hill; 2010
- [27] Voet D, Voet JG, Pratt CW. *Fundamentals of Biochemistry: Life at the Molecular Level*. 3rd ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2008
- [28] Kieffer TL, Kwong AD, Picchio GR. Viral resistance to specifically targeted antiviral therapies for hepatitis C (STAT-Cs). *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(2):202-212
- [29] Kuntzen T, Timm J, Berical A, et al. Naturally occur-

- ring dominant resistance mutations to hepatitis C virus protease and polymerase inhibitors in treatment-naive patients. *Hepatology*. 2008;48(6):1769-1778
- [30] Bartels DJ, Zhou Y, Zhang EZ, et al. Natural prevalence of hepatitis C virus variants with decreased sensitivity to NS3-4A protease inhibitors in treatment-naive subjects. *J Infect Dis*. 2008;198(6):800-807
- [31] Susser S, Welsch C, Wang Y, et al. Characterization of resistance to the protease inhibitor boceprevir in hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology*. 2009;50(6):1709-1718





Analisi economica dell'introduzione di Boceprevir nel trattamento dell'Epatite cronica da HCV

Alice Mannocci, Paolo Ursillo, Giuseppe La Torre

Sezione di Igiene, Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Italia.

5.0 INTRODUZIONE

L'epatite cronica da virus C dell'epatite è una patologia che presenta in impatto notevole sia sulla vita dei pazienti che su quella dei loro familiari.

Le conseguenze di natura economica sono significative, come è emerso dal capitolo sulla valutazione dei costi.

Obiettivo del presente capitolo è quello di presentare la prospettiva economica da tre distinte angolazioni:

- una revisione sistematica delle valutazioni economiche già condotte;
- una analisi di impatto sul budget degli inibitori di proteasi Boceprevir e Telaprevir;
- una valutazione costo-utilità dell'introduzione del Boceprevir nel contesto di cura italiano.

5.1 REVISIONE SISTEMATICA DELLE VALUTAZIONI ECONOMICHE

Obiettivo

Condurre una revisione sistematica della letteratura relativa all'analisi dei costi associati al trattamento dei pazienti con epatite cronica da HCV.

Tale studio ha lo scopo di contribuire a costruire modelli di previsione economica che consentano la comparazione tra uno scenario dove viene utilizzato il Boceprevir e scenari in cui sono impiegati altri farmaci competitor.

Metodi

La revisione è stata condotta seguendo le linee guida PRISMA [1]. Si è ricercata la

letteratura scientifica disponibile relativamente ad analisi di tipo economico sul trattamento dell'epatite cronica da HCV.

In particolare sono state consultate le banche dati elettroniche PubMed e Scopus.

Gli algoritmi di ricerca sono stati i seguenti:

- Cost-effectiveness AND protease inhibitor AND hepatitis;
- Economic evaluation AND boceprevir AND chronic hepatitis C;
- Cost-effectiveness AND boceprevir AND chronic hepatitis C;
- Cost-utility AND boceprevir AND chronic hepatitis C;
- Economic evaluation AND telaprevir AND chronic hepatitis C;
- Cost-effectiveness AND telaprevir AND chronic hepatitis C;
- Cost-utility AND telaprevir AND chronic hepatitis C.

Sono stati considerati articoli in lingua inglese ed italiana, pubblicati dal 2009 fino al 21 Dicembre 2012, che contenessero valutazioni economiche riguardanti l'impiego del Boceprevir o del Telaprevir. Ci si è focalizzati in seconda istanza sui articoli relativi alla realtà italiana.

La ricerca bibliografia è stata organizzata utilizzando il software JabRef 2.7.2 [2].

La qualità degli studi, valutata in doppio da due ricercatori ed in modo indipendente, si è avvalsa della scala di Drummond modificata da La Torre et al. [3].

Risultati

Dalla consultazione delle banche dati bibliografiche PubMed e Scopus sono stati individuati 83 pubblicazioni, di cui 3 risultano pertinenti

dall'analisi dell'abstract e del full text (Figura1), e di questi uno è stato condotto in Italia [4,5].

Inoltre dall'analisi della bibliografia degli articoli ritenuti più pertinenti si sono individuati ulteriori tre lavori condotti nel nostro Paese ma pubblicati come atti congressuali [5-9].

Gli studi individuati sono riportati in tabella 1.

Relativamente alla qualità, questa non è stata possibile valutarla nelle pubblicazioni di tipo congressuale; mentre nei 3 lavori pubblicati è risultata compresa tra 95% e 79% (Tabella1-2).

Nel lavoro italiano individuato dalla revisione sistematica, pubblicato da Cammà et al. nel 2012 [5], riporta che i dati relativi a clinical trails randomizzati indicano una maggiore efficacia della triplice terapia con Peginterferone alfa-2b, Ribavirina e Boceprevir o Telaprevir rispetto alla terapia duplice con Interferone pegilato e Ribavirina nel trattamento di pazienti che non siano stati precedentemente trattati ed aventi genotipo 1 (G1) ed epatite cronica C (CHC). Sulla base di ciò Cammà et al. hanno condotto un'analisi costo-efficacia comparando la triplice terapia rispetto alla duplice. Assumendo un campione di individui con un'età media di 50 anni, caucasico con genotipo G1 ed epatite cronica con un orizzonte temporale di 20 anni i ricercatori hanno valutato 5 scenari:

1. boceprevir response-guided therapy (BOCRGT);
2. boceprevir IL28B genotype-guided strategy (BOC-IL28B);
3. boceprevir rapid virologic response (RVR)-guided strategy (BOC-RVR);
4. telaprevir response-guided therapy(TVR-RGT);
5. telaprevir IL28B genotype-guided strategy (TVR-IL28B).

I risultati ottenuti da questa valutazione economica indicano che la prima generazione di HCV PI migliora la sopravvivenza di circa 4 anni, con un QALY di circa 7 anni, in pazienti non trattati con G1 CHC aumentando la risposta virologica con un tasso di circa il 25%.

Alcune assunzioni adottate da questo studio possono essere non chiare al lettore, per esempio non risulta evidente quale sia il punto di vista della valutazione economica se del Sistema Sanitario Nazionale, del paziente o altro, in discussione viene indicato che lo studio non ha una prospettiva sociale. Inoltre non è stato possibile accertarsi riguardo al metodo utilizzato per la sintesi dei risultati degli studi di

efficacia che vengono menzionati nell'articolo. Dal punto di vista delle assunzioni può essere discutibile l'adozione di alcuni parametri sulla qualità della vita presi da un contesto mondiale, quindi piuttosto eterogeneo, e forse non del tutto riferibili alla popolazione italiana, un approccio che avesse previsto uno studio pilota condotto in pazienti italiani per la stima dei valori dei QALY probabilmente avrebbe assicurato una maggiore aderenza del modello alla realtà in studio.

Ulteriore limite nello studio, come sottolineato anche dagli autori, è l'aver preso in considerazione solo i costi diretti. Questi aspetti comunque non vanno a compromettere la bontà complessiva del lavoro seppure non debbono essere trascurati.

5.2 ANALISI DI IMPATTO SUL BUDGET DEGLI INIBITORI DI PROTEASI BOCEPREVIR E TELAPREVIR

INTRODUZIONE

La valutazione dell'impatto sul Budget derivante dall'introduzione in Italia di Boceprevir (Victrelis) e Telaprevir (Incivo) nel trattamento dell'Epatite C (in associazione a Peg-Interferone e Ribavirina) è stata condotta nella prospettiva del Sistema Sanitario Nazionale.

L'analisi considera i costi incrementali attesi per effetto dell'adozione delle terapie innovative (TRI) rispetto a quelli di trattamento correnti (DUP).

Lo studio si concentra sui costi attesi nel primo anno di introduzione di questi trattamenti tralasciando quelli che si stabilizzeranno a regime, e considerando, dunque, i costi derivanti dal trattamento dei pazienti che hanno avuto una risposta nulla o incompleta ad un precedente trattamento in duplice (null, partial, relapsers) e di una quota dei casi prevalenti ed incidenti mai trattati ed eleggibili per il trattamento (naive).

MATERIALI E METODI

Il modello è stato sviluppato, su supporto Excel (Microsoft), a partire dall'analisi condotta dal NICE (UK). Tale analisi è liberamente disponibile in versione Excel ed è stata appropriatamente modificata per tenere conto dei differenti costi di acquisizione dei farmaci

FIGURA 1

FLOW CHART DELLA RICERCA BIBLIOGRAFICA

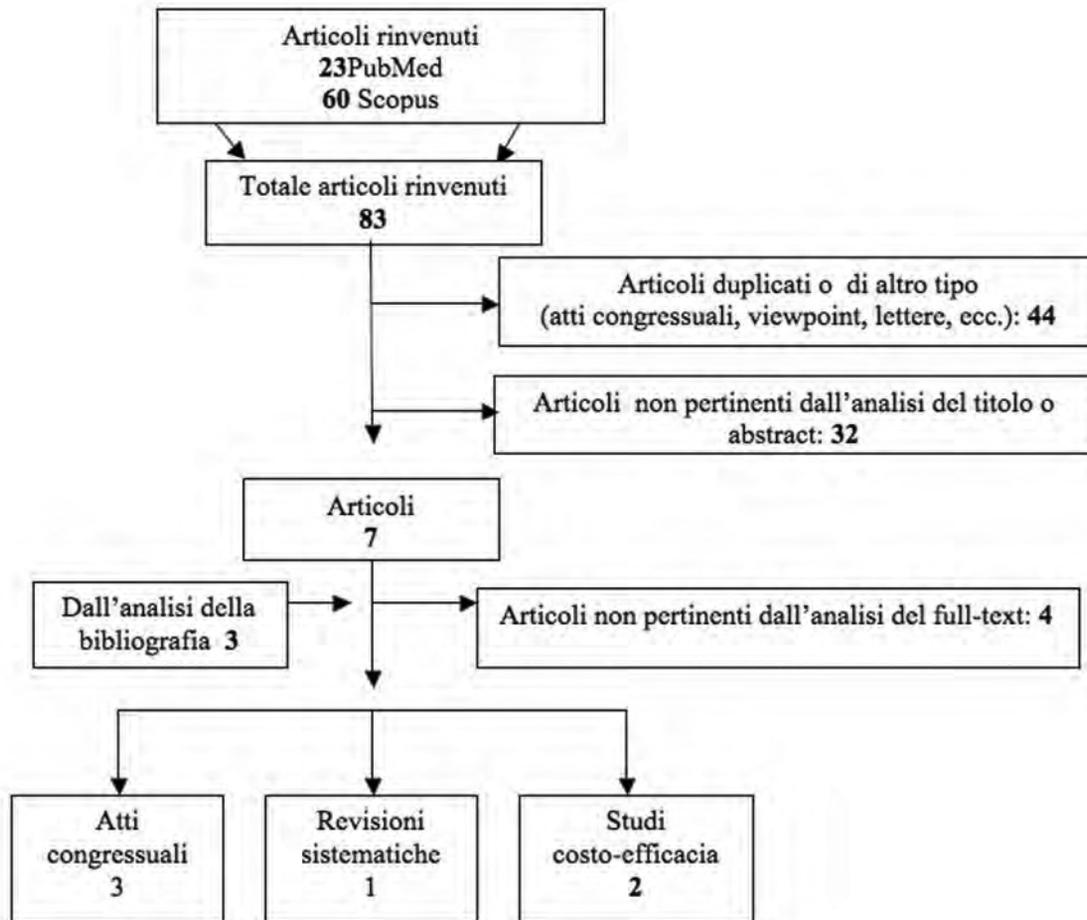


TABELLA 1

STUDI INCLUSI NELLA REVISIONE

AUTORE	ANNO	PAESE	DISEGNO DELLO STUDIO	SCORE DRUMMOND
Cammà C	2012	Italia	Cost-Effectiveness	78%
Gellad ZF	2012	USA	Review	81%
Liu S	2012	USA	Cost-Effectiveness	95%
Ferrante SA	2012	USA	Atti congressuali	-
Chhatwal J	2012	USA	Atti congressuali	-
Fusco F	2012	Italia	In pubblicazione presente su Atti congressuali COME	-

- : non applicabile.

e della differente situazione epidemiologica italiana. Nel modello sono stati considerati unicamente i costi di acquisizione dei trattamenti

farmacologici. La prospettiva è quella del SSN.

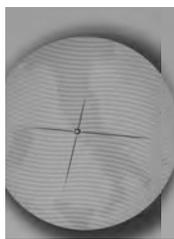
L'analisi è stata condotta in tre tappe:

- Definizione del numero di pazienti

TABELLA 2

SCORE DI DRUMMOND RELATIVO AGLI ARTICOLI CONSIDERATI					
ANNO DI PUBBLICAZIONE		2012	2012	2012	
AUTORI		CAMMÀ C	GELLAD ZF	LIU S	
DISEGNO DELLO STUDIO	1	E' dichiarato l'obiettivo della ricerca	4	4	4
	2	E' dichiarata l'importanza economica della ricerca	3	3	3
	3	E' dichiarato e giustificato il punto di vista della valutazione economica	nc	4	4
	4	E' dichiarato il razionale per la scelta delle alternative	0	4	4
	5	Le alternative sono chiaramente descritte	4	4	4
	6	E' dichiarato esplicitamente il tipo di analisi economica utilizzata	4	4	4
	7	E' giustificata la scelta del tipo di analisi economica	3	3	nc
		PUNTEGGIO TOTALE	18	26	23
			26	26	26
RACCOLTA DEI DATI	8	E' dichiarata l'origine dei dati di efficacia utilizzati	4	4	4
	9	Sono riportati i dettagli del disegno e dei risultati degli studi di efficacia utilizzati (se basati su singoli studi)	0	0	3
	10	Sono riportati i dettagli del metodo utilizzato per la sintesi dei risultati degli studi di efficacia utilizzati (se basati su una review)	nc	nc	3
	11	Sono dichiarati gli outcome primari della valutazione economica	4	4	4
	12	Sono dichiarati i metodi per valutare lo stato di salute ed i benefici	4	4	4
	13	Sono riportate le caratteristiche dei soggetti da cui derivano le valutazioni sullo stato di salute o i benefici	3	3	3
	14	Cambiamenti nella produttività (benefici indiretti), se inclusi, sono riportati separatamente	-	-	-
	15	E' analizzata (discussa) la rilevanza dei cambiamenti nella produttività	-	-	-
	16	La quantità delle risorse utilizzate ed i relativi costi sono riportati separatamente	3	3	3
	17	E' descritto il metodo per la stima delle risorse utilizzate e dei relativi costi	4	4	4
	18	E' indicata la valuta e la data dei prezzi	3	3	3
	19	Sono riportati i dettagli degli eventuali aggiustamenti dei prezzi per l'inflazione o per la conversione monetaria	3	3	3
	20	Sono riportati i dettagli dei modelli economici utilizzati	3	3	3
	21	E' giustificata la scelta del modello economico e dei suoi parametri chiave	0	4	4
		PUNTEGGIO TOTALE	31	35	41
			41	41	41
ANALISI ED INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI	22	E' dichiarato l'orizzonte temporale dell'analisi	4	4	4
	23	E' dichiarato il tasso di sconto	4	4	4
	24	E' giustificata la scelta del tasso di sconto	0	3	3
	25	Se non è applicato il tasso di sconto, viene riportato il motivo	-	-	-
	26	Sono riportati i dettagli dei test statistici e degli intervalli di confidenza per i dati stocastici	3	0	0
	27	E' condotta una analisi di sensitività	4	0	4
	28	E' giustificata la scelta delle variabili per l'analisi di sensitività	0	-	3
	29	E' dichiarato il range di variazione delle variabili utilizzate per l'analisi di sensitività	3	-	3
	30	Le alternative comparate nei modelli sono rilevanti	3	-	3
	31	E' riporta una analisi incrementale	3	0	3
	32	Gli outcome maggiori sono riportati in forma aggregata e disaggregata	3	3	3
	33	E' fornita una risposta all'obiettivo iniziale della ricerca	4	4	4
	34	Le conclusioni riflettono i risultati del lavoro	4	4	4
	35	Sono esplicitati nelle discussioni i limiti del lavoro	4	0	4
			PUNTEGGIO TOTALE	39	22
			45	36	45
TOTALE %			79	81	95

nc: non chiaro a cui poi è stato attribuito valore zero - quesito non applicabile allo studio



- eleggibili per il trattamento;
- Descrizione delle linee guida e delle strategie prescrittive, incluse le regole di interruzione del trattamento;
- Determinazione dei costi unitari del trattamento e dei costi totali di trattamento emergenti;

In linea a quanto assunto dal NICE, l'impatto incrementale sul budget è stato ricavato come:

- differenza tra i costi della terapia in duplice (Peg-Interferone e Ribavirina) e quelli con triplice (includente il Victrelis e Incivo) nei casi in cui entrambe sono possibili e/o desiderate,
- intero trattamento con la triplice terapia laddove il trattamento con la sola duplice non si sarebbe realizzatoⁱ.

STIMA DEI PAZIENTI ELEGGIBILI PER IL TRATTAMENTO

Questa prima tappa è da ritenersi probabilmente come la più complessa, e consiste nel tentativo di raggiungere una certa coerenza tra parametri epidemiologici e numero di potenziali utilizzatori in assenza, a tutt'oggi, di specifiche evidenze e dati pubblicati.

I parametri che permettono di ricavare i casi potenzialmente trattabili sono riportati nella Tavola 1.

In essa è riportato lo scenario di base (successivamente è stato anche creato uno scenario alternativo).

Sulla base delle più recenti evidenze [10,17] le stime di incidenza e prevalenza sono state applicate alla popolazione di individui di 18 anni registrata dall'ultimo censimento della popolazione [18].

Successivamente si è definito il numero di individui diagnosticati, presi in carico e trattati, e la loro composizione quanto a livello di gravità clinica, definito in base al Metavir score (F0-F4).

Poiché non disponiamo di dati certi né sul numero dei diagnosticati né su quello dei presi in carico e trattati, si è ricorsi a stime, al fine di pervenire ad un numero finale di individui presi in carico e da trattare coerente con

quanto presentato al WEF 2012 e pubblicato da Mennini et al [19].

È necessario specificare alcuni aspetti critici delle stime.

Lo scenario base si pone l'obiettivo di fornire un'idea di quanto potrebbe ipoteticamente costare al Servizio Sanitario Nazionale (SSN) il trattamento di un numero medio stimato di precedentemente trattati e/o presi in carico (74.000) e di naive (9.000).

Per rendere coerenti le stime con la nostra struttura abbiamo dovuto dapprima individuare la percentuale di pazienti con genotipo HCV1 e successivamente supporre che i presi in carico eleggibili derivino da una percentuale (57%) dei (15.000) correntemente trattati con duplice terapia. È stato inoltre necessario detrarre da tale ammontare quello dei pazienti non più eleggibili al trattamento con i nuovi farmaci (i.e. cirrosi scompensata).

Il numero di pazienti ottenuto (21.997 experienced e 4.347 naive) ha quindi, a ritroso, permesso di ottenere le percentuali stimate.

Così procedendo la percentuale di diagnosticati sul totale (22%) appare nettamente inferiore a quelle prospettate dal NICE per i casi prevalenti (50%) ed incidenti (63,72%). Se la seconda divergenza ha un effetto trascurabile in Italia, in cui il numero di casi incidenti è bassissimo, fa invece una importante differenza per i prevalenti. In ogni caso tale differenza nel confronto con il contesto inglese appare plausibile in conseguenza del fatto che, il nostro tasso di prevalenza è molto più alto che in UK, e soprattutto concentrato nel sud e tra gli anziani, che dovrebbero presentare tassi di diagnosi molto ridotti rispetto ad altre zone del paese ed ad altri gruppi di età.

Per l'attribuzione dei pazienti ai due trattamenti si è, infine, ipotizzato che le rispettive quote di mercato del Victrelis ed Incivo siano paritarie (50%).

STRATEGIE PRESCRITTIVE

Le strategie di trattamento sono quelle suggerite dal NICE dalle linee guida per il trattamento dell'HCV e dalle schede tecniche degli specifici prodotti.

ⁱNel Costing Report del NICE si afferma infatti che: "A number of patients with mild disease may have opted to wait until the introduction of newer drugs before undergoing treatment, there may also be people who have not been found suitable for existing treatments, therefore initial demand for first time treatment may be higher.... This assumes that people who have opted to wait for the newer drugs would not receive current standard care (therefore this cost is not deducted). The costing of this increased uptake may or may not occur depending to a large extent on whether patients opt to wait until their prognosis is more certain before commencing treatment."

TAVOLA 1

EPIDEMIOLOGIA E CASISTICA			
VARIABILE	SCENARIO BASE NICE		
	Fonte	PARAMETRI	POPOLAZIONE
Popolazione totale di 18 anni ed oltre	1		49424499
Prevalenza del virus di epatite C (HCV)	2	3,00%	1482735
Incidenza of HCV	2	0,00%	1483
Proporzione di diagnosticati - casi prevalenti	Stima	22,00%	326202
Proporzione di diagnosticati - casi incidenti	Stima	22,00%	326
Proporzione che cronicizza - casi prevalenti	3,4,5	74,00%	241389
Proporzione che cronicizza- casi incidenti	3,4	74,00%	241
Proporzione di cronici con genotipo 1 HCV - casi prevalenti	6	48,30%	116591
Proporzione di cronici con genotipo 1 HCV - casi incidenti	6	48,30%	117
Casi incidenti con diagnosi 1 HCV cronico			
Proporzione di casi incidenti che viene trattata	7	12,20%	14
Casi prevalenti con diagnosi 1 HCV cronico			
Proporzione di individui precedentemente trattati presi in carico (experienced)	Stima	33,10%	38592
Proporzione di individui non trattati precedentemente (naive)	Stima	66,90%	77999
Transizione annuale al trattamento con triplice terapia - casi prevalenti naive			
Proporzione iniziale di pazienti che passano alla triplice terapia	Stima	5,57%	4345
Tasso annuale di transizione (anni successivi)	Stima	5,57%	4345
Composizione individui precedentemente trattati			
Proporzione di individui con risposta virologica sostenuta SVR	10	43,00%	16594
Proporzione di individui senza SVR	10	57,00%	21997
Numero annuale di individui trattati precedentemente (experienced)			21997
Numero annuale di individui non trattati precedentemente (naive)			4345
Composizione per tipologia di farmaco			
Boceprevir		50%	
Numero annuale di individui trattati precedentemente (experienced)			10999
Numero annuale di individui non trattati precedentemente (naive)			2172
Casi incidenti annuali			7
Telaprevir		50%	
Numero annuale di individui trattati precedentemente (experienced)			10999
Numero annuale di individui non trattati precedentemente (naive)			2172
Casi incidenti annuali			7

N.B. Per mantenere lo stesso ordine delle Note del NICE, le fonti evidenziate in rosso sono in nota e sono fonti originali NICE, quelle in nero sono in bibliografia.

L'attuale terapia standard, per individui non precedentemente trattati, consiste nel trattamento con peg-interferone (alfa o beta) e ribavirina per 24 o 48 settimane (a seconda della velocità di risposta terapeutica), mentre i nuovi schemi di trattamento in triplice differiscono in base alla tipologia dei pazienti trattati (naive o experienced) ed al grado di compromissione epatica (Metavir score).

Boceprevir

Per i pazienti con metavir F0-F3, Relapsers o Partial Responders ad un precedente trattamento DUP, lo schema di trattamento sarà di 48 settimane: prime 4 settimane (lead-in) in duplice terapia, seguite da 32 settimane di triplice e da restanti 12 di duplice

I pazienti experienced con metavir F4 (cir-



rotici) o Null responders alla DUP riceveranno 4 settimane di duplice terapia (lead in) seguita da 44 settimane di triplice.

I pazienti naive con Metavir F0-F3, procederanno dopo 4 settimane di duplice a 24 settimane di triplice, interrompendo il trattamento alla settimana 28 se avranno avuto una RVR (rapid virological response) all'ottava settimana, mentre prolungheranno il trattamento fino alla settimana 48 (4 di duplice, 32 di triplice e 12 finali di duplice) se non avranno avuto tale risposta rapida.

I naive cirrotici, invece (F4) dopo le 4 settimane iniziali di duplice, procederanno con la triplice fino alla 48ma settimana.

Le regole di interruzione del trattamento adottate sono basate sui tassi di interruzione alla settimana 12 o 24 per non rispondenza alla terapia (futility rule), mentre per i pazienti che discontinuano in trattamento per eventi avversi il periodo medio di trattamento precedente si è assunto pari a 19 settimane in linea a quanto espresso dal NICE. La Tavola 2 riassume le probabilità di appartenere ad un gruppo terapeutico o all'altro e le rispettive numerosità.

Telaprevir

I pazienti con metavir F0-F3, experienced e naive seguiranno uno schema di trattamento di 24 o 48 settimane di trattamento, di cui le prime 12 settimane saranno di triplice terapia, seguite da 12 settimane di duplice per coloro che hanno una risposta virologica rapida o seguite da 36 settimane di duplice per coloro che hanno una risposta tardiva.

Per i pazienti con metavir F4 il periodo di trattamento (successivo alle 12 settimane di triplice) con duplice terapia sarà sempre di 36 settimane.

I periodi medi di trattamento sono stati ricavati dal report del NICE e sono pari a: 8 settimane per i pazienti che interrompono la terapia a causa di eventi avversi e pari a 10,6, 24 e 36 settimane per le interruzioni dovute a futility rules rispettivamente fino alla settimana 12 e fino alla settimana 48 per i pazienti naive ed experienced.

La strategia del lead in per il Telaprevir non è stata presa in considerazione in quanto non adeguatamente studiata nei trial registrativi e non prevista dalla relativa scheda tecnica al fine di non introdurre evidenti bias dovuti alla

mancanza di informazioni sia dal punto di vista dell'efficacia che dal punto di vista economico.

La Tavola 2bis riassume le probabilità e le rispettive numerosità.

Le probabilità di cirrosi per i gruppi di experienced e naive sono state stimate aggiustando le percentuali del NICE in modo tale che, il dato aggregato dei cirrotici ottenuto come media ponderata con le rispettive numerosità (corrispondenti a 38.592 e 77.999), sia di 16,95% e, dunque, coerente con quanto stimato da Mennini et al. [19].

COSTI

I costi unitari del trattamento per le nuove terapie derivano dai prezzi pubblicati in Gazzetta Ufficiale al netto di tutti gli sconti obbligatori e le manovre governative, mentre i prezzi di acquisto di peginterferone e ribavirina sono stati rilevati nella regione Lazio assumendola come rappresentativa dell'intera popolazione italiana.

Nelle Tavole 3 e 3bis sono riportati i valori corrispondenti.

Per entrambi i trattamenti si è scelto di non considerare costi connessi al trattamento farmacologico degli effetti collaterali, quali ad esempio il costo dell'EPO nel trattamento dell'anemia, dato che recenti evidenze sottolineano la possibilità di trattare questo evento avverso con la riduzione della ribavirina.

RISULTATI

I risultati dell'analisi di budget nello scenario base è riportata sinteticamente nella Tavola 4.

Il fabbisogno finanziario necessario per il trattamento della coorte con il telaprevir appare maggiore di quello atteso dalla coorte trattata con boceprevir per effetto di un costo terapia mediamente più elevato. Ne consegue che qualora la percentuale dei pazienti trattati con il Boceprevir fosse superiore al 50% (caso iniziale) si avrebbe un risparmio incrementale fino a 7 milioni.

E' interessante anche analizzare il rendimento della spesa in funzione del risultato misurabile in termini di sustained virological response (SVR), cioè verificare se il costo del Boceprevir e del Telaprevir è comparabile in termini di "casi guariti", cioè

TAVOLA 2

SCHEMA TERAPEUTICO BOCEPREVIR			
CASI PREVALENTI - INDIVIDUI PRECEDENTEMENTE TRATTATI (EXPERIENCED)	FONTI	PERCENTUALI	INDIVIDUI
<i>Totale individui</i>			
Tasso di Drop-out dovuto ad eventi avversi			10999
Totale (periodo medio di trattamento prima del drop-out 19 settimane)	13	13,20%	1452
Composizione pazienti trattati in triplice			
Fo-F3 (compromissione lieve o moderata)	8,9,11,14	69,00%	6587
F4 (Cirrosi)	8,9,11,14	31,00%	2960
Individui che interrompono il trattamento "futility rule" (media ponderata n. settimane di trattamento = 18) (Fo-3)			
	22	26,00%	1713
Individui che interrompono il trattamento "futility rule" (media ponderata n. settimane di trattamento = 18) (F4)			
	22	26,00%	769
Individui che continuano il trattamento fino alla settimana 48 (Fo-3)			
	24	74,00%	4875
Individui che continuano il trattamento fino alla settimana 48 (F4)			
	24	74,00%	2190
Individui che ottengono una risposta virologica sostenuta (SVR) dopo 48 settimane			
	25	66,50%	
CASI PREVALENTI INDIVIDUI NON TRATTATI CHE OPTANO PER LA NUOVA TERAPIA (NAIVE)			
<i>Numero di individui che potrebbe passare alla nuova terapia</i>			
			2172
Tasso di Drop-out dovuto ad eventi avversi			
Totale (periodo medio di trattamento prima del drop-out 19 settimane)	13	13,20%	287
Individui che continuano il trattamento con la triplice terapia			
Fo-F3 (compromissione lieve o moderata)	27	90,00%	1697
F4 (Cirrosi)	27	10,00%	189
Individui che interrompono il trattamento "futility rule" (media ponderata n. settimane di trattamento = 18) (Fo-3)			
	28	21,06%	357
Individui che interrompono il trattamento "futility rule" (media ponderata n. settimane di trattamento = 18) (F4)			
	28	21,06%	40
Individui con risposta rapida e che ricevono 28 settimane di trattamento (Fo-3)			
	21	44,00%	747
Individui che continuano il trattamento fino alla settimana 48 (Fo-3)			
	23	34,94%	593
Individui che continuano il trattamento fino alla settimana 48 (F4)			
	24	78,94%	149
Individui che ottengono una risposta virologica sostenuta (SVR)			
	29	66,10%	
CASI INCIDENTI			
Tasso di Drop-out dovuto ad eventi avversi			
Totale (periodo medio di trattamento prima del drop-out 19 settimane)	13	13,20%	1
PRATICA CORRENTE			
Proporzione stimata di individui che ricevono il trattamento standard (Peg/R) - 48 settimane			
	26	84,22%	5
Proporzione stimata di individui che ricevono il trattamento abbreviato (Peg/R) - 24 settimane			
	26	15,78%	1
PRATICA FUTURA			
<i>Individui che continuano il trattamento con la triplice terapia</i>			
Fo-F3 (compromissione lieve o moderata)	27	90,00%	6
F4 (cirrosi)	27	10,00%	1
Individui che interrompono il trattamento "futility rule" (media ponderata n. settimane di trattamento = 18) (Fo-3)			
	28	21,06%	1
Individui che interrompono il trattamento "futility rule" (media ponderata n. settimane di trattamento = 18) (F4)			
	28	21,06%	0
Individui con risposta rapida e che ricevono 28 settimane di trattamento (Fo-3)			
	21	44,00%	2
Individui che continuano il trattamento fino alla settimana 48 (Fo-3)			
	23	34,94%	2
Individui che continuano il trattamento fino alla settimana 48 (F4)			
	24	78,94%	0
Individui che ottengono una risposta virologica sostenuta (SVR)			
	29	66,10%	

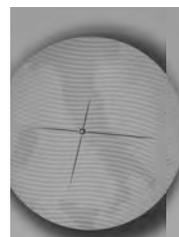


TAVOLA 2BIS

SCHEMA TERAPEUTICO BOCEPREVIR			
CASI PREVALENTI - INDIVIDUI PRECEDENTEMENTE TRATTATI (EXPERIENCED)	FONTI	PERCENTUALI	INDIVIDUI
<i>Totale individui</i>			
			10999
Tasso di Drop-out dovuto ad eventi avversi			
Totale (periodo medio di trattamento prima del drop-out 8 settimane)	13	15,79%	1737
Individui che continuano il trattamento con la triplice terapia			
Metavir Fo-F3 (compromissione lieve o moderata)	8,9,11,14	69,00%	6391
Metavir F4 (Cirrosi)	8,9,11,14	31,00%	2871
Percentuale di individui con risposte parziali o nulle alla precedente terapia (partial and null responders) (METAVIR Fo-3)			
	13	22,00%	1406
Percentuale di individui con ricaduta susseguente alla precedente terapia (relapsers) (METAVIR Fo-3)			
	13	78,00%	4985
Proporzione di individui che interrompono il trattamento entro 12 sett. (media ponderata n. settimane di trattamento = 10,6) (METAVIR Fo-F4)			
	15	16,60%	1537
Proporzione di individui che interrompono il trattamento 25-47 sett. (media ponderata n. settimane di trattamento = 36) (METAVIR Fo-F4)			
	18	18,20%	1686
Proporzione di individui con risposta rapida (trattamento fino alla settimana 24) (METAVIR Fo-3)			
	17	53,00%	2642
Proporzione di individui a risposta lenta (trattamento fino alla settimana 48) (METAVIR Fo-F3) relapsers			
	19	12,20%	608
Proporzione di individui a risposta lenta (trattamento fino alla settimana 48) (METAVIR Fo-F3) partial+null			
		65,20%	917
Proporzione di individui a risposta lenta (trattamento fino alla settimana 48) (METAVIR F4)			
	20	65,20%	1872
Proporzione di individui che ottiene una risposta virologica sostenuta (SVR) dopo 48 settimane			
	25	64,00%	
CASI PREVALENTI - INDIVIDUI NON TRATTATI CHE OPTANO PER LA NUOVA TERAPIA (NAIVE)			
<i>Numero di individui che potrebbe passare alla nuova terapia</i>			
			2172
Tasso di Drop-out dovuto ad eventi avversi			
Totale (periodo medio di trattamento prima del drop-out 19 settimane)	13	15,79%	343
Individui che continuano il trattamento con la triplice terapia			
Metavir Fo-F3 (compromissione lieve o moderata)	27	90,00%	1646
Metavir F4 (Cirrosi)	27	10,00%	183
Proporzione di individui che interrompono il trattamento entro 12 sett. (media ponderata n. settimane di trattamento = 10,6) (METAVIR Fo-F4)			
	30	10,00%	183
Proporzione di individui che interrompono il trattamento 24-47 sett. (media ponderata n. settimane di trattamento = 24) (METAVIR Fo-F4)			
	31	9,80%	179
Proporzione di individui con risposta rapida (trattamento fino alla settimana 24) (METAVIR Fo-3)			
	32	58,00%	955
Proporzione di individui a risposta lenta che continua il trattamento fino alla settimana 48 (METAVIR Fo-3)			
	33	22,20%	365
Proporzione di individui a risposta lenta che continua il trattamento fino alla settimana 48 (METAVIR F4)			
	34	80,20%	147
Proporzione di individui che ottiene una risposta virologica sostenuta (SVR)			
	29	75,00%	
CASI INCIDENTI			
Tasso di Drop-out dovuto ad eventi avversi			
Totale (periodo medio di trattamento prima del drop-out 19 settimane)	13	9,92%	1
PRATICA CORRENTE			
Proporzione stimata di individui che ricevono il trattamento standard (Peg/R) - 48 settimane			
	26	84,22%	5
Proporzione stimata di individui che ricevono il trattamento abbreviato (Peg/R) - 24 settimane			
	26	15,78%	1
PRATICA FUTURA			
<i>Individui che continuano il trattamento con la triplice terapia</i>			
METAVIR Fo-F3 (compromissione lieve o moderata)			
	27	90,00%	6
METAVIR F4 (cirrosi)			
	27	10,00%	1
Proporzione di individui che interrompono il trattamento entro 12 sett. (media ponderata n. settimane di trattamento = 10,6) (METAVIR Fo-F4)			
	30	10,00%	1
Proporzione di individui che interrompono il trattamento 24-47 sett. (media ponderata n. settimane di trattamento = 24) (METAVIR Fo-F4)			
	31	9,80%	1
Proporzione di individui con risposta rapida (trattamento fino alla settimana 24) (METAVIR Fo-3)			
	32	58,00%	3
Proporzione di individui a risposta lenta che continua il trattamento fino alla settimana 48 (METAVIR Fo-3)			
	33	22,20%	1
Proporzione di individui a risposta lenta che continua il trattamento fino alla settimana 48 (METAVIR F4)			
	34	80,20%	1
Proporzione di individui che ottiene una risposta virologica sostenuta (SVR)			
	29	75,00%	

TAVOLA 3

BOCEPREVIR - COSTI TRATTAMENTO	
VICTRELIS - BOCEPREVIR	COSTI
COSTI UNITARI	
Peginterferone alpha 2a- Pegasys (sett.)	€ 173,7
Peginterferone alpha 2b - Pegintron (sett.)	€ 151,34
Ribavirina (sett.)	€ 10,5
Boceprevir (sett.)	€ 604,83
INDIVIDUI PRECEDENTEMENTE TRATTATI	
Tripla terapia – boceprevir, peginterferon alfa-2a/b e ribavirina per individui con genotipo 1 HCV (METAVIR Fo-F3)	
Costo totale per un trattamento di 48 settimane	€ 27.949,31
Tripla terapia – boceprevir, peginterferon alfa-2a/b e ribavirina per individui con genotipo 1 HCV (METAVIR F4)	
Costo totale per un trattamento di 48 settimane	€ 35.207,27
<i>Individui non precedentemente trattati (naive) - Pratica corrente, duplice terapia</i>	
Individui con 48 settimane di terapia	€ 8.594,75
Individui con 24 settimane di terapia	€ 4.297,37
INDIVIDUI NON PRECEDENTEMENTE TRATTATI (NAIVE) - PRATICA FUTURA, TRIPLICE TERAPIA	
Tripla terapia – boceprevir, peginterferon alfa-2a/b e ribavirina per individui con genotipo 1 HCV (METAVIR Fo-F3)	
Risposta precoce - 28 settimane	€ 19.529,52
Risposta tardiva 48 settimane	€ 27.949,31
Tripla terapia – boceprevir, peginterferon alfa-2a/b e ribavirina per individui con genotipo 1 HCV (METAVIR F4)	
Costo totale per un trattamento di 48 settimane	€ 35.207,27
INDIVIDUI CHE INTERROMPONO IL TRATTAMENTO	
<i>Costi medi di trattamento per coloro che interrompono il trattamento:</i>	
Alla settimana 19 (Eventi avversi)	€ 12.474,54
Alla settimana 18 (Regole di interruzione)	€ 11.690,65
Costi aggiuntivi di monitoraggio	
Test aggiuntivo di carico virale (HCV-RNA) effettuato alla settimana 8	€ 77,47

POSSIBILI RISPARMI	
Spesa totale Boceprevir	€ 305.355.289,24
Spesa totale Telaprevir	€ 312.602.021,87
Spesa totale Italia	€ 617.957.311,10
Risparmi potenziali utilizzando solo Boceprevir	€ 7.246.732,63

di risposte virologiche sostenute ottenute.

Utilizzando le percentuali di SVR proposte da Thorlund et al. (20), otteniamo:

da cui si evince un costo per paziente guarito tendenzialmente migliore per il Boceprevir.

E' stata anche condotta un'analisi massima in cui si è simulata l'estensione di questi trattamenti all'intera platea di eleggibili alla terapi-

aⁱⁱ, scegliendo il limite massimo dell'intervallo

Boceprevir	€ 33.102,26
Telaprevir	€ 33.887,85
Valore medio	€ 33.495,05

di confidenza del 95%.

Abbiamo pertanto ampliato sia il numero di individui presi in carico (120.000) sia quello dei Naive (15.000) ed effettuato nuovi conteggi, ottenendo:

Scenario alternativo

Siamo poi passati all'analisi di uno scenario alternativo, basato su informazioni derivanti da



TAVOLA 3BIS

TELAPREVIR - SCHEMA TERAPEUTICO BOCEPREVIR	
INCIVO - TELAPREVIR	COSTI
Costi unitari	
Peginterferone alpha 2a- Pegasys (sett.)	€ 173,7
Peginterferone alpha 2b - Pegintron(sett.)	€ 151,34
Ribavirina (sett.)	€ 10,5
Telaprevir (sett.)	€ 1666,66
INDIVIDUI PRECEDENTEMENTE TRATTATI	
Triplice terapia – telaprevir, peginterferon alfa-2a/b e ribavirina per individui con genotipo 1 HCV (METAVIR Fo-F3)	
Individui con risposta rapida 24 settimane (12 triplice + 12 duplice)	€ 24.297,29
Individui con risposta lenta 48 settimane (12 triplice+ 36 duplice)	€ 28.594,67
Triplice terapia – boceprevir, peginterferon alfa-2a/b e ribavirina per individui con genotipo 1 HCV (METAVIR F4)	
Costo medio per un trattamento di 48 settimane (12 triplice+ 36 duplice)	€ 28.594,67
Individui non precedentemente trattati (naive) - Pratica corrente, duplice terapia	
Individui con 48 settimane di terapia	€ 8.594,75
Individui con 24 settimane di terapia	€ 4.297,37
Individui non precedentemente trattati (naive) - Pratica futura, triplice terapia	
Triplice terapia – boceprevir, peginterferon alfa-2a/b e ribavirina per individui con genotipo 1 HCV (METAVIR Fo-F3)	
Risposta precoce - 24 settimane	€ 24.297,29
Risposta tardiva 48 settimane	€ 28.594,67
Triplice terapia – boceprevir, peginterferon alfa-2a/b e ribavirina per individui con genotipo 1 HCV (METAVIR F4)	
Costo medio per un trattamento di 48 settimane	€ 28.594,67
INDIVIDUI CHE INTERROMPONO IL TRATTAMENTO	
Costi medi di trattamento per coloro che interrompono il trattamento:	
Alla settimana 8 (Eventi avversi)	€ 14.765,74
Alla settimana 10,6 (Interruzione entro settimana 12)	€ 19.564,60
Alla settimana 24 (Interruzione entro settimane 24-47 naive)	€ 24.297,29
Alla settimana 36 (Interruzione entro settimane 25-47 experienced)	€ 26.445,98

Spesa totale Boceprevir	€ 415.650.756,76
Spesa totale Telaprevir	€ 426.968.099,14
Spesa totale Italia	€ 842.618.855,90
Risparmi potenziali utilizzando solo Boceprevir	€ 11.317.342,37

una ricerca di mercato condotta in Italia presso i principali centri prescrittori circa la probabile numerosità degli individui che realisticamente

verranno trattati in triplice terapia nel primo anno di effettiva introduzione dei nuovi farmaci.

Questa analisi tiene conto, in maniera più realistica, delle priorità di trattamento che le regioni porranno in essere per coniugare i bisogni di salute con i vincoli di carattere finanziario ed organizzativo. In questo scenario si disponeva di una specifica ripartizione degli individui di cui si è tenuto conto nell'analisi pur conser-

ⁱⁱ In questo caso, poco più del 10% dei naive ipoteticamente diagnosticati e non ancora presi in carico, farebbe richiesta della nuova terapia. Secondo dati dell'Epac, addirittura, fino al 55% di un campione di intervistati eleggibili per il trattamento³⁵ non sarebbe disposto ad attendere 4-5 anni che le nuove terapie senza interferone divengano disponibili, proprio perché in condizioni precarie o perché desiderosi di guarire subito

TAVOLA 4

SCENARIO BASE - BUDGET IMPACT (PRIMO ANNO)	
BOCEPREVIR	
<i>CASI PREVALENTI</i>	
Costi totali per individui precedentemente trattati (experienced)	€ 260.475.548,93
Costi totali per individui non precedentemente trattati (naive)	€ 44.782.067,96
<i>CASI INCIDENTI</i>	
Costi totali duplice terapia	€ 48.871,36
Costi totali triplice terapia	€ 146.543,71
Costi totali incrementali casi incidenti	€ 97.672,35
Spesa Totale	€ 305.355.289,24
TELAPREVIR	
<i>CASI PREVALENTI</i>	
Costi totali per individui precedentemente trattati (experienced)	€ 261.626.339,12
Costi totali per individui non precedentemente trattati (naive)	€ 50.846.602,09
<i>CASI INCIDENTI</i>	
Costi totali duplice terapia	€ 50.718,11
Costi totali triplice terapia	€ 179.798,78
Costi totali incrementali casi incidenti	€ 129.080,66
Spesa Totale	€ 312.602.021,87

vando i parametri del NICE per quanto riguarda tassi di drop out e futility rules (tabella 5 e 6).

Sulla base di opinioni di esperti, si è deciso inoltre di creare un ulteriore scenario (tavola 7 e 8) che tiene in considerazione l'effetto di selezione dei pazienti maggiormente responsivi perseguibile attraverso la valutazione dopo le 4 settimane di lead in.

In virtù di questo, lo scenario tiene in considerazione solo i pazienti che hanno avuto alla 4 settimana una riduzione della carica virale maggiore o uguale ad 1 logaritmo sulla base dei dati attualmente disponibile in letteratura [21-23]. Questa simulazione è stata condotta solo nella coorte boceprevir dato che, negli studi registrativi del telaprevir, il lead-in è stato valutato in una casistica molto limitata tanto da non essere previsto nello schema terapeutico approvato dalle autorità regolatorie.

Questo scenario potrebbe essere, tuttavia, sottostimato in quanto assume implicitamente come applicabili a questa sottopopolazione di pazienti maggiormente responsivi gli stessi tassi di discontinuazione e di interruzione per futility rules stimate dal NICE sull'intera coorte. Nella realtà, è invece plausibile, che questi tassi siano più bassi in questa sottopopolazione, sovrastimando, di fatto, l'effetto sulla riduzione dei costi

di trattamento legati alla strategia di selezione dei pazienti tramite le 4 settimane di lead-in.

Come si vede la selezione dei pazienti operata tramite il lead-in potrebbe produrre una riduzione di spesa dell'ordine di 25 milioni di Euro, rispetto al caso descritto precedentemente (tavola 6).

CONCLUSIONI

Dall'analisi di tutti gli scenari prodotti risulta chiaro come differenti strategie di trattamento possono essere determinanti nella definire l'impatto sul budget che queste terapie avranno effettivamente nei differenti contesti regionali. La reale efficacia così come i reali costi di queste terapie (e la conseguente spesa) potrebbero, infatti, variare sensibilmente in funzione delle strategie di utilizzo e del contesto organizzativo nel quale verranno implementate. Dal punto di vista teorico, lo scenario che prevede il trattamento di tutti i pazienti che potrebbero trarre in qualche modo beneficio da questi farmaci porta ad un risultato irrealistico tra i 600 e gli 800 milioni di euro.

Calandosi invece in una realtà caratterizzata da inevitabili vincoli di risorse finanziarie e organizzative, l'impatto sul budget si riduce

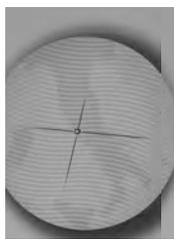


TABELLA 5

SCHEMA TERAPEUTICO			
BOCEPREVIR			
CASI PREVALENTI - INDIVIDUI PRECEDENTEMENTE TRATTATI (EXPERIENCED) E CIRROTICI	MSD		2762
Tasso di Drop-out dovuto ad eventi avversi			
Totale (periodo medio di trattamento prima del drop-out 19 settimane)	13	13,20%	365
Individui che continuano il trattamento con la triplice terapia			
Metavir Fo-F3 (compromissione lieve o moderata)	MSD	79,40%	1904
Metavir F4 (Cirrosi)	MSD	20,60%	494
Proporzione di individui che interrompono il trattamento "futility rule" (media ponderata n. settimane di trattamento = 18) (METAVIR Fo-3)	22	26,00%	495
Proporzione di individui che interrompono il trattamento "futility rule" (media ponderata n. settimane di trattamento = 18) (METAVIR F4)	22	26,00%	128
Proporzione di individui che continua il trattamento fino alla settimana 48 (METAVIR Fo-3)	24	74,00%	1409
Proporzione di individui che continua il trattamento fino alla settimana 48 (METAVIR F4)	24	74,00%	365
CASI PREVALENTI - INDIVIDUI NON TRATTATI CHE OPTANO PER LA NUOVA TERAPIA (NAIVE)	MSD		1396
Numero di individui che potrebbe passare alla nuova terapia			
Tasso di Drop-out dovuto ad eventi avversi			
Totale (periodo medio di trattamento prima del drop-out 19 settimane)	13	13,20%	184
Individui che continuano il trattamento con la triplice terapia			
Metavir Fo-F3 (compromissione lieve o moderata)	27	100,00%	1212
Proporzione di individui che interrompono il trattamento "futility rule" (media ponderata n. settimane di trattamento = 18) (METAVIR Fo-3)	28	21,06%	255
Proporzione di individui con risposta rapida e che ricevono 28 settimane di trattamento (METAVIR Fo-3)	21	44,00%	533
Proporzione di individui che continua il trattamento fino alla settimana 48 (METAVIR Fo-3)	23	34,94%	423
TELAPREVIR			
CASI PREVALENTI - INDIVIDUI PRECEDENTEMENTE TRATTATI (EXPERIENCED) E CIRROTICI	MSD		2762
Tasso di Drop-out dovuto ad eventi avversi			
Totale (periodo medio di trattamento prima del drop-out 8 settimane)	13	15,79%	436
Individui che continuano il trattamento con la triplice terapia			
Metavir Fo-F3 (compromissione lieve o moderata)	MSD	79,40%	1847
Metavir F4 (Cirrosi)	MSD	20,60%	479
Percentuale di individui con risposte parziali o nulle alla precedente terapia (partial and null responders) (METAVIR Fo-3)	MSD	65,70%	1213
Percentuale di individui con ricaduta susseguente alla precedente terapia (relapsers) (METAVIR Fo-3)	MSD	34,30%	633
Proporzione di individui che interrompono il trattamento entro 12 sett. (media ponderata n. settimane di trattamento = 10,6) (METAVIR Fo-F4)	15	16,60%	386
Proporzione di individui che interrompono il trattamento 25-47 sett. (media ponderata n. settimane di trattamento = 36) (METAVIR Fo-F4)	18	18,20%	423
Proporzione di individui con risposta rapida (trattamento fino alla settimana 24) (METAVIR Fo-3)	17	53,00%	336
Proporzione di individui a risposta lenta (trattamento fino alla settimana 48) (METAVIR Fo-F3) relapsers	19	12,20%	77
Proporzione di individui a risposta lenta (trattamento fino alla settimana 48) (METAVIR Fo-F3) partial+null		65,20%	791
Proporzione di individui a risposta lenta (trattamento fino alla settimana 48) (METAVIR F4)	20	65,20%	312
CASI PREVALENTI - INDIVIDUI NON TRATTATI CHE OPTANO PER LA NUOVA TERAPIA (NAIVE)	MSD		1396
<i>Numero di individui che potrebbe passare alla nuova terapia</i>			
Tasso di Drop-out dovuto ad eventi avversi			
Totale (periodo medio di trattamento prima del drop-out 19 settimane)	13	15,79%	220
Individui che continuano il trattamento con la triplice terapia			
Metavir Fo-F3 (compromissione lieve o moderata)	27	100,00%	1176
Proporzione di individui che interrompono il trattamento entro 12 sett. (media ponderata n. settimane di trattamento = 10,6) (METAVIR Fo-F4)	30	10,00%	118
Proporzione di individui che interrompono il trattamento 24-47 sett. (media ponderata n. settimane di trattamento = 24) (METAVIR Fo-F4)	31	9,80%	115
Proporzione di individui con risposta rapida (trattamento fino alla settimana 24) (METAVIR Fo-3)	32	58,00%	682
Proporzione di individui a risposta lenta che continua il trattamento fino alla settimana 48 (METAVIR Fo-3)	33	22,20%	261

TABELLA 6

BUDGET IMPACT (PRIMO ANNO)	
BOCEPREVIR	
<i>CASI PREVALENTI</i>	
Costi totali per individui precedentemente trattati (experienced)	€ 64.072.160,10
Costi totali per individui non precedentemente trattati (naive)	€ 27.635.672,34
Spesa Totale	€ 91.707.832,44
TELAPREVIR	
<i>CASI PREVALENTI</i>	
Costi totali per individui precedentemente trattati (experienced)	€ 67.108.647,82
Costi totali per individui non precedentemente trattati (naive)	€ 32.383.148,65
Spesa Totale	€ 99.491.796,47
POSSIBILI RISPARMI	
Spesa totale Boceprevir	€ 91.707.832,44
Spesa totale Telaprevir	€ 99.491.796,47
Spesa totale Italia	€ 191.199.628,90
Risparmi	€ 7.783.964,03

TABELLA 8

BUDGET IMPACT (PRIMO ANNO)	
BOCEPREVIR	
<i>CASI PREVALENTI</i>	
Costi totali per individui precedentemente trattati (experienced)	€ 40.220.510,57
Costi totali per individui non precedentemente trattati (naive)	€ 25.747.616,87
Spesa Totale	€ 65.968.127,44

significativamente ponendo, tuttavia, in maniera forte il tema della definizione di una scala di priorità nel trattamento di questi pazienti.

Ciò genererà, oltre alle inevitabili implicazioni etiche, diverse e nuove esigenze di carattere organizzativo al fine di costruire un sistema che supporti i clinici nella adeguata e continua valutazione del rapporto costo beneficio nella gestione di questi trattamenti mirando, in questo modo, alla massimizzazione del beneficio terapeutico ed al razionale utilizzo delle risorse economiche disponibili.

Note (con numerazione e testo originale NICE)

- 7 The All-Party Parliamentary Hepatology Group and The Hepatitis C Trust (2010) In the Dark. An audit of hospital hepatitis C services across England. ' Around a third of hepatitis C patients being referred to hospitals are not being offered treatment.'
- 10 The All-Party Parliamentary Hepatology Group and The Hepatitis C Trust (2010) In

the Dark. An audit of hospital hepatitis C services across England

- 13 Telaprevir: discontinuation rates for adverse events are based on trial data for ADVANCE (people who haven't received treatment before) and REALIZE (treatment experienced). Manufacturer's submission (2011) - tables 18, 19, 30, 31. This data is used to calculate the proportion of people who will continue treatment. Manufacturer's submission (2011) Adverse events reported in the pooled safety analysis. Table B23: Drop out rate of 13.2% for people experiencing adverse events in boceprevir treatment group. Treatment emergent adverse events during boceprevir triple therapy - mean treatment duration 19 weeks (table B26) This is from the trial data in the manufacturer's submission and is used to approximate the total drop-out rate and average treatment period prior to drop-out.
- 14 Telaprevir: Jones J, Hartwell d et al. (2011) Evidence review group report: Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C (Table 16). Southampton health

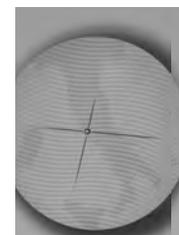
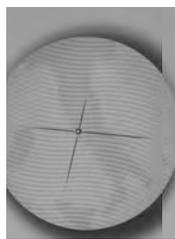


TABELLA 7

Casi Prevalenti - Individui precedentemente trattati (experienced) - Fo-F4 Totale			2461
Casi Prevalenti - Individui precedentemente trattati (experienced) - Fo-F3 Partial	Ricerca di mercato	18,11%	753
Casi Prevalenti - Individui precedentemente trattati (experienced) - Fo-F3 Relapsers	Ricerca di mercato	18,11%	753
Casi Prevalenti - Individui precedentemente trattati (experienced) - Fo-F3 Null	Ricerca di mercato	16,54%	688
Casi Prevalenti - Individui precedentemente trattati (experienced) - F4 (cirrotici)	Ricerca di mercato	6,43%	267
<i>Interruzione trattamento post lead-in per riduzione <1log (alla settimana 4)</i>			
Metavir Fo-F3 (Partial)	37,38,39	32,00%	241
Metavir Fo-F3 (Null)	37,38,39	78,00%	536
Metavir F4 (Cirrosi)	37,38,39	31,00%	83
Tasso di Drop-out dovuto ad eventi avversi			
Totale (periodo medio di trattamento prima del drop-out 19 settimane)	stima	8,58%	137
Individui che continuano il trattamento con la triplice terapia			
Metavir Fo-F3 (compromissione lieve o moderata)	Stime	88,49%	1295
Metavir F4 (Cirrosi)	Stime	11,51%	168
Proporzione di individui che interrompono il trattamento "futility rule" (media ponderata n. settimane di trattamento = 18) (METAVIR Fo-3)	22+stima	16,90%	219
Proporzione di individui che interrompono il trattamento "futility rule" (media ponderata n. settimane di trattamento = 18) (METAVIR F4)	22+stima	16,90%	28
Proporzione di individui che continua il trattamento fino alla settimana 48 (METAVIR Fo-3)	24+stima	83,10%	1076
Proporzione di individui che continua il trattamento fino alla settimana 48 (METAVIR F4)	24+stima	83,10%	140
Proporzione di individui che ottiene una risposta virologica sostenuta (SVR) dopo 48 settimane			
CASI PREVALENTI - INDIVIDUI NON TRATTATI CHE OPTANO PER LA NUOVA TERAPIA (NAIVE)			
Numero di individui che potrebbe passare alla nuova terapia			
			1697
<i>Interruzione trattamento post lead-in per riduzione <1log (alla settimana 4)</i>			
Metavir Fo-F4	37,38,39	31,00%	526
Tasso di Drop-out dovuto ad eventi avversi			
Totale (periodo medio di trattamento prima del drop-out 19 settimane)	13+stima	8,58%	100
Individui che continuano il trattamento con la triplice terapia			
Metavir Fo-F3 (compromissione lieve o moderata)	27+stima	92,75%	993
Metavir F4 (Cirrosi)	27+stima	7,25%	78
Proporzione di individui che interrompono il trattamento "futility rule" (media ponderata n. settimane di trattamento = 18) (METAVIR Fo-3)	28+stima	13,69%	136
Proporzione di individui che interrompono il trattamento "futility rule" (media ponderata n. settimane di trattamento = 18) (METAVIR F4)	28+stima	13,69%	11
Proporzione di individui con risposta rapida e che ricevono 28 settimane di trattamento (METAVIR Fo-3)	21+stima	48,33%	480
Proporzione di individui che continua il trattamento fino alla settimana 48 (METAVIR Fo-3)	23+stima	37,98%	377
Proporzione di individui che continua il trattamento fino alla settimana 48 (METAVIR F4)	24+stima	86,31%	67

- technology assessment centre. For previous partial and previous null responders required for the purpose of response guided therapy (people with an early response), the 22% is taken from table 11 of the manufacturer's submission (data from REALIZE trial). Total people = 388 of which 88 have mild/moderate condition with partial or no response = 22%. This group is not eligible for response guided therapy. Mendes D, White K et al. (2011) Evidence review group report: Boceprevir for the treatment of genotype 1 hepatitis C. Table 13 Starting distribution of fibrosis severity for MS base case analysis and ERG analyses. This figure is adjusted (per manufacturer's comments) to take into account null responders who may be in the F0-3 population but would need 44 weeks of treatment and are therefore taken into the F4 (and null responders) population.
- 15 Telaprevir: manufacturer's submission (2011) Tables 45, 49 & 81. Treatment durations in treatment naive and treatment experienced people. Percentage of people stopping treatment before 12 weeks. Weighted average treatment weeks and percentages used are revised figures agreed with manufacturer.
 - 16 Telaprevir: manufacturer's submission (2011), Table 31 Duration of therapy in REALIZE. Percentage of people stopping treatment at between 4 to 8 weeks. Assumption this applies to people who stop treatment between >4 <12 weeks, and mid point of 8 weeks treatment has been used.
 - 17 Telaprevir: manufacturer's submission (2011) Table 26 Percentage of patients with eRVR in REALIZE trial. Total who achieve eRVR = 95 (people whose disease has relapsed), 30 (people whose disease has partially relapsed), 16 (people whose disease has not responded to previous treatment). Total = 141 people achieving extended rapid virological response (eRVR), representing 53% of the trial group.
 - 18 Telaprevir: manufacturer's submission (2011) Table 49 Summary of variables applied in the naïve economic model. Treatment durations - treatment experienced model: 13-24 weeks 11.7%, 25-36 weeks 6.4%. It is assumed that this applies to treatment duration 13 weeks to 47 weeks (mid point of 36 weeks taken); this concurs with the trial data (see page 141 of the manufacturer's submission). Please enter your own estimates.
 - 19 Balancing figure after deducting percentage of people discontinuing treatment and people achieving eRVR to total 100% of patient group. This totals the sustained virological reduction rate achieved in the REALIZE trial when added to the 53% of people achieving eRVR to give a total achieving a sustained virological response of 64%.
 - 20 It is assumed that the percentage of people with cirrhosis achieving a sustained virological response after 48 treatment weeks is the same as the overall sustained virological response rate in the REALIZE trial. Please enter your own estimates.
 - 21 SPRINT-2 trial: 44% of people had undetectable HCV-RNA at week 8 through to week 24.
 - 22 Weighted average number of weeks on treatment for people who stop treatment due to futility is calculated using manufacturer's feedback on consultation. The average number of treatment weeks can be estimated by multiplying the probability for each stopping rule by the number of weeks of the stopping rule (taken from manufacturer's submission). For the 12 week and 24 week stopping rules this is $(0.1206 * 12 \text{wks} + 0.1394 * 24 \text{wks}) / (0.1206 + 0.1394) = 18$ weeks. The probabilities are totalled to give the percentage of people who stop treatment at weeks 12 and 24 due to futility.
 - 23 Remaining proportion of people after taking into account people who stop treatment at week 12 or week 24 and those who stop at week 28 because of early response.
 - 24 Remaining proportion of people after taking into account people who stop treatment at week 12 and 24.
 - 25 Not all people who have 48 weeks of treatment achieve a sustained virological response. The proportion of people who achieve a sustained virological response is shown for information purposes. This is taken from the RESPOND-2 (boceprevir) trial results, and for telaprevir this figure is taken from the REALIZE trial results.
 - 26 National Institute for Health and Clinical Excellence (2010) Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic



- hepatitis C. NICE technology appraisal guidance 200. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. Manufacturer's data: specific product considerations for peginterferon alfa 2a. Data takes into account viremia. It is assumed that the same drop-out rate as boceprevir triple therapy is applied as figures for drop-out are similar for both treatment groups (see table B23 in the manufacturer's submission).
- 27 The distribution of patients per fibrosis level of 90% F0-F3 and 10% F4 is based on Table B31 of the manufacturer's submission. This has been adjusted to reflect clinical opinion (Table B31 F0-3 95%; F4 5%). Please enter own estimates.
 - 28 Manufacturer submission 2011 - Cost effectiveness model calculated as the combined probabilities for black and non-black patients for the label arm for F0-F3 and F4. These parameters are labelled as pFAIL12_LB, pFAIL12_F4_LB respectively. The calculation is: $(19+9+5)/(268+37+23) = 10.06\%$. This is added to the percentage of people stopped at week 24 calculated as follows: Parameters are labelled as pFAIL24_LB, pFAIL24_F4_LB respectively. The calculation is: $(26+4+4)/(232+26+17) = 11.00\% = 21.06\%$. This is applied to average treatment weeks using the calculation in note 22 above respectively.
 - 29 Boceprevir:SPRINT-2 trial: Sustained virological response achieved for combined cohort (66.10%). Telaprevir: ADVANCE trial overall sustained virologic response rate in people who have not previously received treatment (75%) - people receiving 12 weeks of treatment with telaprevir
 - 30 Telaprevir: manufacturer's submission (2011) Tables 45 and 49 Summary of variables applied in the naïve economic model. Percentage of people stopping at >4 weeks <12 weeks 1.7% and 8.3% = 10% the average treatment weeks is based on table 49 manufacturers submission, adjusted to 10.6 weeks after consultation with manufacturer.
 - 31 Telaprevir: manufacturer's submission (2011) Discontinuation rates - people experiencing 'on treatment virologic failure during weeks 24 to 40. Advance trial results show 26% discontinued one or more drugs during the 48 week treatment period. The 9.8% proportion (treatment 24 - 40 weeks) when added to 6.9% (4 week treatment) and 8.3 % >4 <12 weeks treatment (see note 17) arrives at 25% and assumed as the estimate for people who stop treatment between weeks 24 and 40. The mean treatment duration for PEG/R therapy in the telaprevir/PR arm of the ADVANCE trial was 26.9 weeks (rounded to 27 weeks).' This is taken from the manufacturer's submission p140.
 - 32 Telaprevir: manufacturers' submission (2011) Percentage of people achieving extended rapid viral response]
 - 33 The remaining proportion of people after taking into account people who discontinue treatment or achieve eRVR are assumed to continue treatment to week 48]
 - 34 Average sustained virological response rate for people who haven't received treatment before and who have cirrhosis. This has been calculated from trial data as follows: ADVANCE trial 71%, ILLUMINATE trial 61% for people receiving 24 weeks' treatment and 92% for people receiving 48 weeks' treatment. The Average sustained virological response rate from these is 75%. Please enter your own estimates.

5.3 VALUTAZIONE COSTO-UTILITÀ DELL'INTRODUZIONE DEL BOCEPREVIR NEL CONTESTO DI CURA ITALIANO

Obiettivo

Scopo del presente studio è quello di realizzare una valutazione economica di tipo costo-utilità della terapia con Boceprevir per il trattamento dell'epatite cronica sostenuta da virus C dell'epatite, genotipo 1.

In particolare la valutazione è stata condotta comparando la triplice terapia (Boceprevir + Ribavirina + Interferone) con la duplice terapia (Ribavirina + Interferone) che ha rappresentato la terapia di scelta per questa tipologia di paziente prima dell'introduzione sul mercato del Boceprevir.

Metodi

La struttura del modello di costo-utilità è costituita da 16 stati di transizione (Figura 2).

Questi includono 5 stati di fibrosi, ognuno dei quali è stratificato per la SVR:

- F0 = no fibrosi
- F1 = fibrosi portale senza setti
- F2 = fibrosi portale con pochi setti
- F3 = Numerosi setti senza fibrosi
- F4 = cirrosi compensata

Oltre agli stati di fibrosi sono individuati uno stato di cirrosi scompensata, lo stato di epatocarcinoma, lo stato di trapianto di fegato, lo stato di morte fegato-correlata e lo stato di morte per tutte le altre cause.

È stato utilizzato un modello di Markov per stimare i costi e i QALY (Quality Adjusted Life Years) attesi associati con le strategie di trattamento dei clinical trial di fase 3 (SPRINT-2 e RESPOND-2). Tale modello simula la storia

naturale dell'epatite cronica da virus HCV per fare proiezioni dell'incidenza cumulativa delle malattie avanzate fegato-correlate (cirrosi scompensata, epatocarcinoma), e del trapianto di fegato. La struttura del modello si basa su altri modelli economici pubblicati sulla malattia da HCV [24-28].

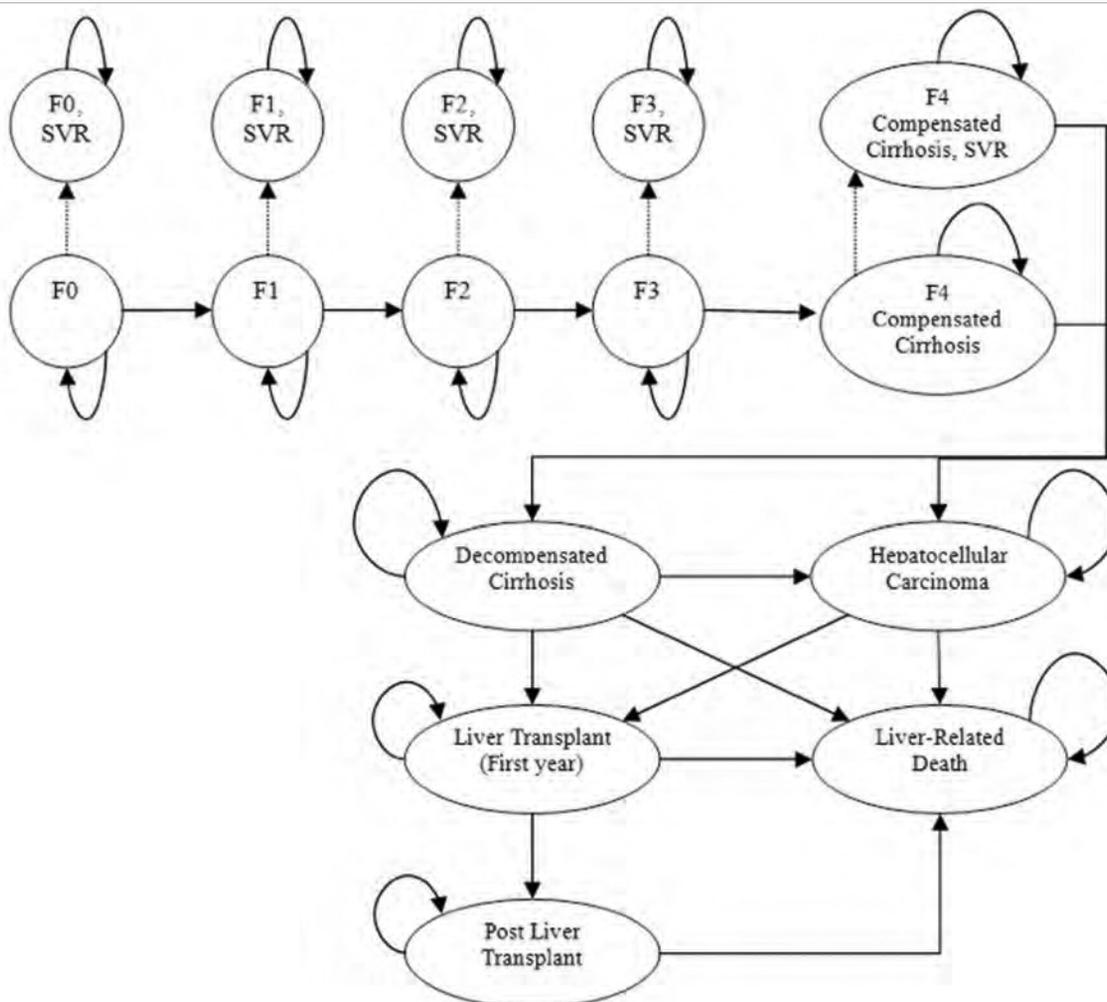
Assunzioni chiave del modello

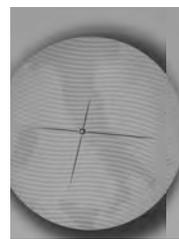
Sono state prese in considerazione nel modello le seguenti assunzioni:

1. I pazienti con HCV cronica non possono spontaneamente avere una clearance dell'HCV;
2. Non c'è progressione a stati di salute più severi durante la terapia o il follow-up per

FIGURA 2

DIAGRAMMA DI TRANSIZIONE DI STATO





- i pazienti che rispondono al trattamento;
3. Una SVR viene considerata una cura per i pazienti che erano in origine non cirrotici (da F0 a F3). Si assume che questi pazienti non siano a rischio di riattivazione dell'infezione da HCV di reinfezione. I pazienti cirrotici (F4) sono considerati avere un eccesso di rischio di sviluppo di cirrosi scompensata e di epatocarcinoma;
 4. La progressione a cirrosi scompensata avviene solo dallo stadio F4;
 5. Lo stato di cirrosi scompensata comprende diversi outcome (cioè ascite, emorragie esofagee, encefalopatie) che vengono considerate unitamente;
 6. La progressione ad epatocarcinoma si verifica solo in pazienti con cirrosi;
 7. Il trapianto di fegato viene eseguito solo per pazienti con cirrosi scompensata e con epatocarcinoma;
 8. I pazienti che ricevono un trapianto di fegato non vengono considerati a rischio di riattivazione e di progressione;
 9. Pazienti in stato F4 hanno lo stesso rischio di mortalità della popolazione generale;
 10. Gli effetti collaterali differiscono in funzione del trattamento;
 11. Non sono considerati futuri ri-trattamenti di pazienti in cui il trattamento non è efficace;
 12. Non vi sono benefici sul lungo termine del trattamento di pazienti che recidivano o non rispondono.

Il modello include due gruppi di strategie di trattamento, il primo basato sui risultati dei

clinical trial [29,30], il secondo basato sulla tipologia dei pazienti e sullo standard di cura specifico (SOC) di una nazione.

In particolare il secondo gruppo di strategie di trattamento differisce sulla base del fatto che il paziente sia stato o no precedentemente trattato e sullo score di fibrosi.

Input del modello

I parametri di costo (Tabella 11) sono stati derivati da uno studio condotto da Camma et al [5] e dai files di farmacoutilizzazione della Regione Lazio. Relativamente ai costi indiretti (Tabella 12), la stima è avvenuta sulla base dei dati pubblicati sul Libro Bianco AIFS del 2011[12].

Relativamente agli input clinici, le probabilità di transizione (Tabella 13) per la storia naturale della malattia sono state derivate dagli studi condotti da Thein H et al [31], Fattovich G et al [32], Planas R et al (2004)[33], Davis G et al [34], Thuluvath P et al [35], Lang K et al [36], Saab S et al [37], Cardoso AC et al [38], Wolfe R et al [39].

Per quanto attiene gli input delle utilità, sono stati considerati i valori mediani delle utilità tratti dal lavoro di Scalone et al. (40), che fa riferimento ad uno studio condotto in Italia su 1088 pazienti con malattie epatiche croniche (Tabella 14).

RISULTATI

In tabella 15 vengono riassunti i risultati della valutazione costo-utilità. Nei pazienti non

TABELLA 11

PARAMETRI DI COSTI DIRETTI			
PARAMETRI COSTO		RANGE	
COSTI DIRETTI (ANNO)	MEDIA	MIN	MAX
Epatite cronica	€ 220,37	€ 176,29	€ 264,44
Cirrosi compensata	€ 479,07	€ 383,24	€ 574,89
Cirrosi scompensata	€ 4.994,28	€ 3.995,76	€ 5.993,64
Carcinoma	€ 6.438,79	€ 5.159,56	€ 7.725,86
Trapianto (intervento)	€ 90.734	€ 72.586,88	€ 108.880,30
Trapianto (trattamento primo anno)	€ 5.923,46	€ 4.738,76	€ 7.108,15
TASSI DI SCONTO	MEDIA	MIN	MAX
Costi	3,00%	1,50%	5,00%
Efficacia	3,00%	1,50%	5,00%

TABELLA 12

PARAMETRI DI COSTI INDIRETTI			
PARAMETRI COSTO		RANGE	
COSTI DIRETTI PER FARMACI (STIMA PER SETTIMANA IN EX-LAB)	MEDIA	MIN	MAX
Costo medio ponderato dell'eritropoietina (settimana)	€ 147,00	€ 117,00	€ 159,00
Costo medio ponderato Peg-IFN alfa 2A (settimana)	€ 173,70	€ 154,60	€ 176,69
Costo medio ponderato Peg-IFN alfa 2B (settimana)	€ 151,34	€ 145,87	€ 176,72
% utilizzo Peg-IFN alfa 2A	77,12%	75,00%	80,00%
Costo della Ribavirina (settimana)	€ 10,50	€ 5,25	€ 12,25
Costo di Boceprevir (settimana)	€ 604,83	€ 582,31	€ 643,44
Costo del monitoraggio	€ 61,35	€ 58,00	€ 63,00

TABELLA 13

PROBABILITÀ DI TRANSIZIONE			
VARIAZIONE PROBABILITÀ TRANSIZIONE	CASO-BASE	MINIMO	MASSIMO
pFo_F1	0,12	0,10	0,13
pF1_F2	0,09	0,08	0,10
pF2_F3	0,12	0,11	0,11
pF3_F4	0,12	0,10	0,13
pF4_DC	0,04	0,02	0,08
pF4_HCC	0,01	0,01	0,04
pSVR_DC	0,01	0,00	0,04
pSVR_HCC	0,01	0,00	0,01
pDC_HCC	0,07	0,03	0,08
pDC_LT	0,02	0,01	0,06
pDC_DTH	0,14	0,07	0,19
pPDC_DTH	0,10	0,07	0,19
pHCC_LT	0,04	0,00	0,14
pHCC_DTH	0,43	0,33	0,86
pLT_DTH	0,17	0,06	0,42
pPLT_DTH	0,04	0,02	0,11

cirrotici (F0-F3) il trattamento con Boceprevir è risultato costo-efficace rispetto allo standard of care (SOC), con un ICER pari a € 10.198. Considerando invece i pazienti cirrotici (F4) l'introduzione del Boceprevir nel trattamento delle forme croniche di epatite da virus C comporta un ICER di € 4.509.

Nei pazienti non responders l'ICER sale a €11.625.

Complessivamente, l'analisi basata sulla tipologia di paziente mostra per Boceprevir un ICER pari a €8.622.

Se viene presa in considerazione la

prospettiva sociale (Tabella 16), il trattamento con Boceprevir è dominante.

ANALISI DI SENSIBILITÀ

Nelle figure da 3 a 5 vengono riportati i principali risultati dell'analisi di sensibilità ad una via, sintetizzati con grafici a tornado. Per il totale dei pazienti l'ICER è maggiormente influenzato dalla variazione delle utilità (minimo €4.802, massimo €17.175), mentre nel caso dei pazienti con cirrosi (F4, figura 4) e senza cirrosi (F0-F3, figura

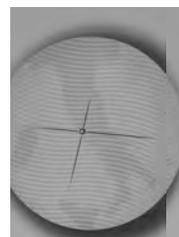


TABELLA 14

VALORI DI UTILITÀ UTILIZZATI (DA SCALONE ET AL. (40))		
HEALTH STATE QOL WEIGHTS		MEDIAN 3L
qF_0	0,85	0,848
qF_1	0,85	0,848
qF_2	0,85	0,848
qF_3	0,85	0,848
qF_4	0,80	0,796
qSVR_0	1,00	1,000
qSVR_1	1,00	1,000
qSVR_2	1,00	1,000
qSVR_3	1,00	1,000
qSVR_4	1,00	1,000
qDC	0,80	0,796
qPDC	0,80	0,796
qHCC	0,81	0,814
qPHCC	0,81	0,814
qLT	0,80	0,796
qPLT	0,80	0,796

TABELLA 15

RISULTATI DELLA VALUTAZIONE COSTO-UTILITÀ (PROSPETTIVA SSN)			
LABEL-BASED ANALYSIS			
<i>COST-EFFECTIVENESS RESULTS (PER PATIENT)</i>			
STRATEGY	COST	QALYS	ICER
F0-F3-SOC	13.977	16,06	
F0-F3-BOC-Label	28.810	17,52	10.198
F4-SOC	26.623	11,94	
F4-BOC-Label	43.344	15,65	4.509
NR-SOC	14.683	14,75	
NR-BOC-Label	30.723	16,13	11.625
LABEL-BASED ANALYSIS (OVERALL, F0-F4)			
<i>COST-EFFECTIVENESS RESULTS (PER PATIENT)</i>			
STRATEGY	COST	QALYS	ICER
F0-F4-SOC	15.630	15,52	
F0-F4-BOC-Label	30.709	17,27	8.622

5) l'ICER è fortemente influenzato rispettivamente dalla variazione di efficacia di Boceprevir (minimo €6.162, massimo €24.652) e dalla variazione delle utilità (minimo €6.399, massimo €23.964).

Le curve di accettabilità costo-efficacia

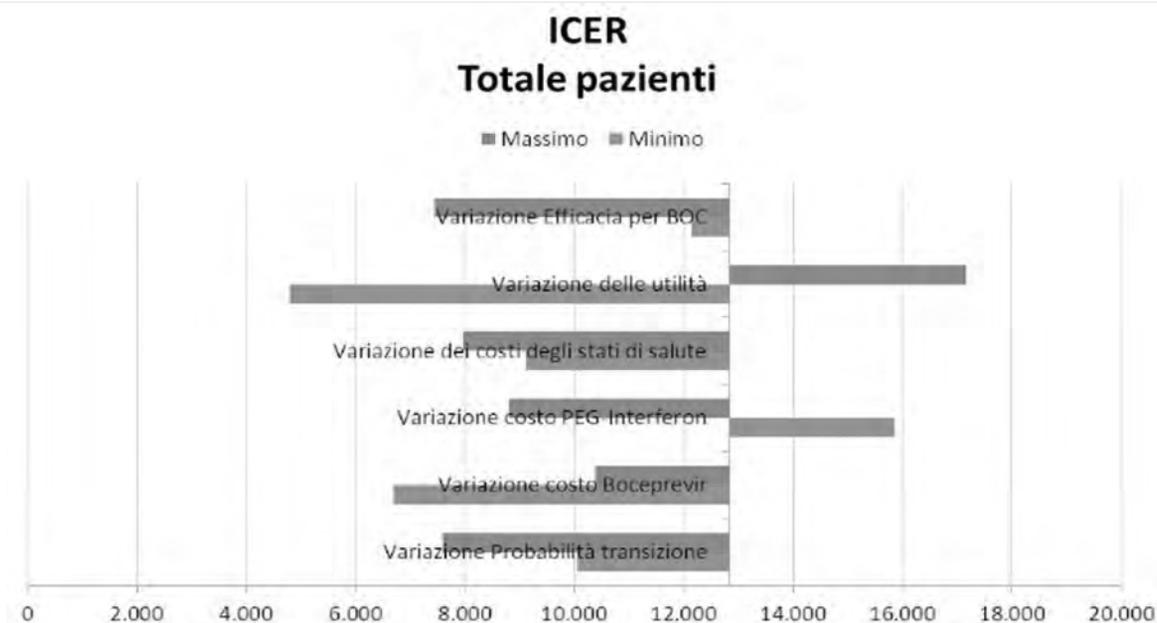
(figure da 6 a 8) mostrano una buona robustezza del modello in relazione alle differenti variazioni dei parametri incerti, fornendo una ottima stima della probabilità con cui l'ICER cade al di sotto della soglia di accettabilità di €25.000.

TABELLA 16

RISULTATI DELLA VALUTAZIONE COSTO-UTILITÀ (PROSPETTIVA SOCIALE)			
LABEL-BASED ANALYSIS			
COST-EFFECTIVENESS RESULTS (PER PATIENT)			
STRATEGY	COST	QALYS	ICER
Fo-F3-SOC	82.508	16,06	
Fo-F3-BOC-Label	64.732	17,52	-12.222
F4-SOC	73.398	11,94	
F4-BOC-Label	61.352	15,65	-3.248
NR-SOC	97.275	14,75	
NR-BOC-Label	86.269	16,13	-7.977
LABEL-BASED ANALYSIS (OVERALL, F0-F4)			
COST-EFFECTIVENESS RESULTS (PER PATIENT)			
STRATEGY	COST	QALYS	ICER
Fo-F4-SOC	81.318	15,52	
Fo-F4-BOC-Label	64.290	17,27	-9.736

FIGURA 3

ANALISI DI SENSIBILITÀ AD UNA VIA PER IL TOTALE DEI PAZIENTI



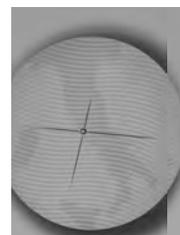


FIGURA 4

ANALISI DI SENSIBILITÀ AD UNA VIA PER I PAZIENTI CON CIRROSI COMPENSATA

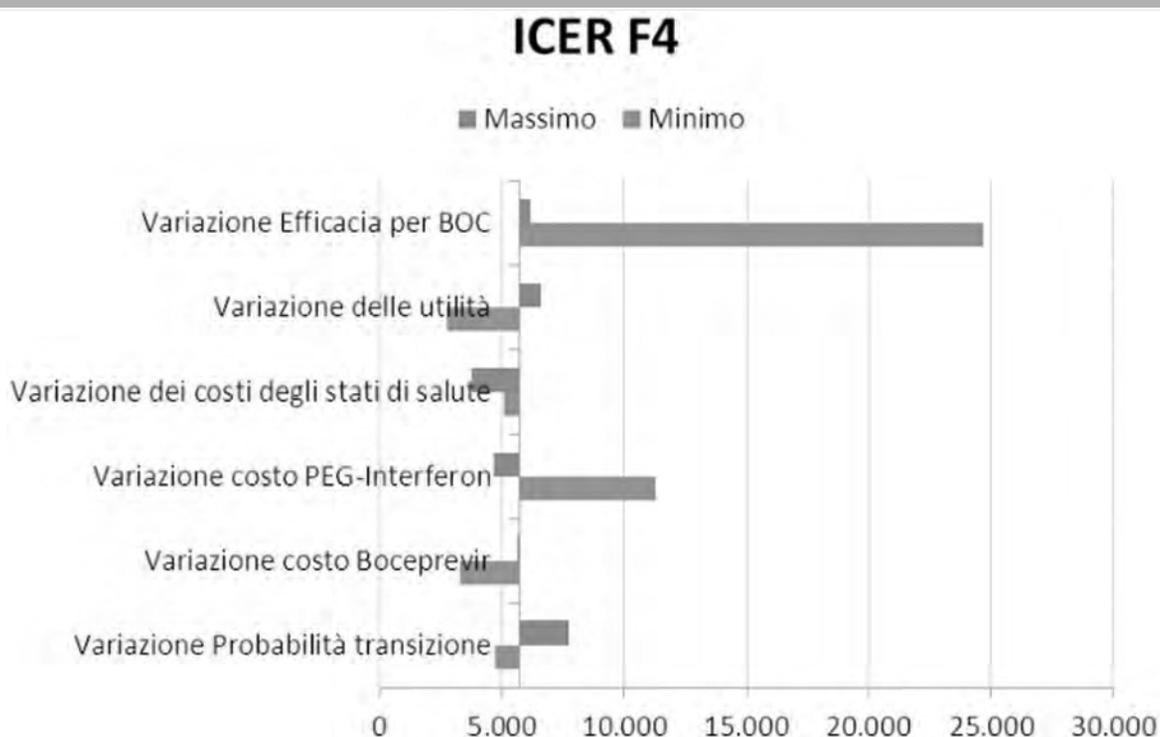


FIGURA 5

ANALISI DI SENSIBILITÀ AD UNA VIA PER I PAZIENTI SENZA CIRROSI COMPENSATA

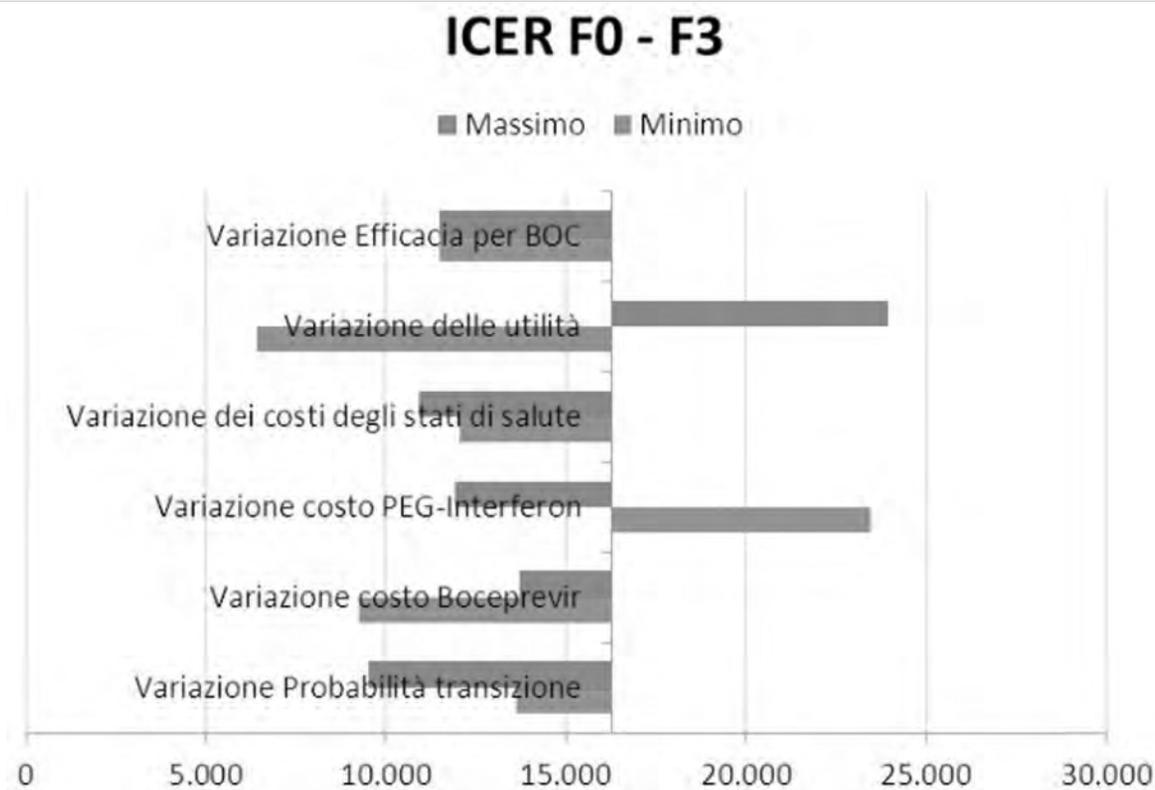


FIGURA 6

CURVE DI ACCETTABILITÀ COSTO-EFFICACIA PER TUTTI I PAZIENTI

CEAC: All-Label vs SOC

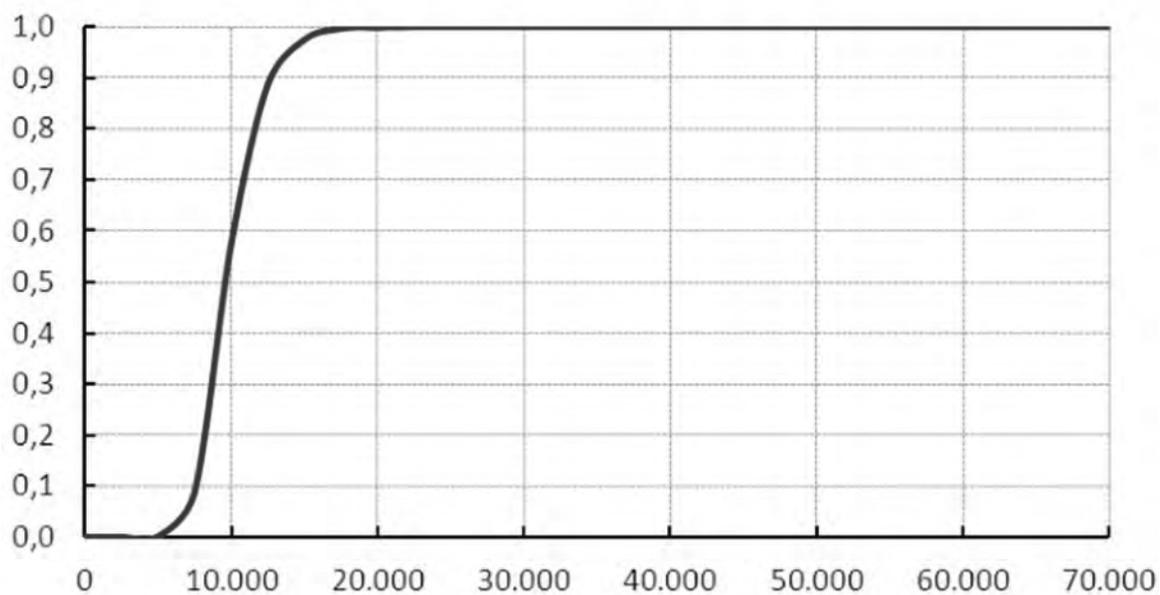
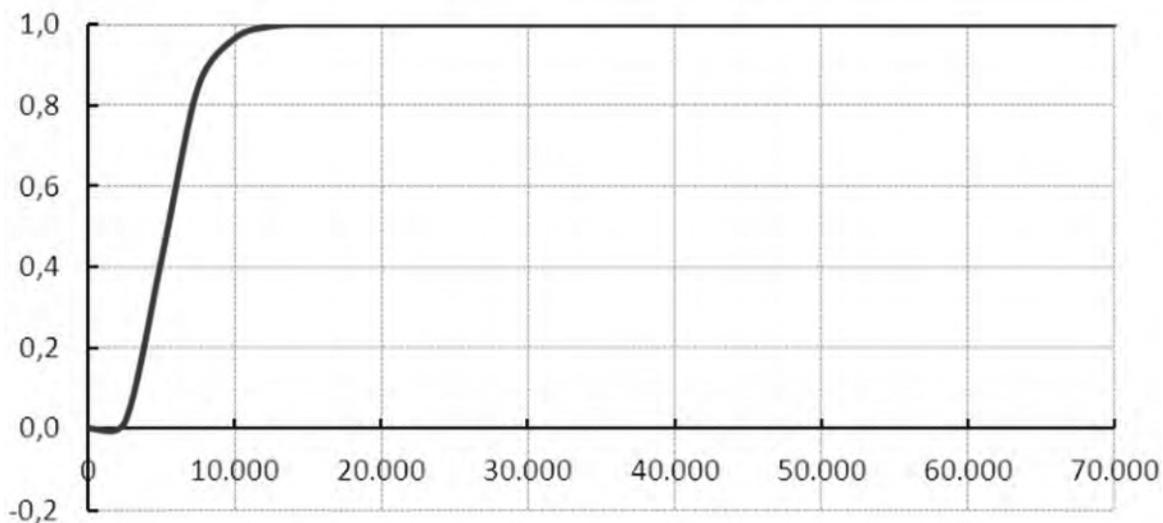


FIGURA 7

CURVE DI ACCETTABILITÀ COSTO-EFFICACIA PER I PAZIENTI CIRROTICI (F4)

CEAC: F4-Label vs SOC



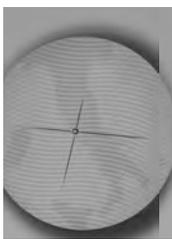
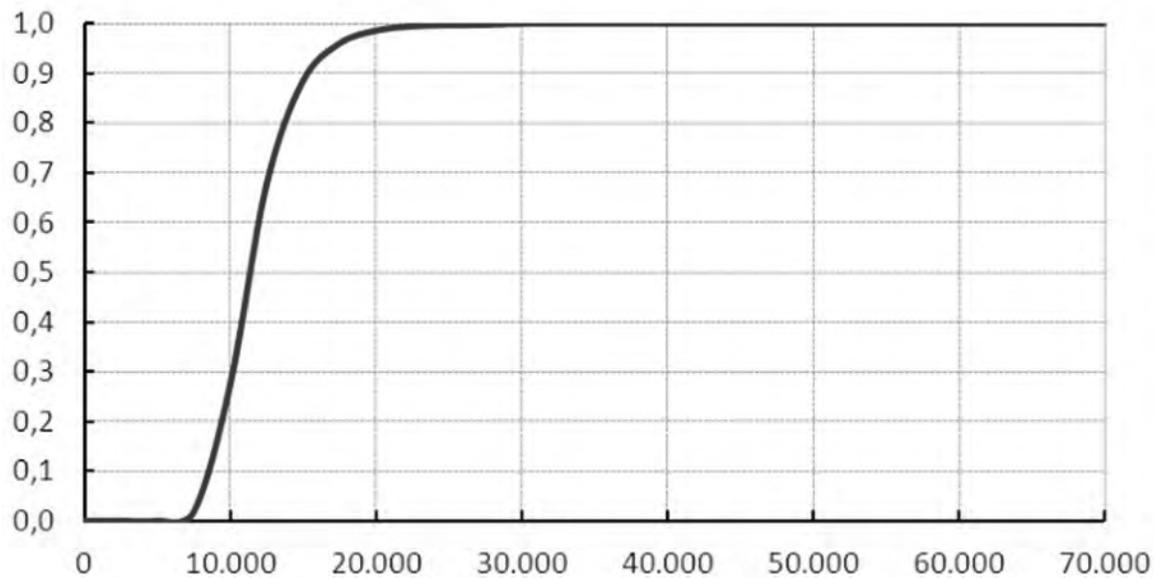


FIGURA 8

CURVE DI ACCETTABILITÀ COSTO-EFFICACIA PER I PAZIENTI NON CIRROTTICI (F0-F3)

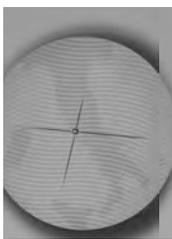
CEAC: F0-F3-Label vs SOC



Bibliografia

- [1] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Italian J Public Health* 2009.
- [2] <http://jabref.sourceforge.net/> (accessed 3 July 2013)
- [3] La Torre G, Nicolotti N, de Waure C, Ricciardi W. Development of a weighted scale to assess the quality of cost-effectiveness studies and an application to the economic evaluations of tetravalent HPV vaccine. *J Public Health* 2011; 19:103-111
- [4] Liu S, Cipriano LE, Holodniy M, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. New protease inhibitors for the treatment of chronic hepatitis C: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 2012;156(4):279-90;
- [5] Cammà C, Petta S, Enea M, Bruno R, Bronte F, Capursi V, Cicchetti A, Colombo GL, Di Marco V, Gasbarrini A, Craxi A; WEF Study Group. Cost-Effectiveness of Boceprevir or Telaprevir for Untreated Patients With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. *Hepatology*. 2012; 56(3):850-60
- [6] Ferrante, S.A., Chhatwal, J., Elbasha, E., Dasbach, E.J., El Khoury, A., Poordad, F. et al. (2011) Cost-effectiveness of boceprevir based regimens in previously untreated adult subjects with chronic hepatitis C genotype 1. 2nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases San Francisco 2011 Nov 6-9. *Hepatology* 54 (Suppl.): 795A.
- [7] Chhatwal, J., Ferrante, S.A., Dasbach, E.J., El Khoury, A., Brass, C.A., Burroughs, M. et al. Cost-effectiveness of boceprevir use in patients with chronic hepatitis C genotype-1 who failed prior treatment with peginterferon/ribavirin. (2011). 2nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases San Francisco 2011 Nov 6-9. *Hepatology* 54 (Suppl.): 801A
- [8] Fusco F, Scalone L, Ciampichini R, Fagioli S, Gardini I, Gaeta L, Del Prete A, Mantovani LG. Comparison of treatment and indirect costs between hepatitis, cirrhosis, liver transplantation and hepatic carcinoma: results of the COME Study. *ISPOR 2011. Value in Health* 2011; 14 (7): A394. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), 14TH Annual European Congress Research Abstracts 2011. Rome, February 24th - 25th.
- [9] Gellad ZF, Reed SD, Muir AJ. Economic evaluation

- of direct-acting antiviral therapy in chronic hepatitis C. *Antiviral therapy* 2012;17:1189-99.
- [10] Mele A, Tosti ME, Spada E, Mariano A, Bianco E and SEIEVA Collaborative Group. Epidemiology of acute viral hepatitis: twenty years of surveillance through SEIEVA in Italy and a review of the literature. 2006; v, 30 p., Rapporti ISTISAN 0s/12
- [11] European Centre for Disease Prevention and Control, Hepatitis B and C in EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. 2010; Stockolm, ECDC.
- [12] Associazione Italiana per lo Studio del Fegato. Libro Bianco AISF 2011. Proposta per un piano nazionale per il controllo delle malattie epatiche. Aprile, 2011.
- [13] EASL. Clinical Practice Guidelines. Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245-64.
- [14] Cenci M, Massi M, Alderisio M, De Soccio G, Recchia O. Prevalence of Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes and Increase of Type 4 in Central Italy: An Update, and Report of a New Method of HCV Genotyping. *Anticancer Research* 2007; 27: 1219-22.
- [15] Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008; 48:148-162.
- [16] Mariano A, Scalia Tomba G, Tosti M, Spada E, Mele A. Estimating the incidence, prevalence and clinical burden of hepatitis C over time in Italy. *Scand J Infect Dis* 2009; 41: 689-699
- [17] Mühlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczynski G, Zeuzem S, and Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health* 2009; 9:34
- [18] Istat. Censimento generale popolazione 2010 - Individui con 18 anni e più. (www.istat.it)
- [19] Mennini, FS. Impatto economico indotto dalle patologie HCV-correlate. *CARE REGIONI*, 2013; supp. 6: 10-12 .
- [20] Thorlund K, Druyts E, El Koury A, Mills E. Budget impact analysis of boceprevir and telaprevir for the treatment of hepatitis C genotype I infection. *Clinicoeconomics Outc Res* 2012; 4:349-359
- [21] Bronowicki JP, Davis M, Flamm S, et al. Sustained virological response (SVR) in prior peginterferon/ribavirin (PR) treatment failures after retreatment with boceprevir (Boc) + PR: PROVIDE study interim results. 47th International Liver Congress (EASL 2012). Barcelona, April 18-22., Abstract 11/204
- [22] Boceprevir - Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
- [23] Bruno S, Vierling JM, Esteban R, et al. Efficacy and safety of boceprevir plus peginterferon - ribavirin in patient with HCV G1 infection and advanced fibrosis/cirrhosis. *J of Hepatology* 2013; 58: 479-87.
- [24] Buti M, Medina M, Casado MA, Wong JB, Fosbrook L, Esteban R. A cost-effectiveness analysis of peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of naive patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Mar 1;17(5):687-94.
- [25] Salomon JA, Weinstein MC, Hammitt JK, Goldie SJ. Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. *JAMA.* 2003 Jul 9;290(2):228-37.
- [26] Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, Wasem J, Ravens-Sieberer U, Kurth BM, Manns MP, McHutchison JG, Wong JB; German Hepatitis C Model (GEHMO) Group; International Hepatitis Interventional Therapy (IHIT) Group. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut.* 2003 Mar;52(3):425-32.
- [27] Sullivan SD, Craxi A, Alberti A, Giuliani G, De Carli C, Wintfeld N, Patel KK, Green J. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2a plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin as initial therapy for treatment-naive chronic hepatitis C. *Pharmacoeconomics.* 2004;22(4):257-65.
- [28] Younossi ZM, Singer ME, McHutchison JG, Shermock KM. Cost effectiveness of interferon alpha2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1999 Nov;30(5):1318-24.
- [29] Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP; SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011 Mar 31;364(13):1195-206.
- [30] Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R; HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011 Mar 31;364(13):1207-17.
- [31] Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.* 2008 ;48(2):418-3
- [32] Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Effectiveness of interferon alfa on incidence of hepatocellular carcinoma and decompensation in cirrhosis type C. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol.* 1997 ;27(1):201-5.
- [33] Planas R, Ballesté B, Alvarez MA, et al. Natural



- history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol.* 2004 May;40(5):823-30.
- [34] Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, et al. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology* 2010;138(2):513-21.
- [35] Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, et al. Liver transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant.* 2010;10(4 Pt 2):1003-19.
- [36] Lang KA, Yan J, Draghia-Akli R, et al. Strong HCV NS3- and NS4A-specific cellular immune responses induced in mice and Rhesus macaques by a novel HCV genotype 1a/1b consensus DNA vaccine. *Vaccine.* 2008 Nov 18;26(49):6225-31
- [37] Saab S, Hunt DR, Stone MA, et al. Timing of hepatitis C antiviral therapy in patients with advanced liver disease: a decision analysis model. *Liver Transpl.* 2010;16(6):748-5.
- [38] Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol* 2010; 52(5):652-7.
- [39] Wolfe RA, Roys EC, Merion RM. Trends in organ donation and transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant.* 2010 Apr;10(4 Pt 2):961-72.
- [40] Scalone L, Ciampichini R, Faggioli S, Gardini I, Fusco F, Gaeta L, Del Prete A, Cesana G, Mantovani LG. Comparing the performance of the standard EQ-5D 3L with the new version EQ-5D 5L in patients with chronic hepatic diseases. *Qual Life Res.* 2012 Nov 29.



Valutazione degli aspetti di programmazione e organizzazione sanitaria implicati nell'introduzione di boceprevir per il trattamento delle epatiti croniche da HCV, ivi compresi i percorsi assistenziali

Paolo Villari*, Luca Miele**, Marco Biolato***, Paolo Ursillo*, Vittoria Colamesta*, Giuseppe La Torre*

* Sezione di Igiene, Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Italia.

** Istituto di Medicina Interna. Università Cattolica del S. Cuore. Roma e UOC Medicina Interna, Gastroenterologia ed Epatologia, Complesso Integrato Columbus, Università Cattolica del S. Cuore. Roma

*** Istituto di Medicina Interna. Università Cattolica del S. Cuore. Roma

INTRODUZIONE

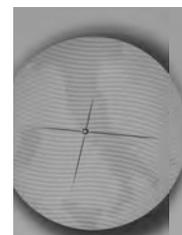
L'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) è un problema sanitario rilevante sia sul piano mondiale che su quello nazionale. Le stime più recenti indicano che il numero di portatori cronici dell'infezione si attesta nel mondo tra i 150 e i 210 milioni ed è intorno al milione e mezzo in Italia (3% della popolazione). Nel Lazio la prevalenza stimata è del 4% circa, maggiore di quella media del territorio nazionale. Su questa base, possiamo valutare in circa 230.000 i residenti nel Lazio affetti da epatite C, numero che dà a questa patologia il non invidiabile primato di prima infezione cronica in questa Regione. Nella Regione Lazio, così come nell'intera Nazione, l'infezione da HCV è la prima causa di cirrosi e di epatocarcinoma, la prima causa di morte per malattia di fegato e la prima indicazione al trapianto di fegato. Nelle persone con infezione cronica da HCV, l'elevato rischio di evoluzione verso la cirrosi epatica e di insorgenza di epatocarcinoma rende utile un programma di screening e sorveglianza volto ad individuare coloro che potrebbero beneficiare della terapia antivirale. Gli studi di farmaco-economia, che tengono conto della terapia attualmente disponibile per

l'infezione da HCV, hanno dimostrato che il trattamento dei pazienti anche con stadi iniziali di fibrosi è vantaggioso in termini di rapporto costo/beneficio rispetto al trattamento delle complicanze della cirrosi (insufficienza epatica, epatocarcinoma). Ciò avvalorava l'utilità di un programma di "case finding" indirizzato a soggetti eleggibili per il trattamento antivirale con l'obiettivo di attuare una prevenzione della progressione di malattia [1].

PERCORSO DIAGNOSTICO

Lo screening per la presenza dell'infezione da HCV nelle persone a rischio si effettua di norma con il dosaggio degli anticorpi anti-HCV. Sono da considerarsi a rischio le seguenti categorie di persone [2,3]:

- persone che fanno o hanno fatto uso in passato di droghe (iniettabili o intranasali);
- persone con infezione da *Human Immunodeficiency Virus* (HIV);
- persone affette da emofilia che hanno ricevuto emoderivati prima del 1987;
- persone che sono o sono state sottoposte a emodialisi;



- persone con inspiegabili livelli elevati della alanina-aminotransferasi e/o aspartato-aminotransferasi (ALT/AST);
- persone che hanno ricevuto una trasfusione o un trapianto d'organo prima del 1992;
- partner sessuali di persone HCV-positivo;
- persone con comportamenti sessuali a rischio;
- familiari conviventi di persone HCV-positivo;
- personale sanitario dopo puntura accidentale o contatto mucoso con sangue HCV positivo o con sierologia non nota e non identificabile.

Per la diagnosi d'infezione cronica da HCV la positività degli anticorpi anti-HCV deve essere confermata dalla presenza del HCV-RNA nel siero. Il test raccomandato è la *real time-polimerase chain reaction* (PCR), che attualmente ha un range di rilevazione 10-10.000.000 UI/ml. Nelle persone immunocompromesse (e.g. infetti con HIV, pazienti con insufficienza renale cronica in emodialisi, persone in terapia immunosoppressiva) la ricerca degli anticorpi anti-HCV può dare un risultato falsamente negativo. In queste persone può essere opportuno ricorrere in prima battuta alla ricerca dell'HCV-RNA nel siero.

La diagnosi differenziale tra infezione acuta e cronica da HCV è basata sul contesto clinico nel quale i due test vengono effettuati. Le persone accidentalmente esposte al sangue di una persona HCV-positiva tramite puntura di un ago contaminato o contatto mucoso dovrebbero essere testati per HCV-RNA entro 4 settimane, ed in caso di negatività dello stesso dovrebbero eseguire un dosaggio degli anticorpi anti-HCV e delle ALT dopo 12 e 24 settimane al fine di escludere la trasmissione dell'infezione [2].

GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE CRONICA DA HCV

In ogni soggetto HCV-RNA positivo dovrebbe essere raccolta una precisa ed ampia anamnesi ed essere effettuato un accurato esame obiettivo. In particolare nell'anamnesi occorre valutare il fattore di rischio per l'infezione da HCV e la presunta epoca del contagio, i fattori di rischio per eventuali co-infezioni, quantificare l'assunzione attuale e pregressa di

alcol, approfondire l'anamnesi familiare con particolare riguardo all'infezione da HCV, alle epatopatie in genere ed alle neoplasie del fegato, raccogliere informazioni più dettagliate possibile riguardo precedenti accertamenti strumentati sul fegato (in particolare biopsie epatiche) e precedenti trattamenti antivirali (tipo di farmaco o combinazione di farmaci, dosaggi, durata, risposta virologica, effetti collaterali), ricercare segni e sintomi di manifestazioni extraepatiche dell'infezione da HCV (crioglobulinemia, lichen planus, porfiria cutanea tarda, scialoadenite linfocitica, glomerulonefrite membranosa, linfoma non-Hodgkin).

E' inoltre importante, a motivo dei possibili effetti collaterali della terapia con interferone e ribavirina, l'attenta ricerca e la valutazione clinica di eventuali comorbidità (cardiache, respiratorie, neurologiche, ematologiche, immunologiche) [4].

In ogni soggetto HCV-RNA-positivo dovrebbero essere valutati [2]:

- gli indici di funzionalità epatica, al fine di valutare la presenza di segni laboratoristici di malattia epatica: AST, ALT, fosfatasi alcalina (FA), gamma-glutamyl-transferasi (GGT), bilirubina totale e diretta, proteine totali, elettroforesi proteica, emocromo completo, tempo di protrombina (PT), *International Normalized Ratio* (INR);
- il dosaggio quantitativo dell'HCV-RNA, se non già acquisito;
- l'identificazione del genotipo dell'HCV (per il genotipo 1 è raccomandata la differenziazione tra il genotipo 1a e 1b);
- marcatori sierologici per escludere coinfezioni con virus dell'epatite B (HBV) e HIV (HBsAg, anticorpi anti-HBc, anticorpi anti-HIV);
- la ricerca delle crioglobuline;
- la valutazione della funzione renale mediante la stima della creatinina clearance e l'esame chimico-fisico delle urine;
- l'ecografia epatica come screening per la presenza di segni di epatopatia cronica, di ipertensione portale e di lesioni focali epatiche.

In previsione di un eventuale trattamento antivirale vanno inoltre valutati:

- il dosaggio degli ormoni tiroidei (TSH, FT3, FT4);
- la ricerca degli anticorpi anti-tireoperossidasi e anti-tireoglobulina;

- la ricerca di auto-anticorpi: anti-nucleo, anti-DNA, anti-muscolo liscio, anti-liver-kidney microsome (LKM), anti-mitocondrio, anti-transglutaminasi.

Dopo l'identificazione della persona con infezione da HCV, il dosaggio degli anticorpi anti-HCV dovrebbe essere effettuato anche nei familiari e nei conviventi.

Non vi sono attualmente vaccini disponibili per la prevenzione dell'infezione da HCV, perciò la trasmissione dell'infezione può essere evitata solo attraverso l'educazione del paziente e la stretta aderenza agli standard igienici [2]. Al paziente HCV-positivo dovrebbero essere fornite le seguenti raccomandazioni:

- l'infezione da HCV non si trasmette attraverso abbracci, baci, condivisione di piatti e posate;
- non devono essere condivisi con altre persone strumenti per l'igiene personale potenzialmente contaminabili con sangue, quali rasoi, forbici, spazzolini da denti, aghi;
- ogni ferita deve essere medicata tempestivamente allo scopo di evitare il contatto del proprio sangue con altre persone;
- il rischio di trasmissione sessuale per coppie eterosessuali monogame è basso; pertanto, in tale contesto, non è necessario l'utilizzo di mezzi contraccettivi di barriera;
- le persone HCV-positive non devono donare sangue, organi o seme;
- le persone che fanno uso di droghe, oltre ad essere incentivate ad evitarne l'uso, dovrebbero essere istruite a non riutilizzare o condividere siringhe, aghi, cotone ed altri strumenti e a disinfettare il sito di iniezione con alcool, smaltendo tutto il materiale in contenitori rigidi per rifiuti sanitari;
- in base alle evidenze disponibili, non vi è indicazione al parto cesareo per prevenire la trasmissione verticale dell'infezione; i figli da madri HCV-positive vanno testati ad un mese dal parto mediante ricerca dell'HCV-RNA; l'allattamento al seno è permesso a meno a che la madre non sia anche HIV-positiva o tossicodipendente;
- i pazienti HCV-positivi dovrebbero essere vaccinati contro il virus dell'epatite A (HAV) e HBV.

MODALITÀ DI ACCESSO ALLE PRESTAZIONI

In caso di positività degli anticorpi anti-HCV, si possono distinguere differenti percorsi:

- se il paziente è ricoverato, dovrebbe essere richiesta la consulenza di un medico esperto nella gestione dei pazienti con infezione da HCV, referente all'interno della struttura ospedaliera;
- se il paziente è in dimissione o in visita ambulatoriale dovrebbe essere programmata una visita medica specialistica presso gli Ambulatori di Malattie del Fegato, Gastroenterologia, o Malattie Infettive.

Successivamente si possono distinguere varie tipologie di prestazioni erogate a seconda delle necessità cliniche.

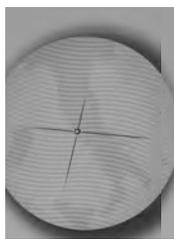
VISITA AMBULATORIALE SPECIALISTICA

La prima visita ambulatoriale specialistica si effettua, previa prenotazione, direttamente presso gli Ambulatori di Malattie del Fegato, Gastroenterologia o Malattie Infettive con richiesta del Medico di Medicina Generale (MMG). Sarebbe auspicabile che il paziente portasse in visione i seguenti esami di laboratorio: AST, ALT, FA, GGT, bilirubina totale e diretta, proteine totali, elettroforesi proteica, emocromo completo, INR.

Nel corso della prima visita lo specialista ospedaliero può confermare la diagnosi o in alternativa richiedere esami di laboratorio di conferma o integrazione.

Lo specialista, inoltre, confermata la diagnosi, redige il certificato di patologia per il riconoscimento dell'esenzione (codice 016: epatite cronica (attiva) e/o codice 008: cirrosi epatica, cirrosi biliare). Tale certificato deve essere presentato ai distretti abilitati che rilasciano l'attestato di esenzione per patologia. L'attestato di esenzione deve essere conservato ed esibito in futuro in occasione di prenotazione delle prestazioni per cui è riconosciuto il diritto all'esenzione. Il Decreto del 23 novembre 2012 del Ministero della Salute decreta una durata minima dell'attestato di esenzione di 5 anni per il codice 016 ed illimitata per il codice 008.

Nel corso della visita vengono programmati appuntamenti per screening



iniziale delle complicanze graduati a seconda del sospetto clinico di severità dell'epatopatia (ecografia addome superiore, alfafetoproteina, esofagogastroduodenoscopia).

In tale sede viene inoltre deciso se richiedere la caratterizzazione del polimorfismo dell'Interleuchina 28B, fattore predittivo di risposta all'interferone, e se programmare la biopsia epatica allo scopo di valutare l'entità della fibrosi epatica, l'attività necro-infiammatoria e la presenza di eventuali cofattori di danno epatico (steatosi, emosiderosi, segni di epatopatia autoimmune o da farmaci). In caso venga deciso il ricorso alla biopsia epatica, viene richiesto il ricovero in regime di Day Hospital o di degenza ordinaria per eseguire la procedura.

Qualora non si ritenga di avere gli elementi necessari per prendere un'immediata decisione terapeutica o indirizzare il paziente a biopsia epatica può essere predisposto un programma di follow up oppure il paziente può essere indirizzato ad approfondimenti diagnostici non invasivi per la stadiazione della fibrosi (valutazione dei marcatori sierologici o esecuzione di elastosonografia).

Effettuati tali esami, viene fatta una valutazione complessiva con relazione clinica definitiva che viene inviata al MMG. Da questa valutazione iniziale esita un inquadramento preliminare di severità di patologia e presenza o meno di complicanze, che permette di mantenere la persona in gestione diretta da parte del centro specialistico (presa in carico temporanea) oppure di inviarla al medico curante per la gestione ordinaria. In questo caso si possono programmare controlli periodici per la rivalutazione del quadro clinico. La data del controllo può essere anticipata a giudizio del MMG in caso di sopravvenute esigenze e/o di peggioramento del quadro clinico. A giudizio del MMG l'accesso può avvenire con richiesta di visita prioritaria o urgente.

CONTROLLI PROGRAMMATI

I controlli ambulatoriali vengono effettuati alla cadenza prevista dal programma di follow-up oppure secondo gli intervalli programmati ed indicati dal Centro Specialistico al MMG per persone con infezione da HCV in trattamento o non in trattamento.

Si effettua previa prenotazione programmata direttamente presso il Centro di riferimento al momento della prima visita o dei controlli

successivi, secondo il calendario indicato dallo specialista ospedaliero.

Sono richiesti gli esami di laboratorio che di volta in volta lo specialista avrà ritenuto necessari a seconda del tipo di controllo. Gli esami, a norma delle disposizioni vigenti in materia, sono prescritti direttamente dallo specialista su ricettario S.S.R.

VISITE NON PROGRAMMATE

Il MMG può inviare la persona con infezione da HCV al Centro Specialistico in caso di:

- riscontro di variazioni inattese dei parametri bio-umoral o del quadro clinico del paziente;
- complicanze a carico di altri organi o apparati correlate con l'epatopatia.

Il Centro Specialistico effettua la valutazione clinica e, in relazione alle esigenze cliniche (anche su proposta del MMG):

- procede ad effettuare accertamenti specialistici;
- attiva trattamenti terapeutici;
- concorda con il MMG un eventuale piano clinico-terapeutico-assistenziale personalizzato.

Si effettua con accesso diretto al Servizio su richiesta del MMG. Devono essere esibiti i seguenti esami di laboratorio: AST, ALT, FA, GGT, bilirubina totale e diretta, emocromo completo ed eventuali altri esami che il MMG abbia riscontrato alterati e per i quali richiede la visita specialistica urgente.

RICHIESTA DI VALUTAZIONE DA PARTE DI ALTRI SPECIALISTI

Nel caso altri specialisti richiedano una valutazione in pazienti con riscontro di positività agli anticorpi anti-HCV, l'accesso agli ambulatori avverrà con le medesime modalità previste per le richieste dei MMG.

RICOVERO IN OSPEDALE

Oltre alla gestione ambulatoriale, lo specialista può decidere un ricovero in regime di degenza ordinaria o in Day-Hospital in base alle condizioni del paziente (ad es. complicazioni, eventi intercorrenti, patologie

correlate/non correlate con la malattia da HCV).

Alla fine della degenza lo specialista redigerà una relazione di dimissione indirizzata al MMG, indicando i principali riscontri, le scelte terapeutiche temporanee o definitive effettuate.

RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

Il Medico del MMG è una figura essenziale nel percorso che si svolge dalla identificazione di un paziente, alla definizione della terapia e alla corretta somministrazione della stessa. Nei pazienti con infezione da HCV il trattamento è complesso e di lunga durata. La stretta collaborazione tra lo specialista e il MMG sia un presupposto indispensabile per garantire assistenza e aderenza alla cura.

Questa collaborazione riguarda, in particolare:

- a. l'informazione del paziente;
- b. l'identificazione di soggetti con infezione e, tra questi, dei pazienti da avviare allo specialista;
- c. l'integrazione con la rete ospedaliera nel monitoraggio della malattia, nell'aderenza del paziente al trattamento antivirale, nella gestione degli eventi avversi e nella valutazione di eventuali comorbidità.

PRESCRIZIONE DELLA TERAPIA ANTIVIRALE

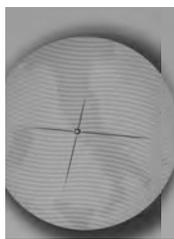
Nel caso in cui dalla valutazione preliminare sia emersa l'indicazione al trattamento antivirale e siano state escluse patologie concomitanti che possano controindicare l'assunzione di interferone peghilato o di ribavirina, il medico specialista (Internista, Infettivologo o Gastroenterologo) propone al paziente di iniziare il trattamento antivirale, illustrando le motivazioni alla base del tentativo di eradicazione del virus, le probabilità di raggiungere una risposta virologica sostenuta (SVR) nel suo caso specifico, lo schema generale del percorso terapeutico, i più frequenti effetti collaterali a cui verrà esposto e la necessità di astenersi da rapporti sessuali con finalità procreativa durante tutto il trattamento e per i sei mesi successivi, in maniera tale che il paziente possa rendersi conto dell'impatto che

il trattamento avrà sulla sua vita lavorativa, personale e familiare. Tale colloquio ha valore di consenso informato e va registrato in cartella e controfirmato dal paziente [2].

La prescrizione dell'interferone peghilato richiede un piano terapeutico specifico con validità annuale, redatto dallo specialista, ed un'impegnativa regionale, di competenza del MMG, con i quali il paziente può recarsi in una farmacia territoriale a sua scelta per ordinare e ritirare il farmaco, che viene dispensato dal farmacista in modalità conto terzi. Il paziente viene informato dallo specialista farmacista sulle modalità di conservazione del farmaco (refrigerato a 4°C) e sulla modalità di somministrazione (iniezione sottocutanea settimanale), guidandolo nella scelta del giorno della settimana più adatto per praticare l'iniezione. Sono disponibili sul mercato due tipi di interferone peghilato alfa-2a (al dosaggio di 180 mcg) e alfa-2b (al dosaggio di 1,5 mcg/kg) [5].

La prescrizione della ribavirina richiede un piano terapeutico regionale con validità trimestrale, redatto dallo specialista, con il quale il paziente si reca presso la farmacia ospedaliera del distretto sanitario della ASL di competenza per ritirare di volta in volta il quantitativo previsto. La ribavirina è assunta per via orale giornalmente con frazionamento ogni 12 ore ad un dosaggio dipendente dal genotipo virale. Pazienti infetti con genotipi 1,4,5,6 dovrebbero ricevere un dosaggio di ribavirina in base al peso corporeo (15 mg/kg/d). Pazienti infetti con genotipi 2 e 3 possono essere trattati con una dose fissa di 800 mg/d, ad eccezione di coloro che presentano predittori sfavorevoli di risposta (Body Mass Index >25, insulino-resistenza, sindrome metabolica, fibrosi severa o cirrosi, età avanzata) che dovrebbero ricevere un dosaggio di ribavirina in base al peso, in maniera simile al genotipo 1 [6,7].

Per quanto riguarda la durata del trattamento, gli schemi di terapia che prevedevano una durata fissa di 48 settimane nei genotipi 1,4,5,6 e di 24 settimane nei genotipi 2 e 3, sono stati recentemente sostituiti da schemi la cui durata è basata sulla risposta virologica rapida (RVR) e precoce (EVR). La terapia guidata dalla risposta (*Response-guided therapy*) permette di minimizzare il sovratattamento dei pazienti "facili", intensificare il trattamento nei pazienti "difficili" ma *responder* ed interrompere precocemente il trattamento nel paziente *non responder* [2].



MONITORAGGIO IN CORSO DELLA TERAPIA ANTIVIRALE

La risposta virologica dovrebbe essere valutata dopo 4 e 12 settimane dall'inizio della terapia, successivamente, ogni 12 settimane fino al termine del trattamento e 24 settimane dopo la fine del trattamento. La risposta virologica dovrebbe essere valutata mediante il dosaggio del HCV-RNA con real time PCR, idealmente nello stesso laboratorio con metodica con sensibilità almeno <50 UI/l. Vengono monitorizzate anche le ALT, che generalmente normalizzano entro poche settimane dalla negativizzazione della viremia. La cadenza delle visite durante il trattamento varia secondo le condizioni cliniche del paziente, in particolare in riferimento all'eventuale comparsa di effetti collaterali. La valutazione degli effetti tossici e della compliance del paziente al trattamento viene effettuata alla 2° e alla 4° settimana e successivamente ogni 4-8 settimane. Per tale motivo è importante che la terapia sia effettuata in accordo con il MMG. Inoltre, dovrebbe essere reso disponibile ai pazienti un riferimento medico e un contatto telefonico o e-mail del centro specialistico per eventuali comunicazioni urgenti. Ad ogni visita, i pazienti dovrebbero essere valutati per la presenza di effetti collaterali, come astenia severa, depressione, irritabilità, sonnolenza, reazioni cutanee e dispnea. L'emocromo va periodicamente rivalutato con una cadenza variabile a seconda del grado di tossicità presentato dal paziente (da settimanale a bimensile); in base all'andamento dell'esame emocromocitometrico, lo specialista può decidere variazioni di dosaggio dei farmaci, oppure l'introduzione dei fattori di crescita. Nello specifico, il dosaggio di interferone peghilato dovrebbe essere ridotto se la conta assoluta dei neutrofili scende al di sotto di $750/\text{mm}^3$ o la conta piastrinica al di sotto di $50,000/\text{mm}^3$, ed interrotto se i neutrofili scendono al di sotto di $500/\text{mm}^3$ o le piastrine sotto $25,000/\text{mm}^3$ o se si sviluppa una severa depressione midollare non gestibile con terapia farmacologica. Se l'emoglobina scende sotto 10 g/dl, la dose di ribavirina dovrebbe essere ridotta di 200 mg a settimana fino alla risalita della concentrazione di emoglobina o al raggiungimento della dose minima efficace di 600 mg/die. La ribavirina dovrebbe essere interrotta se l'emoglobina si riduce sotto il valore di 8.5 g/dl [2].

Il tempestivo inizio di un trattamento con eritropoietina o analoghi può evitare la riduzione del dosaggio della ribavirina, che potrebbe influire sull'efficacia della terapia antivirale [8].

Con una periodicità trimestrale vanno inoltre rivalutati: FA, GGT, bilirubina totale e diretta, proteine totali, elettroforesi proteica, glicemia, colesterolo, creatinina, esame chimico-fisico delle urine, la funzionalità tiroidea e gli autoanticorpi. La prescrizione degli esami di controllo è competenza del medico specialista. Molti degli effetti collaterali possono essere gestiti con una specifica terapia di supporto (paracetamolo per la febbre ed i dolori osteoarticolari, epoetina per l'anemia, fattori di crescita per la neutropenia, inibitori della ricaptazione della serotonina per la depressione, alprazolam/oxazepam per l'irritabilità, zolpidem per l'insonnia, antistaminici per il prurito, cortisonici per le eruzioni cutanee, antagonisti dei recettori 5-HT₃ per il vomito, megestrolo per l'anoressia), mentre per altri l'unica misura efficace è la riduzione del dosaggio dell'interferone peghilato (trombocitopenia, alopecia) o della ribavirina (tosse). Il trattamento dovrebbe essere immediatamente interrotto in caso di grave flare epatitico (ALT >10 volte la norma) o sepsi [2].

GESTIONE DEI PAZIENTI IN FOLLOW-UP

I pazienti che non hanno intrapreso un trattamento antivirale oppure che hanno fallito l'eradicazione del virus dovrebbero essere rivalutati dal punto di vista clinico, laboratoristico ed ecografico per monitorizzare l'evoluzione della loro epatopatia ad intervalli di 6-12 mesi, a seconda della gravità dell'epatopatia e dalla presenza di cofattori di danno epatico. In caso di cirrosi, i pazienti vanno anche rivalutati clinicamente ed ecograficamente ogni sei mesi per il rischio di HCC ed endoscopicamente ogni 1-3 anni per il rischio di varici esofagee [2].

I pazienti che hanno raggiunto una SVR dovrebbero essere ricontrollati a 48 e 96 settimane dalla fine della cura con ALT, HCV-RNA (per il raro rischio di un relapse tardivo) e funzionalità tiroidea (per il rischio di un ipotiroidismo tardivo); se l'HCV-RNA rimane negativo, il follow-up ambulatoriale può essere interrotto, avvisando il paziente che l'immunità acquisita con la terapia non è protettiva verso una nuova infezione. Se il paziente con

SVR è cirrotico, è comunque raccomandato un follow-up ecografico semestrale a lungo termine per il rischio residuo di HCC ed endoscopico ogni 1-3 anni per il rischio di sviluppare varici esofagee [2].

I CENTRI PRESCRITTORI DI BOCEPREVIR

L'introduzione di boceprevir nella terapia antivirale per l'epatite cronica C genotipo 1, in associazione ad interferone peghilato e ribavirina, ha comportato la messa a punto di un modello di gestione della terapia più complesso della duplice terapia, in virtù della selezione dei pazienti per il trattamento, della nuova schedula con proprie *stopping rules*, della gestione degli effetti collaterali e delle modalità di dispensazione del terzo farmaco. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), come previsto dalla legge sul federalismo, ha demandato, con la nota del 4 dicembre 2012, alle singole Regioni l'identificazione dei centri in grado di prescrivere e di seguire i pazienti con la triplice terapia.

A questo scopo, l'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) ha emesso delle linee di indirizzo per la selezione dei centri [9], che si possono così riassumere:

- comprovata esperienza nella gestione dei pazienti con duplice terapia (almeno 15/20 pazienti all'anno) o precedente esperienza di studi clinici con inibitori delle proteasi;
- disponibilità di poter eseguire la biopsia epatica o l'elastometria per la stadiazione della fibrosi;
- disponibilità di poter eseguire il dosaggio quantitativo del HCV-RNA (con limite di detezione ≤ 15 UI/ml e limite di quantificazione ≤ 25 UI/ml) con refertazione entro tre giorni lavorativi;
- disponibilità dell'equipe medica a prendere in carico le problematiche cliniche presentate dal paziente e a prendere visione degli esami di laboratorio eseguiti sotto terapia entro 24-48 ore;
- disponibilità di consulenti specialisti e di strutture di Day Hospital o reparti di degenza per la gestione degli effetti collaterali (es. emotrasfusione per anemia severa).

L'AISF inoltre, nell'identificare le linee

di indirizzo per i centri prescrittori, ha anche considerato un attento monitoraggio dei risultati del centro attraverso una verifica annuale dei risultati ottenuti sui pazienti trattati [9], in particolare:

- numero totale di pazienti trattati;
- numero di pazienti con SVR, stratificati in base ai principali fattori predittivi di risposta;
- numero di pazienti che abbandonano anticipatamente il trattamento (drop-out) e descrizione delle cause;
- numero di pazienti con effetti collaterali severi.

Anche sulla base delle raccomandazioni dell'AISF, le Regioni italiane hanno provveduto o stanno provvedendo in questi mesi all'identificazione dei centri prescrittori. La Tabella seguente (Tabella 1) fotografa la situazione italiana presentata in un comunicato AIFA a marzo u.s. Alcune Regioni, ad esempio il Veneto, hanno adottato un'organizzazione di tipo "hub and spoke". Solo i pochi centri "hub" sono autorizzati alla prescrizione della triplice terapia e organizzano incontri periodici per la discussione dei casi clinici più problematici allargati ai colleghi dei centri periferici "spoke", abilitati unicamente alla prescrizione di duplice terapia, che riferiscono i casi eleggibili alla triplice terapia ai centri "hub" e li riprendono in cura per il monitoraggio post-terapia. Il modello prevede anche l'istituzione di un laboratorio di virologia regionale "core lab" per la valutazione centralizzata dei profili di resistenza nei pazienti falliti con la triplice terapia. Tale modello, pur garantendo una migliore appropriatezza prescrittiva e una più attenta gestione degli effetti collaterali della terapia stessa, è stato criticato sia dai medici dei centri periferici, professionisti spesso molto competenti che in tale maniera si sono visti privare della possibilità di seguire direttamente i loro pazienti nel corso della triplice terapia, sia dai pazienti, che sono costretti a frequenti trasferte chilometriche per mettersi in "lista d'attesa" in una nuova struttura "hub" che non conoscono e con cui bisogna ricreare da zero l'alleanza medico-paziente. Altre regioni, come la Campania, hanno proceduto a un ampio accreditamento dei centri prescrittori, in larga parte sovrapponibile a quello dei prescrittori d'interferone, spesso tralasciando i criteri minimi proposti dall'AISF. Svantaggi di quest'approccio includono un concreto rischio

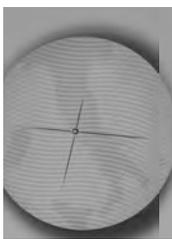


TABELLA 1

CENTRI DI CURA ACCREDITATI PER LA PRESCRIZIONE DELLA TRIPLICE TERAPIA

REGIONE	CENTRI PRESCRITTORI [§]	TOTALE CENTRI PRESCRITTORI	NUMERO ABITANTI [¶]	CENTRI PER 100.000 ABITANTI	
ABRUZZO	• P.O. PENNE	U.O.C. Medicina interna	9	1.307.309	0.69
	• P.O. VASTO	U.O.C. Gastroenterologia			
	• P.O. GIULIANA	U.O.C. Medicina interna			
	• P.O. PESCARA	U.O.C. Malattie Infettive e Tropicali ASL di Pescara			
	• P.O. L'AQUILA	U.O.C. Malattie Infettive ASL di Avezzano Sulmona L'Aquila			
	• P.O. AVEZZANO	U.O.C. Malattie Infettive ASL di Avezzano Sulmona L'Aquila			
	• P.O. VASTO	U.O.C. Malattie Infettive ASL di Lanciano Vasto Chieti			
	• P.O. CHIETI	Clinica Malattie Infettive ASL di Lanciano Vasto Chieti			
• P.O. TERAMO	U.O.C. Malattie Infettive ASL di Teramo				
BASILICATA	• A.O. SAN CARLO, P.O. MATERA, IRCCS CROB, DELLE AZIENDE SANITARIE ASP E ASM	Internisti, infettivologi e gastroenterologi	5	578.036	0.86
CAMPANIA	• A.O. AV	Malattie Infettive, Medicina d'Urgenza, Gastroenterologia Oncologia, Ematologia, Unità fegato	29	5.766.810	0.50
	• ISTITUTO NAZIONALE PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI FONDAZIONE "G. PASCALE"	Onc. Medica A - B - C Ch. Oncologica A - B - D, Ematologia, Radioterapia			
	• "G. RUMMO"	Infettivologia, Oncologia, Servizio Immunotrasfusionale			
	• AORN S. ANNA E S. SEBASTIANO CASERTA PAD. F - D - G	Onco Ematologia, Medicina Generale, Gastroenterologia, Malattie Infettive			
	• AORN DEI COLLI EX V. MONALDI	UOSD DH Pneumo-Oncologico Medicina Infettivologica e dei Trapianti			
	• AORN DEI COLLI EX AO COTUGNO	VIII U.O.			
	• AOU SUN	DAI di Medicina interna e Specialistica-Centro Storico - U.O.C. V Divisione di Medicina Interna e Immunallergologia, U.O.C. Servizio di Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva, U.O.C. Astanteria medica e Geriatria DAI di Medicina interna e Specialistica - Cappella Cangiani: - U.O.C. Patologia Internistica Critica - U.O.C. Onco-ematologia - U.O.C. Epatogastroenterologia - U.O.C. IV Divisione di Medicina - II Div. di Medicina interna ed Epatologia - U.O.C. Epatiti Virali Acute e Croniche - U.O.C. Diagnosi e Terapia Immunodeficienza Acquisita e Patologie Infettive correlate - U.O.C. Malattie Tropicali Esotiche da Importazione del Viaggiatore			
	• ASL AVELLINO	U.O.C. Medicina generale P.O. Landolfi Solofra U.O.C. gastroenterologia ed endoscopia digestiva P.O. Ariano Erpino			
	• ASL NA - 1 INCURABILI	Epatologia, U.O. Medicina, Medicina			
	• SAN PAOLO	Epatologia, Medicina generale			
	• SAN GENNARO	Medicina generale, U.O. Ematologia, U.O. Gastroenterologia U.O. Oncologia medica, Ematologia- emofilia			
	• SAN GIOVANNI BOSCO	U.O. Medicina, U.O. Medicina - Epatologia Gastroenterologia - Endoscopia, Ematologia - Emofilia			
	• PELLEGRINI	UOSD Oncologia chirurgica, UOC Medicina interna, UOC Urologia			
	• ASCALESI	UOC Medicina, UOC Gastroenterologia			
	• LORETO MARE	UOC Medicina, Epatologia			
	• PSI NAPOLI EST	Oncologia, Gastroenterologia			
	• OSPEDALE BUON CONSIGLIO FATEBENEFRAELLI	Chirurgia, Medicina interna			
	• ASL SA	Medicina interna, Medicina Generale, U.O. Epatologia, Malattie, Infettive, Sert, UO Medicina Generale, UO Medicina Interna, UO Oncologia, UO Malattie Infettive, UO Ematologia, UO Gastroenterologia			
	• AORN G. GIOVANNI DI DIO E RUGGI - SALERNO	Medicina Interna, Ematologia, Oncologia, Malattie Infettive, Gastroenterologia, Psichiatria			
	• ASL CASERTA	U.O. Oncologia PO Piedimonte Mates Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva U.O. Gastroenterologia Gastroent Endoscopia Digestiva U.O. Medicina Generale U.O. Oncologia			
	• ASL NA 2 NORD	Epatologia, Gastroenterologia P.O. San Giovanni di Dio U.O. Oncologia - Medicina - Gastroen.			
	• ASL NA 3 SUD	UOC Oncologia - P.O. Nola UOC Medicina - P.O. Nola UOC Medicina - P.O. - Torre del Greco UO Medicina - P.O. OO.RR. Penisola Sorrentina U.O. Medicina - Villa Stabia - C/mmare di Stabia UOC Medicina - P.O. Gragnano			
	• ASL BN	Sanità penitenziaria UOC Ass. Sanitaria DS07 Medicina Generale e Gastroenterologia, Oncologia			
	• OSPEDALE VILLA BETANIA	Medicina Interna			
	• ASL NAPOLI 1 DISTR. 26 - 32 - 33 - 34	Serv. Oncologia DS26, Neuropsichiatria infantile DS26, U.O.S.M. DS26, Amb. Oncologia DS32			
	• PSI ELENA D'AOSTA	Epatologia			
	• AO SANTOBONO - Pausilipon	Dip. Di Emato-Oncologia Pediatrica			
	• AOU FEDERICO II	Dip. Di Malattie Infettive e Medicina Legale Dip. Di Clinica Medica Medicina Interna, Geriatria, Patologia Cardiovascolare ed Immunitaria, Cardiocirurgia Dip. Clinico di Pediatria Dip. Clinico di Pediatria Generale e Specialistica Area di Dermatologia Clinica Area di Dermatologia Allergologica Area di Terapia Fisica, Dermatologia e Malattie Sessualmente Trasmissibili Dip. Clinico di Medicina Interna, Malattie Cardiovascolari ed immunologiche Dip. Di Oncologia ed Endocrinologia Clinica			
	• AO COTUGNO	I-III-IV-V-VII U.O., U.O. Oncologia			

TABELLA 1 (CONTINUA)

CENTRI DI CURA ACCREDITATI PER LA PRESCRIZIONE DELLA TRIPLICE TERAPIA					
REGIONE	CENTRI PRESCRITTORI [§]		TOTALE CENTRI PRESCRITTORI	NUMERO ABITANTI [¶]	CENTRI PER 100.000 ABITANTI
EMILIA ROMAGNA	• AZIENDA USL PIACENZA	U.O. Malattie infettive, Ospedale di Piacenza U.O. Gastroenterologia ed epatologia, Ospedale di Piacenza	12	4.342.135	0,28
	• AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI PARMA	U.O. Malattie infettive ed epatologia			
	• ARCISPEDALE SANTA MARIA NUOVA, AZIENDA OSPEDALIERA DI REGGIO EMILIA	U.O. Medicina 3 Gastroenterologia, U.O. Malattie infettive			
	• AZIENDA USL MODENA	U.O. Medicina interna, Ospedale di Carpi			
	• POLICLINICO, AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI MODENA	U.O. Medicina 2, U.O. Gastroenterologia U.O. Malattie infettive			
	• AZIENDA USL BOLOGNA	U.O. Medicina, Ospedale di Bentivoglio			
	• POLICLINICO SANT'ORSOLA-MALPIGHI, AZIENDA OSPEDALIERA-UNIVERSITARIA DI BOLOGNA	U.O. Semeiotica medica, U.O. Medicina interna, U.O. Malattie infettive, U.O. Gastroenterologia, SSD Trapianti di fegato			
	• ARCISPEDALE SANT'ANNA, AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI FERRARA	U.O. Malattie infettive Ospedaliera, U.O. Gastroenterologia			
	• AZIENDA USL RAVENNA	Ambulatorio Epatologia Dipartimento medico interno stico 1, Ospedale di Faenza, U.O. Malattie infettive, Ospedale di Ravenna			
	• OSPEDALE MORGAGNI-PIERANTONI, AZIENDA USL DI FORLÌ	U.O. Gastroenterologia			
	• OSPEDALE BUFALINI, AZIENDA USL DI CESENA	U.O. Malattie infettive			
• OSPEDALE INFERMI, AZIENDA USL DI RIMINI	U.O. Malattie infettive, U.O. Medicina 2				
FRIULI VENEZIA GIULIA	• AO - PORDENONE	Medicina Interna 3 (Epatologia)	4	1.218.985	0,33
	• AOU - TRIESTE	Centro Clinico Studi Fegato			
	• AOU - UDINE	SOC Medicina Interna 1			
	• AOU - UDINE	Clinica Medica			
LAZIO	• AZ. OSPEDALIERA SAN CAMILLO FORLANINI	Unità Complessa di Epatologia	13	5.502.886	0,24
	• AZ. OSPEDALIERA SANT'ANDREA	U.O.C. Malattia Apparato Digerente e del Fegato U.O.C. Malattie Infettive			
	• POLICLINICO UNIVERSITARIO UMBERTO I	Malattie Infettive e Tropicali, U.O.C. Gastroenterologia, U.O.C. Medicina Interna B			
	• POLICLINICO UNIVERSITARIO GEMELLI	U.O. Medicina Interna e Gastroenterologia c/o Complesso integrato Columbus U.O. Centro Ambulatoriale di Medicina Interna e Gastroenterologia – Ambulatorio Malattie del Fegato U.O. Medicina Interna e Gastroenterologia U.O. Ambulatorio/Day Hospital Malattie Infettive			
	• POLICLINICO UNIVERSITARIO CAMPUS BIO-MEDICO	Medicina Clinica – Epatologia			
	• FONDAZIONE POLICLINICO TOR VERGATA	U.O. Malattie Infettive, U.O. Epatologia			
	• ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE L. SPALLANZANI	Immunodeficienze Virali e Neuro-Oncologia Infettiva Malattie Infettive e Tropicali V Day Service – Sperimentazioni Cliniche e Malattie Infettive dell'Infanzia Poliambulatorio Post Acuzie Accettazione Infezioni Sistemiche e dell'immunodepresso Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio Malattie Infettive - Epatologia			
	• ISTITUTI FISIOTERAPICI OSPITALIERI	SSD Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva Istituto Regina Elena Ambulatorio Istituto S. Gallicano S.C. Dermatologia Infettiva Istituto San Gallicano I.N.M.P			
	• AZ. USL ROMA H - PRESIDIO OSPEDALIERO "SAN GIUSEPPE" – MARINO	U.O.C. Medicina Interna ed Epatologia			
	• AZ. USL FROSINONE - OSPEDALE "FABRIZIO SPAZIANI"	U.O.C. Malattie Infettive			
	• AZ. USL LATINA - OSPEDALE SANTA MARIA GORETTI	Malattie Infettive Osp. S. Maria Goretti Latina			
	• AZ. USL VITERBO - OSPEDALE BEL COLLE	U.O.C. Malattie Infettive, U.O.C. Centro di Riferimento AIDS U.O.D. Medicina Protetta – Malattie Infettive			
	• AZ. OSPEDALIERA SAN FILIPPO NERI (integrazione del 30/01/2013)	Unità Operativa Complessa Di Gastroenterologia			
LIGURIA	• POLO PEDIATRICO	U.O.C. Malattie Infettive IRCCS "Gaslini" Genova	7	1.570.694	0,45
	• POLO SAN MARTINO IST	U.O.C. Gastroenterologia, U.O.S Diagnosi e Terapia delle Epatiti, U.O. Clinica di Malattie Infettive, U.O. Clinica di Medicina Interna ad Orientamento Immunologico			
	• POLO GALLIERA	U.O.C. Malattie Infettive e U.O.C. Gastroenterologia Ospedali Galliera Genova			
	• OSPEDALE EVANGELICO INTERNAZIONALE PRESIDIO OSPEDALIERO GENOVA VOLTRI OEIGE (In collegamento Funzionale con la rete)	U.O.C. Medicina Interna			
	• POLO ASL 2	U.O.C. Gastroenterologia (Presidio San Paolo di Savona) U.O.C. Malattie Infettive (Presidio di Pietra Ligure – SV) e per il Presidio di Albenga			
	• POLO ASL 1	U.O.C. Malattie Infettive e U.O.C. Gastroenterologia ASL 1 "Imperiese"			
• POLO ASL 5	U.O.C. Malattie Infettive ASL 5, La Spezia				

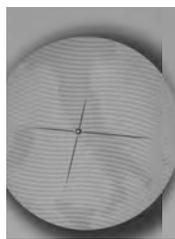


TABELLA 1 (CONTINUA)

CENTRI DI CURA ACCREDITATI PER LA PRESCRIZIONE DELLA TRIPLICE TERAPIA					
REGIONE	CENTRI PRESCRITTORI [§]		TOTALE CENTRI PRESCRITTORI	NUMERO ABITANTI [¶]	CENTRI PER 100.000 ABITANTI
LOMBARDIA	• A.O. L. SACCO – MILANO		22	9.704.151	0.23
	• IRCCS SAN RAFFAELE – MILANO				
	• A. O. SPEDALI CIVILI – BRESCIA				
	• A.O. OSPEDALI RIUNITI – BERGAMO				
	• IRCCS SAN MATTEO – PAVIA				
	• A.O. OSPEDALE DI CIRCOLO - BUSTO ARSIZIO				
	• A.O. NIGUARDA CA' GRANDA – MILANO				
	• A.O. SAN GERARDO – MONZA				
	• A.O. SAN PAOLO – MILANO				
	• A.O. S. ANNA – COMO				
	• A.O. OSPEDALE DI LEGNANO				
	• A.O. OSPEDALE DI LECCO				
	• A.O.C. POMA – MANTOVA				
	• A.O. ISTITUTI OSPITALIERI – CREMONA				
	• A.O. PROVINCIA DI LODI				
	• IRCCS FONDAZIONE CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO – MILANO				
	• A.O. OSPEDALE DI MELEGNANO				
	• A.O. FATEBENEFRATELLI OFTALICO – MILANO				
	• OSPEDALE CLASSIFICATO "SAN GIUSEPPE MULTIMEDICA" – MILANO				
	• A.O. FONDAZIONE MACCHI – VARESE				
• AZ. OSPEDALIERA "OSPEDALE MAGGIORE" DI CREMA (integrazione 11/02/2013)					
• OSPEDALE VALTELLINA E VALCHIAVENNA (integrazione 30/01/2013)					
MOLISE	• P.O. "CALDARELLI" DI CAMPOBASSO	U.O.C. Malattie Infettive	1	313.660	0.32
PIEMONTE	A.O.U. MAGGIORE DELLA CARITA' DI NOVARA • Ospedale Maggiore della Carità di Novara	S.C.D.U. Medicina Interna 1	14	4.363.916	0.32
	A.O. CITTA' DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA • Ospedale San Giovanni Battista	S.C.D.U. Gastroenterologia ed Epatologia			
	ASL TO 2 • Ospedale Amedeo di Savoia • Ospedale Gradenigo	Malattie Infettive a Direzione Universitaria S.C. Gastroenterologia			
	A.O. SS. ANTONIO E BIAGIO E C. ARRIGO DI ALESSANDRIA • Ospedale SS. Antonio Biagio di Alessandria	S.S.D. Centro di Epatologia			
	A.O. S. CROCE E CARLE DI CUNEO • Ospedale Santa Croce di Cuneo	S.C. Gastroenterologia			
	ASL TO 4 • Ospedali di Cuornè	S.C. Gastroenterologia			
	AOU SAN LUIGI GONZAGA DI ORBASSANO • Ospedale San Luigi Gonzaga di Orbassano	S.C.D.U. Gastroenterologia			
	AO ORDINE MAURIZIANO DI TORINO • Ospedale Umberto I	S.C. Gastroenterologia			
	ASL VC • Ospedale S. Andrea di Vercelli	S.C. Malattie Infettive			
	ASL BI • Ospedale degli Infermi di Biella	S.C. Malattie Infettive e S.C. Medicina Interna			
	ASL VCO • Ospedale Madonna del Popolo di Omegna	S.C. Medicina Interna			
	ASL CN2 • Ospedale San Lazzaro di Alba • Ospedale Santo Spirito di Bra	S.C. Medicina Interna S.C. Medicina Interna			
	ASL AT • Ospedale Cardinal Massaia di Asti	S.C. Malattie Infettive			
PROVINCIA AUTONOMA DI BOLZANO	• OSPEDALE DI BOLZANO	Ambulatorio Epatologico	1	1.029.475	0.29
PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO	• PRESIDIO OSPEDALIERO S. CHIARA DI TRENTO	Unità Operativa di Medicina Interna, Sezione Malattie Infettive Unità Operativa di Gastroenterologia	2		
	• PRESIDIO OSPEDALIERO S.MARIA DEL CARMINE DI ROVERETO	Unità Operativa di Medicina Interna, Sezione Malattie Infettive			

di disomogeneità nella gestione della triplice terapia, con un potenziale impatto sulla qualità delle cure erogate, mentre a vantaggio di questa delocalizzazione sono la continuità di gestione dei pazienti e la maggiore prossimità della cura ai malati.

Va inoltre sottolineato, come si può evincere dalla Tabella 1, che esiste un'enorme disparità tra le diverse Regioni nel rapporto tra centri prescrittori e popolazione. Infatti ci sono

Regioni con molti centri prescrittori e Regioni con pochissimi centri. Va infine evidenziato che in alcune Regioni delle province sono rimaste prive di centri prescrittori.

Un'importante criticità dell'attuale sistema prescrittivo, come disposto dall'AIFA, è l'attuale modalità di dispensazione del bocceprevir. Mentre l'interferone peghilato è prescritto su piano terapeutico e dispensato in conto terzi da una farmacia territoriale, e la ribavirina, pre-

TABELLA 1 (CONTINUA)

CENTRI DI CURA ACCREDITATI PER LA PRESCRIZIONE DELLA TRIPLICE TERAPIA					
REGIONE	CENTRI PRESCRITTORI [§]		TOTALE CENTRI PRE-SCRITTORI	NUMERO ABITANTI [#]	CENTRI PER 100.000 ABITANTI
PUGLIA	• A.O.U. POLICLINICO (BA)	U.O. Gastroenterologia universitaria U.O. Malattie Infettive U.O. Medicina Interna Univ. "G. Baccelli" U.O. Medicina Interna Univ. "C. Frugoni" U.O. Medicina Interna Univ. "A.Murri" U.O. Oncologia Medica Universitaria	20	4.052.566	0.49
	• IRCCS "DE BELLIS", CASTELLANA GROTTI (BA)	U.O.C. Gastroenterologia I			
	• P.O. SAN PAOLO (BA)	U.O. Gastroenterologia			
	• P.O. FALLACARA, TRIGGIANO (BA)	U.O. Malattie Infettive			
	• P.O. F. MIULLI, ACQUAVIVA DELLE FONTI (BA)	U.O.C. Gastroenterologia U.O.C. Medicina Interna			
	• P.O. CANOSA (BT)	U.O.C. Medicina Generale			
	• P.O. BISCEGLIE (BT)	U.O. Malattie Infettive			
	• P.O. BARLETTA (BT)	Ambulatorio Specialistico			
	• P.O. ANDRIA (BT)	U.O.C. Medicina Interna			
	• P.O.A. PERRINO (BR)	U.O.C. Malattie Infettive			
	• CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA, SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)	U.O.C. Gastroenterologia U.O.S.D. Epatologia			
	• A.O. OSPEDALI RIUNITI (FG)	U.O.S.D. Malattie Infettive Emergenti U.O.C. Malattie Infettive U.O.C. Medicina Interna Universitaria U.O.C. Gastroenterologia Ospedaliera			
	• PIA FONDAZIONE CARD. PANICO, TRICASE (LE)	U.O.C. Medicina			
	• P.O. LECCE (LE)	U.O. Malattie Infettive			
	• P.O. GALATINA (LE)	U.O. Malattie Infettive			
	• P.O. CENTRALE (TA)	S. Medicina Generale			
	• P.O. VALLE D'ITRIA (TA)	S. Medicina Generale			
	• P.O. OCCIDENTALE (TA)	S. Medicina Generale			
• P.O. ORIENTALE (TA)	S. Medicina Generale				
• P.O. CENTRALE - SAN G. MOSCATI (TA)	S. Malattie Infettive				
TOSCANA	• AREA VASTA CENTRO	Azienda USL 10 Firenze AOU Careggi AOU Meyer Azienda USL 4 Prato Azienda USL 3 Pistoia	12	3.672.202	0.33
	• AREA VASTA Nord-Ovest	Azienda USL 2 Lucca AOU Pisa USL 6 Livorno			
	• AREA VASTA Sud-Ovest	Azienda USL 8 Arezzo Azienda USL 7 Siena Azienda USL 9 Grosseto AOU Siena			
UMBRIA	• ASL 1	Ambulatorio di Malattie Infettive (Ospedale di Città di Castello) Ambulatorio di Epatologia e Gastroenterologia (in collaborazione con la S.C. di Gastroenterologia ed Epatologia dell'Azienda Ospedaliera Di Perugia)	4	884.268	0.45
	• ASL 2	Ambulatorio di Epatologia e Gastroenterologia (Ospedale di Foligno)			
	• AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA	S.C. Gastroenterologia ed Epatologia S.C. Malattie Infettive (S.S. di "Epatologia Infettiva")			
	• AZIENDA OSPEDALIERA DI TERNI	S.C. Gastroenterologia ed Epatologia S.S. D. Day Hospital Malattie Infettive			
VALLE D'AOSTA	• S.C. GASTROENTEROLOGIA ED ENDOSCOPIA DIGESTIVA E LA S.S.D. MALATTIE INFETTIVE		1	126.806	0.79
VENETO	AZIENDA ULSS 1 • OSPEDALE SAN MARTINO DI BELLUNO	Ambulatorio Integrato Multidisciplinare per Trattamento dell'Epatite Afferente alle UU.OO. di Medicina, Gastroenterologia e Malattie Infettive dell'Ospedale San Martino di Belluno	8	4.857.210	0.16
	AZIENDA ULSS 16 • OSPEDALE S. ANTONIO DI PADOVA	UOC Gastroenterologia			
	• AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA	UOC Medicina Generale UOC Malattie Infettive			
	AZIENDA ULSS 18 DI ROVIGO • Ospedale di Rovigo	UOC Malattie Infettive			
	AZIENDA ULSS 9 DI TREVISO • Ospedale di Treviso	UOC Malattie Infettive			
	AZIENDA ULSS 12 DI VENEZIA • Ospedale dell'Angelo	UOC Malattie Infettive Epatologia della UOC Gastroenterologia			
	• AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA INTERGRATA DI VERONA	UOC Gastroenterologia ed endoscopia digestiva UOC Malattie Infettive UOC Medicina Interna D			
AZIENDA ULSS 6 DI VICENZA • Ospedale di Vicenza	UOC Malattie Infettive e Tropicali UOC Gastroenterologia				

§Fonte: Lista dei Centri autorizzati dai rispettivi Assessorati alla Sanità delle Regioni e delle Province autonome alla prescrizione dei farmaci per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C. AIFA 06 marzo 2013

#Fonte: ISTAT. 15° censimento generale della popolazione e delle abitazioni. 9 ottobre 2011. Struttura demografica della popolazione. Dati definitivi.

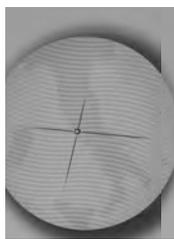
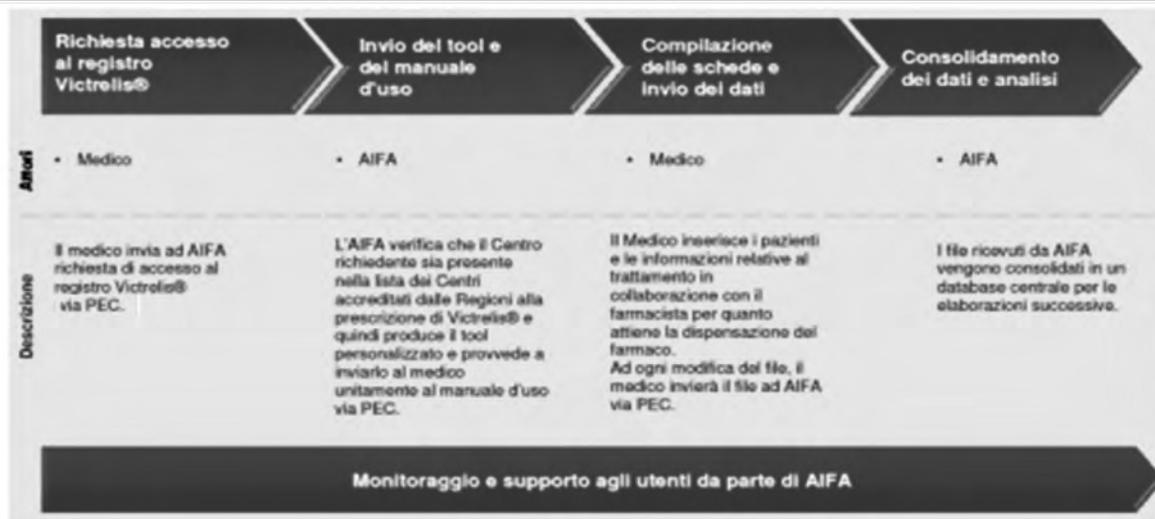


FIGURA 1

AIFA. SCHEMA DI FLUSSO PER IL MONITORAGGIO



scritta su piano terapeutico regionale, viene ritirata dal paziente presso la farmacia della ASL, boceprevir segue una terza via di distribuzione. Il nuovo farmaco è erogato in regime di distribuzione diretta dalla farmacia del centro prescrittore, che lo acquista con il proprio budget ospedaliero per poi richiedere il rimborso alla Regione. Il medico prescrittore non utilizza un piano terapeutico per il boceprevir, ma deve richiedere per via informatica ogni singola confezione per ogni singolo paziente, compilando dettagliate schede paziente predisposte dall'AIFA che raccolgono dati clinici, laboratoristici e virologici sull'andamento della terapia del paziente quasi in tempo reale [10]. Tale sistema, implementato per limitare gli sprechi, ha lo svantaggio di aumentare la già rilevante complessità della cura tanto per il paziente quanto per il medico curante (Figura 1).

MONITORAGGIO IN CORSO DELLA TRIPLICE TERAPIA ANTIVIRALE CON BOCEPREVIR

Prima di iniziare il trattamento antivirale e durante la terapia stessa è fondamentale rendere consapevole il paziente dell'importanza di mantenere un'aderenza il più possibile ottimale alla terapia con boceprevir. La dose raccomandata di boceprevir è di 800 mg ogni 7-9 ore, che corrisponde a 12 capsule da 200 mg/al giorno da assumere durante i pasti. La dose di inibitori delle proteasi non deve mai essere diminuita,

anche in presenza di effetti collaterali, poiché ciò faciliterebbe l'insorgenza di ceppi resistenti e provocherebbe un fallimento terapeutico. Se si prende la decisione, per effetti collaterali o altro, di interrompere il boceprevir, tale decisione è definitiva e il farmaco non deve essere ripreso mai più. Inoltre, nella triplice terapia, è fondamentale rispettare la durata del trattamento prescritto [11].

Prima di iniziare il trattamento con boceprevir e ogni qual volta si verifichi la necessità di introdurre una nuova terapia farmacologica in concomitanza con il boceprevir, il medico curante deve valutare le potenziali interazioni farmacologiche. Boceprevir è metabolizzato attraverso i citocromi P450 3A4 e 3A5, e in più esercita una forte azione inibitrice sulla stessa famiglia di citocromo P450 che costituisce più del 30% del citocromo P450 totale epatico. Ne conseguono rischi d'interazione reciproca con altri farmaci metabolizzati secondo le stesse vie. Le principali interazioni da tenere presenti sono con i farmaci ketoconazolo, cimetidina, amiodarone, flecainide, propafenone, midazolam per via venosa, sildenafil, simvastatina, lovastatina, etinilestradiolo (attenzione al rischio di ridotta efficacia della contraccezione orale), escitalopram, zolpidem. Per un elenco completo e aggiornato di tutte le interazioni farmacologiche di boceprevir fare riferimento al sito <http://www.hep-druginteractions.org/>, gestito dall'Università di Liverpool.

La gestione della triplice terapia con boceprevir, per la sua complessità, richiede

visite ambulatoriali mensili, almeno inizialmente, per monitorare l'aderenza al trattamento, l'efficacia e gli effetti collaterali. Alcuni effetti collaterali tipici di boceprevir, come la disgeusia, emergono nel corso della visita clinica. L'anemia necessita invece di un protocollo di monitoraggio e di gestione a parte, più intensivo rispetto alla duplice terapia [11].

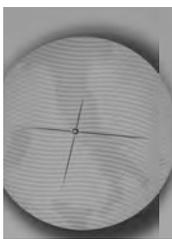
La triplice terapia con boceprevir comporta un calo medio dei valori di emoglobina di circa 5 g/dl (rispetto ai 3 g/dl della duplice terapia). Negli studi con il boceprevir, il ricorso all'eritropoietina avveniva nel 43% dei pazienti. Per tali motivi, il monitoraggio dell'emocromo deve avvenire con frequenza settimanale fino al raggiungimento del nadir dei livelli di emoglobina (in genere al terzo-quarto mese). Le possibilità di gestione dell'anemia, ricordando che l'ipotesi di una riduzione di dosaggio di boceprevir non è assolutamente da prendere in considerazione, includono la riduzione del dosaggio della ribavirina e la somministrazione di eritropoietina, riservando le emotrasfusioni ai casi più gravi. Le analisi retrospettive degli studi di fase III del boceprevir dimostrano che la diminuzione della dose di ribavirina non sembra aver un impatto negativo sulla SVR. Questo dato è in controtendenza rispetto a quanto noto per la duplice terapia, in cui la diminuzione della dose di ribavirina ha un impatto negativo sulla SVR quando la dose cumulativa è inferiore al 60% della dose prevista. Inoltre, se la diminuzione della dose sopraggiunge al momento in cui il paziente ha un HCV-RNA non rilevabile, l'impatto sulla SVR

sembra essere minimo. In linea di massima, sembra vantaggioso ricorrere alla riduzione della dose di ribavirina (di 200 mg/die per volta) se l'anemia compare quando l'HCV-RNA non è più rilevabile. Se l'anemia sopraggiunge quando la viremia è ancora rilevabile, la dose di ribavirina deve essere mantenuta e si suggerisce l'impiego dell'eritropoietina, a dosaggi generosi fin dall'inizio (ad es. epoetina alfa 40000 UI/settimana) e valutandone la risposta a 3-4 settimane [11]. In ogni caso, l'eritropoietina può essere usata secondo le raccomandazioni AIFA attualmente in uso nel nostro Paese.

La gestione dei pazienti con HCV è particolarmente complessa e articolata e risulta essenziale un'alleanza tra paziente, MMG e centri specialistici. È infatti fondamentale, come già detto, rendere consapevole il paziente, e il suo network familiare, della complessità della terapia e dell'importanza della compliance alla terapia stessa, come presupposto fondamentale per un successo terapeutico. In tale contesto è pertanto cruciale il supporto del MMG nella gestione clinica ordinaria. Va inoltre sottolineato come uno dei ruoli principali dei centri specialistici è effettuare una attenta selezione dei pazienti candidabili ad un trattamento antivirale considerando che il trattamento dei pazienti anche con stadi iniziali di fibrosi è vantaggioso in termini di rapporto costo/beneficio rispetto al trattamento delle complicanze della cirrosi (insufficienza epatica, epatocarcinoma) ma valutando anche che un fallimento terapeutico comporta un ulteriore aggravio di costi a fronte di nessun beneficio.

Bibliografia

- [1] Libro bianco AISF 2011. Proposta per un piano nazionale per il controllo delle malattie epatiche. Definizione ambiti e possibili interventi. Aprile 2011. www.webaisf.org
- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011 Aug;55(2):245-64
- [3] Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology.* 2009 Apr;49(4):1335-74
- [4] Italian Association for the Study of the Liver; Italian Society of infectious, Tropical Diseases; Italian Society for the Study of Sexually Transmitted Diseases. Practice guidelines for the treatment of hepatitis C: recommendations from an AISF/SIMIT/SIMAST Expert Opinion Meeting. *Dig Liver Dis.* 2010 Feb;42(2):81-91
- [5] Rinegoziazione del medicinale per uso umano «Pegintron» (interferone alfa 2B pegilato) ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 712/2012). *Gazzetta ufficiale del 10-12-2012*
- [6] Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale per uso umano «Ribavirina Mylan» (ribavirina) autorizzata con procedura centralizzata europea dalla Commissione europea. (Determina n. 38/2013). *Gazzetta Ufficiale n.30 del 5-2-2013*
- [7] Riclassificazione del regime di rimborsabilità - PHT.



- DETERMINAZIONE AIFA del 2 novembre 2010 pubblicato in Gazzetta Ufficiale n.261 del 8-11-2010
- [8] Piano terapeutico AIFA per prescrizione SSN di eritropoietine (ex nota 12). Determinazione AIFA 18 marzo 2009 pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale del 31-3-09
- [9] Linee di indirizzo AISF per definire l'idoneità dei centri alla gestione dei pazienti con epatite C genotipo 1 in trattamento con triplice terapia (PEG-INF + ribavirina + inibitore delle proteasi di prima generazione).
- 7 novembre 2012. www.webaisf.org
- [10] Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale per uso umano «Victrelis» (boceprevir). (Determina n. 714/2012). Gazzetta ufficiale del 10-12-2012
- [11] Parere dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) sull'uso della triplice-terapia (Peg-IFN + Ribavirina + inibitore delle proteasi di prima generazione) per il trattamento dei pazienti con epatite cronica da HCV genotipo 1. www.webaisf.org



Analisi etica nell'ambito dell'HTA circa l'uso del Bocepevir nel trattamento dell'Epatite C

Rossana Cecchi*, Rosella Saulle**, Giuseppe La Torre**

* Sezione di medicina legale, Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico-Legali e dell'Apparato Locomotore, Sapienza Università di Roma, Italia; ** Sezione di Igiene, Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Italia

PREMESSA

L' Health technology assessment (HTA), come noto, è un'attività multidisciplinare che, nel contesto della valutazione di una innovazione tecnologica di interesse sanitario (HTA), ne esamina sistematicamente la performance tecnica, la sicurezza, l'efficacia clinica, nonché i benefici, i costi, il rapporto costo / benefici, le implicazioni organizzative, le conseguenze sociali e giuridiche, ed, infine, le considerazioni etiche. Al contrario delle altre, le considerazioni etiche sono tuttora di applicazione controversa, sia in quanto non viene loro riconosciuto il valore in seno all'HTA, sia a causa della mancanza di linee guida condivise. Ciononostante, la sottovalutazione delle implicazioni etiche di un HTA è stata spesso all'origine della maggior parte delle criticità insorte.

Partendo da questa consapevolezza, si è ritenuto opportuno esprimere una analisi in chiave etica dell'HTA riguardante l'uso del Bocepevir, al fine di completare le voci di valutazione e fornire un report completo e globalmente esaustivo.

Di recente, i vari autori hanno proposto approcci diversi per integrare la riflessione etica nelle valutazioni, in relazione al ruolo percepito dell'etica nella HTA. Non essendo ancora disponibile un criterio condiviso internazionale di approccio al problema, si tende a preferire un'analisi che parta dai valori etici prevalenti nella popolazione di riferimento. In tal senso si è ritenuto di ispirarsi

ai principi etici e deontologici contenuti nei documenti di maggior rilevanza nazionale in ambito medico, ovvero, il Codice Deontologico della FNOMCeO del 2006 [1], che possiamo considerare esaustivo anche delle norme etiche contenute nei codici deontologici delle professioni sanitarie, i documenti del Comitato Nazionale per la Bioetica (2001) che, pur non avendo affrontato il tema specifico, si sono occupati di temi affini, nonché i principi ispiratori del Servizio Sanitario Nazionale [2]. Queste direttive etiche sono state implementate dalle indicazioni fornite da Comitati di rilevanza internazionale che da tempo si occupano del problema e che hanno pubblicato recenti indicazioni di possibili linee-guida [3].

Per quanto attiene alle indicazioni che provengono da gruppi di lavoro internazionali che da tempo si occupano dell'analisi etica nell'HTA, citiamo un recente report dello International Network of Agencies for HTA (INAHTA) definito "INAHTA'S Working Group on handling ethical issues" [4], in cui si precisa che il contributo di deontologia per l'HTA può realizzarsi a vari livelli, che concernono i valori coinvolti nella formulazione delle valutazioni di HTA, lo studio delle implicazioni etiche di una particolare tecnologia, la considerazione dei valori che sottendono lo sviluppo di un tecnologia e di quelli detenuti dalle parti interessate alla tecnologia.

In relazione ai ruoli di cui sopra per l'etica in HTA, viene proposto un approccio che comprende:

1. l'uso di un'analisi descrittiva / riflessiva



- nei processi di riconoscimento dei valori coinvolti nella intelaiatura delle domande di HTA;
2. l'applicazione dei principi etici biomedici per lo studio delle implicazioni etiche di una particolare tecnologia,
 3. l'analisi storica al fine di rilevare i valori che sono alla base dello sviluppo di una tecnologia, e
 4. l'analisi degli stakeholder (chi detiene l'interesse della tecnologia) per l'individuazione dei valori delle parti interessate.

Il Gruppo di lavoro identifica come rilevanti, da un punto di vista etico, i seguenti problemi e domande: le conseguenze e gli obblighi che comporta, le leggi a cui fa riferimento, i diritti umani coinvolti e i principi etici di beneficenza, non-maleficenza, giustizia ed autonomia.

I **principi etici** di interesse per la presente trattazione, contestualizzati nella popolazione di riferimento (italiana), e a cui ci si deve ispirare, sono contenuti in modo attualizzato ed esaustivo nel **Codice di Deontologia medico del 2006** [1]. Essi consistono sostanzialmente nel dovere del medico di *tutelare la vita, la salute fisica e psichica dell'uomo* e di *alleviarne la sofferenza nel rispetto della libertà e della dignità della persona umana*, essendo la salute intesa nell'accezione più ampia del termine, come condizione cioè di benessere fisico e psichico della persona (art.3). Egli deve *attenersi alle conoscenze scientifiche e ispirarsi ai valori etici della professione*, assumendo come *principio il rispetto della vita, della salute fisica e psichica, della libertà e della dignità della persona* e non deve soggiacere a interessi, imposizioni e suggestioni di qualsiasi natura (art.4, 20). Agisce secondo il *principio di efficacia delle cure* nel rispetto dell'*autonomia della persona* tenendo conto dell'*uso appropriato delle risorse* (art. 6, 20).

Le prescrizioni e i trattamenti devono essere ispirati ad aggiornate e sperimentate acquisizioni scientifiche tenuto conto dell'uso appropriato delle risorse, sempre *perseguendo il beneficio del paziente secondo criteri di equità*. Il medico è tenuto a una adeguata conoscenza della natura e degli effetti dei farmaci, delle loro indicazioni, controindicazioni, interazioni e delle reazioni individuali prevedibili, nonché delle caratteristiche di impiego dei mezzi

diagnostici e terapeutici e deve adeguare, nell'interesse del paziente, *le sue decisioni ai dati scientifici accreditati o alle evidenze metodologicamente fondate*. Sono vietate l'adozione e la diffusione di terapie e di presidi diagnostici non provati scientificamente o non supportati da adeguata sperimentazione e documentazione clinico scientifica, nonché di terapie segrete (art. 13). L'operato del medico dev'essere improntato a *garantire le più idonee condizioni di sicurezza del paziente* (art. 14).

Fondamentale in ambito bioetico è ormai il *divieto dell'accanimento diagnostico-terapeutico* definito in modo molto efficace all'art. 16 quale ostinazione in trattamenti diagnostici e terapeutici da cui non si possa fondatamente attendere un beneficio per la salute del malato e/o un miglioramento della qualità della vita, nonché l'*assoluto divieto di pratiche eutanasiche* (art. 17). I trattamenti che, invece, incidono sulla integrità e sulla resistenza psico-fisica del malato possono essere attuati, previo accertamento delle necessità terapeutiche, e solo al fine di procurare un concreto beneficio clinico al malato o, di alleviarne le sofferenze (art. 18).

Il medico deve *evitare* ogni condizione nella quale il giudizio professionale riguardante l'interesse primario, qual è la salute dei cittadini, possa essere indebitamente influenzato da un *interesse secondario*. Il conflitto di interesse riguarda aspetti economici e non, e si può manifestare nella ricerca scientifica, nella formazione e nell'aggiornamento professionale, nella prescrizione terapeutica e di esami diagnostici e nei rapporti individuali e di gruppo con industrie, enti, organizzazioni e istituzioni, nonché con la Pubblica Amministrazione (art.30).

Il medico deve fornire al paziente la *più idonea informazione sulla diagnosi, sulla prognosi, sulle prospettive e le eventuali alternative diagnostico-terapeutiche e sulle prevedibili conseguenze delle scelte operate*. Il medico dovrà comunicare con il soggetto *tenendo conto delle sue capacità di comprensione*, al fine di promuoverne la massima partecipazione alle scelte decisionali e l'adesione alle proposte diagnostico-terapeutiche. La documentata volontà della persona assistita di non essere informata o di delegare ad altro soggetto l'informazione deve essere rispettata (art. 33).

Il medico non deve intraprendere attività diagnostica e/o terapeutica senza l'acquisizione del consenso esplicito e informato del paziente.

Il consenso, espresso in forma scritta nei casi previsti dalla legge e nei casi in cui per la particolarità delle prestazioni diagnostiche e/o terapeutiche o per le possibili conseguenze delle stesse sulla integrità fisica si renda opportuna una manifestazione documentata della volontà della persona, è integrativo e non sostitutivo del processo informativo di cui all'art. 33 (art. 35).

Il medico deve attenersi, nell'ambito della autonomia e indipendenza che caratterizza la professione, alla volontà liberamente espressa della persona di curarsi e deve *agire nel rispetto della dignità, della libertà e autonomia della stessa* (art. 38).

Nell'ambito del *Sperimentazione* il Codice ammette la ricerca biomedica e la sperimentazione sull'uomo solo se *ispirate all'inderogabile principio della salvaguardia dell'integrità psicofisica e della vita e della dignità della persona*. Esse sono subordinate al *consenso* del soggetto in esperimento, che deve essere espresso per iscritto, liberamente e consapevolmente, previa specifica informazione sugli obiettivi, sui metodi, sui benefici previsti, nonché sui rischi potenziali e sul diritto del soggetto stesso di ritirarsi in qualsiasi momento dalla sperimentazione. Ogni tipologia di sperimentazione compresa quella clinica deve essere programmata e attuata secondo *idonei protocolli nel quadro della normativa vigente* e dopo aver ricevuto il preventivo assenso da parte di un *comitato etico* indipendente (art.48).

La sintesi appena riportata documenta le principali indicazioni etiche del Codice Deontologico medico che possono essere così elencate:

1. *dovere del medico di tutelare la vita, la salute fisica e psichica dell'uomo e di alleviarne la sofferenza nel rispetto della libertà e della dignità della persona umana*
2. *attenersi alle conoscenze scientifiche e ispirarsi ai valori etici della professione, assumendo come principio il rispetto della vita, della salute fisica e psichica, della libertà e della dignità della persona, agendo secondo il principio di efficacia delle cure nel rispetto dell'autonomia della persona tenendo conto dell'uso appropriato delle risorse perseguendo il beneficio del paziente secondo criteri di equità.*
3. *le sue decisioni ai dati scientifici accreditati o alle evidenze*

metodologicamente fondate. Garantire le più idonee condizioni di sicurezza del paziente

4. *divieto dell' accanimento diagnostico-terapeutico, nonché l'assoluto divieto di pratiche eutanasiche*
5. *evitare interesse secondario*
6. *non deve intraprendere attività diagnostica e/o terapeutica senza l'acquisizione del consenso esplicito e informato del paziente ottenuto attraverso la più idonea informazione sulla diagnosi, sulla prognosi, sulle prospettive e le eventuali alternative diagnostico-terapeutiche e sulle prevedibili conseguenze delle scelte operate, tenendo conto delle sue capacità di comprensione.*
7. *Sperimentazione ispirate all'inderogabile principio della salvaguardia dell'integrità psicofisica e della vita e della dignità della persona.*

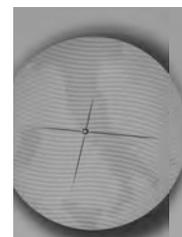
La valutazione etica che noi opereremo terrà conto di questi principi deontologici fondamentali.

Per quanto attiene alla metodologia da seguire tre sono le fasi da tenere in considerazione: 1) la raccolta dei dati disponibili che consentano di poter procedere alle fasi successive con il bagaglio di conoscenze, anche relazionali, adeguato; 2) la lettura degli elementi a disposizione tenuto conto dei diritti inviolabili della persona umana; 3) le indicazioni su come procedere con la tecnologia in esame e con quali eventuali limiti imposti dai principi deontologici di ispirazione [5].

Tali fasi corrispondono alla cosiddetta "metodologia triangolare", che - muovendo da un'ottica cognitivista - prevede tre momenti: il momento epistemologico (analisi del fatto biomedico); il momento antropologico (chiarificazione della antropologia e dell'etica di riferimento); il momento applicativo (individuazione delle soluzioni etiche e delle giustificazioni razionali che sostengono tali soluzioni) [6].

Una flow-chart metodologica che tiene conto delle più recenti esperienze di inclusione del livello etico in un HTA report è la seguente [7].

1. una **fase gnoseologica, o conoscitiva** sull'oggetto dell'analisi, ovvero la raccolta dei dati fattuali conosciuti attraverso una integrazione a carattere esplicativo. I quesiti a cui dover



rispondere sono: *di cosa si tratta? come si realizza? perché si fa? quali conseguenze?*

2. una **fase valoriale**, in cui si esaminano le eventuali criticità derivanti dalla messa in gioco e/o in conflitto dei valori assunti. Il rispetto della persona verrà valutato in ordine ai seguenti parametri, nel seguente ordine:

- il *beneficio* (diagnostico, terapeutico, preventivo) e il contestuale evitare danni sproporzionati al risultato di cura atteso per il paziente (il c.d. *principio di non maleficenza*, che si fonda sulla classica prescrizione ipocratica del *non nocere*, ripreso, con accentuazioni diverse, nel dibattito bioetico contemporaneo) a partire dalla difesa della vita umana e, coordinatamente, della sua integrità e qualità;
- l'esercizio congiunto della *libertà* e della *responsabilità* dei soggetti coinvolti;
- la *giustizia sociale* (in chiave di *socialità, sussidiarietà e solidarietà*), che tenga conto della sostenibilità economico-finanziaria, organizzativa, ordinamentale. In particolare, avendo come riferimento anche il dettato costituzionale, il *principio di socialità* richiama il valore anche sociale oltre che personale della realizzazione di sé che ogni membro della comunità civile persegue, nel caso specifico il benessere. Il *principio di sussidiarietà*, verticale ed orizzontale, impegna la società (tanto del pubblico quanto dei privati) nel venire in aiuto del singolo laddove egli non riesca a compiere il proprio auto perfezionamento e a approfondire un maggiore impegno laddove maggiore è la necessità cui il singolo non riesce a fare fronte. Infine, la *solidarietà*, quale impegno attivo e gratuito del singolo e della collettività nel fare fronte alle esigenze e ai disagi di qualcuno che ha bisogno di aiuto. Così si realizza il bene

comune, ovvero l'insieme delle condizioni che contribuiscono al perfezionamento dei singoli e della società;

3. una **fase valutativa** conclusiva, in cui si formula il parere etico complessivo.

INTRODUZIONE

1. La fase gnoseologica: aspetti generali

Boceprevir: di cosa si tratta, per quale indicazione clinica viene proposto e come viene somministrato.

L'oggetto della presente analisi è un inibitore delle proteasi, denominato Boceprevir (Victrelis, Merck Sharp & Dohme) che viene utilizzato, in associazione con peginterferon alfa e ribavirina, per il trattamento delle epatopatie croniche HCV correlate di genotipo 1.

Rilevanza della patologia e sua epidemiologia: l'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) è un problema sanitario rilevante sia sul piano mondiale che su quello nazionale. È **generalmente asintomatica** e in circa la metà dei casi di infezione cronicizza, progredendo in cirrosi o carcinoma epatocellulare. La maggior parte delle infezioni da HCV si verificano tra gli adulti, e il consumo di droga per via endovenosa è il fattore di rischio più comune. Ad oggi, questa infezione non è eradicabile, e una vaccinazione non è ancora disponibile. L'infezione da HCV avviene per via parenterale (trasfusioni di sangue o emoderivati da donatori non screenati, pratiche iniettive non sicure), emodialisi e cure odontoiatriche che rappresentano un fattore di rischio. L'esposizione al pericolo HCV può avvenire anche in ambito lavorativo (da aghi o strumenti taglienti contaminati) (cfr. cap. 2).

Ogni anno circa 150 000 nuovi casi si verificano negli Stati Uniti e in Europa occidentale, e circa 350.000 in Giappone. I tassi di incidenza di epatite acuta C sono diminuiti per tutte le età (esclusa la fascia di età 0-19 anni) sino al 2002 e sono rimasti pressoché stabili dal 2004 al 2010.

I portatori cronici dell'infezione in Italia rappresentano il 3% della popolazione. Nell'intera Nazione, l'infezione da HCV è la **prima causa di cirrosi e di epatocarcinoma, di morte per malattia di fegato e di indicazione**

al trapianto di fegato. Il trattamento dei pazienti anche con stadi iniziali di fibrosi appare vantaggioso in termini di rapporto costo/beneficio rispetto al trattamento delle complicanze della cirrosi (insufficienza epatica, scompenso, epatocarcinoma). Ciò avvalorava l'utilità di un programma di "case finding" indirizzato a soggetti eleggibili per il trattamento antivirale con l'obiettivo di attuare una prevenzione della progressione di malattia.

Boceprevir si propone come un trattamento innovativo in aggiunta allo standard di cura o una sostituzione di quest'ultimo?

Per discutere questo punto si rende necessario prendere in considerazione separatamente *il trattamento dell'epatite C cronica, l'epatite C acuta e la cirrosi epatica.*

L'attuale disponibilità di farmaci per il trattamento dell'Epatite cronica prevede la combinazione di Peg-IFN alpha2a (al dosaggio di 180 mcg/settimana) o Peg-IFN alpha2b (al dosaggio di 1,5 mg/kg/settimana) insieme alla ribavirina, ad un dosaggio di 15 mg/kg/d/die nei pazienti infetti con genotipi 1,4,5,6 e con una dose fissa di 800 mg/d/die nei genotipi 2 e 3, ad eccezione di coloro che presentano predittori sfavorevoli di risposta (Body Mass Index >25, insulino-resistenza, sindrome metabolica, fibrosi severa o cirrosi, età avanzata) i quali dovrebbero ricevere un dosaggio di ribavirina in base al peso, similmente al genotipo 1, 4, 5, 6.

L'Interferone (IFN) è una citochina la cui principale attività *in vivo* consiste nell'immunomodulazione e nella riduzione della replicazione virale e della proliferazione delle cellule infette. La peghilazione è un processo chimico che permette all'interferone di avere alcune caratteristiche vantaggiose tra cui: assorbimento più lento, emivita più lunga, clearance più lenta, riduzione dell'immunogenicità. La RBV è un analogo nucleosidico con attività antivirale contro i virus a DNA e RNA.

Le attuali linee guida raccomandano la somministrazione della terapia per 48 settimane nei pazienti affetti da genotipo 1,4,5, 6, e 24 settimane di terapia per coloro che sono affetti dai genotipi 2 e 3. Tale durata prestabilita va successivamente adattata in base alla risposta virologica del paziente [Rapid Virological Response (RVR), complete Early

Virological Response (cEVR) e partial Early Virological Response (pEVR), partial responder, null responder, slow responder] e **comporta costanti controlli della viremia.** Una viremia non rilevabile alla fine del trattamento definisce una End of Treatment Response (ETR). Il vero end-point virologico del trattamento è rappresentato da una **viremia non rilevabile 24 settimane dopo la fine della terapia**, che definisce una **Sustained Virological Response (SVR)**; è stato dimostrato che ottenere una SVR equivale a curare l'infezione in più del 99% dei pazienti (guarigione virologica) [8].

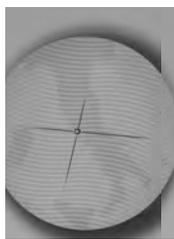
La durata e l'efficacia del **trattamento dell'epatite C acuta** dipendono dal genotipo virale e dalla cinetica dell'HCV-RNA durante le prime settimane di terapia; il regime terapeutico dovrebbe essere personalizzato sul singolo paziente che nell'85% dei casi potrà essere trattato secondo lo schema tradizionale. La durata del trattamento con PEG-IFN in monoterapia è attualmente di 24 settimane: un ciclo di 12 è efficace nei pazienti in cui l'HCV RNA non è più dosabile alla 4^o settimana (RVR). Il trattamento combinato IFN e ribavirina può essere considerato in pazienti con un basso tasso di risposta, come i pazienti coinfectati da HIV o con genotipo 1 [9].

I **pazienti cirrotici** sono coloro che hanno il maggior beneficio dall'ottenere la SVR perché è associata ad una riduzione dell'insorgenza dello scompenso epatico, di epatocarcinoma e della mortalità. viene bloccata la progressione in epatocarcinoma. La loro storia naturale vede una probabilità del 7,5%/anno di sviluppare un evento clinico (scompenso epatico con Child Pugh score ≥ 7 , epatocarcinoma, emorragia da varici, ascite, encefalopatia epatica, peritonite batterica spontanea, o morte).

I pazienti cirrotici sono anche i pazienti più difficili da trattare: il tasso di interruzioni della terapia è più alto rispetto ai pazienti non cirrotici, sia perché la probabilità di ottenere una SVR è più bassa (25% vs 45% per il genotipo 1), sia perché gli eventi avversi sono più frequenti e più gravi.

RUOLO DEL BOCEPREVIR NEL TRATTAMENTO DELLE EPATOPATIE HCV CORRELATE

Dal punto di vista **biotecnologico**, il Boceprevir è un inibitore della NS3/4A serine



protease che viene somministrato per via orale alla dose di 800 mg tre/die con i pasti. La NS3/4A serine protease è essenziale per la replicazione del virus e sembra essere parzialmente responsabile della capacità del virus HCV di evitare la clearance da parte del sistema immunitario dell'ospite. E', assieme al Telaprevir, il **primo anti-virale diretto** (DAAs) contro l'HCV e per tale motivo il suo utilizzo in pazienti con epatopatia da HCV appare di **grande interesse e innovatività**.

Indicazioni: secondo la Scheda tecnica (RCP) del prodotto (aggiornamento AIFA dell'aprile 2013) e secondo il NICE technology appraisal guidance 253 (2012), il Boceprevir è raccomandato, in combinazione con peginterferon alfa e ribavirina, nel trattamento dell'epatite cronica C di genotipo 1 negli adulti con epatopatia compensata che non hanno ricevuto trattamenti in precedenza, o in cui questi abbiano fallito.

L'efficacia del Boceprevir associato a peginterferon alfa e ribavirina induce una risposta virologica clinicamente più sostenuta del solo peginterferon alfa e ribavirina in pazienti con epatopatia da HCV con genotipo 1 indipendentemente dal grado di fibrosi epatica. La risposta ottenuta nei pazienti con epatopatia compensata, con o senza cirrosi, può essere considerata equivalente alla guarigione e può avere importanti ripercussioni sulla riduzione di trasmissione del virus. E', pertanto, da considerarsi una **terapia innovativa**.

Si può, pertanto, concludere che il boceprevir si propone come un trattamento innovativo in aggiunta al trattamento in sola duplice peginterferon alfa e ribavirina già previsto.

2. La fase valoriale (antropologica): rispetto della vita fisica e principio terapeutico

Beneficio preventivo - Non-maleficenza

Quali sono i benefici prevedibili per i pazienti in trattamento con boceprevir?

L'analisi che segue tiene conto dell'evidenza scaturita dai trials clinici di fase III (SPRINT 2 e RESPOND 2) condotti sia nei pazienti naive che in quelli con precedente fallimento terapeutico HCV Genotipo 1 [10,11].

L'analisi etica del **principio di beneficenza**

e non maleficenza nel caso di un farmaco anti-virale come il boceprevir deve tener conto della valenza di questo come principio terapeutico, ovvero:

*L'efficacia dello stesso di **tutelare la vita e la salute fisica e di alleviare la sofferenza, nel rispetto della libertà e della dignità della persona umana**, secondo il **principio di efficacia delle cure** e nel rispetto dell'**autonomia della persona** tenendo conto dell'**uso appropriato delle risorse** ed evitando l'**accanimento terapeutico**.*

L'efficacia del boceprevir nella tutela della vita e della salute dei pazienti HCV+ ovvero con epatopatie HCV correlate, così come appurate dalla guida NICE del 2012, -pur con alcune riserve riguardo alle meta-analisi eseguite in alcune sottopopolazioni di pazienti (cirrotici)- lo rendono consigliabile all'interno di una triplice terapia rispetto a quella duplice. Nel pianificare il trattamento triplice i passaggi da rispettare sono i seguenti: se dalla valutazione preliminare emerge l'indicazione al trattamento antivirale e sono state escluse patologie concomitanti che possano controindicare l'assunzione di interferone peghilato o di ribavirina, il medico specialista (Internista, Infettivologo o Gastroenterologo) propone al paziente di iniziare il trattamento antivirale e ne acquisisce il consenso informato dopo aver illustrato, tenendo conto delle sue capacità di comprensione, le indicazioni al trattamento e quelle alternative, le prevedibili conseguenze delle scelte operate, le possibilità di successo, la necessità di evitare gravidanze sino a sei mesi dalla fine del trattamento. Per quanto riguarda la durata del trattamento, dev'essere spiegato al paziente che gli attuali schemi prevedono una durata basata sulla risposta virologica rapida (RVR) e precoce (EVR). La terapia guidata dalla risposta (Response-guided therapy) permette di ridurre la durata del trattamento dei pazienti "facili", intensificare il trattamento nei pazienti "difficili" ma responder ed interrompere precocemente il trattamento, ormai inutile, nel paziente non responder. La risposta virologica dovrebbe essere valutata dopo 4 (fase lead-in), 12 e 24 settimane (stopping rule o futility rule) dall'inizio della terapia, successivamente, ogniquale volta si renda necessario per il monitoraggio e gestione degli eventi avversi. La valutazione della SVR si effettua 24 settimane dopo la fine del trattamento.

Va prospettato al paziente che la *cadenza delle visite* programmate durante il trattamento varia secondo le sue condizioni cliniche all'inizio della terapia e la loro successiva evoluzione, in particolare per quanto riguarda l'eventuale comparsa di effetti collaterali. La *valutazione degli effetti tossici e dell'aderenza del paziente al trattamento triplice* viene effettuata all'inizio della terapia, dopo 1, 2, 4 settimane e ogniqualvolta si renda necessario. Per tale motivo è importante specificare che la terapia dev'essere effettuata in concerto con il Medico di Medicina Generale (MMG) che rappresenta una figura essenziale nel percorso che si svolge dalla identificazione di un paziente, all'inizio allo specialista per la definizione della terapia e alla corretta somministrazione della stessa. Nei pazienti con infezione da HCV il trattamento è complesso e di lunga durata. La stretta collaborazione tra lo specialista e il MMG è, quindi, **un presupposto indispensabile per garantire assistenza e aderenza alla cura ed evitare situazioni di accanimento terapeutico dovuto ad una non corretta valutazione dei risultati**. Ad oggi appare di grande importanza il rispetto dei tempi di valutazione del paziente che devono corrispondere ad una velocizzazione dei test/analisi di laboratorio per un corretto monitoraggio da parte dei clinici ed una rapida modificazione della terapia che si rendesse opportuna. Allo stesso modo, nel momento in cui il medico ravvisi l'inutilità del trattamento (fine lead-in, 8° settimana e stopping rule), diviene eticamente corretto interrompere la terapia onde evitare al paziente effetti collaterali *ingiusti* e patologie ad essi correlate sfociando **nell'accanimento terapeutico** (mancanza di benefici per la salute del paziente e/o per la sua qualità di vita). Allo stesso modo, è **eticamente corretto non iniziare una terapia** in un paziente in cui la valutazione indichi ragionevolmente il fallimento della stessa. Appare, pertanto, eticamente non appropriato privilegiare nelle liste d'attesa i pazienti più *difficili* ma che, in alcuni casi, beneficiano poco o affatto della terapia, rispetto a pazienti meno gravi ma che, a causa delle liste d'attesa sono condannati ad una progressione della patologia e conseguente peggior gestione della stessa.

Una corretta informazione promuoverà la massima partecipazione del paziente alle scelte decisionali e l'adesione alle proposte diagnostico-terapeutiche. In tal modo viene rispettata la **libertà della persona** che verrà

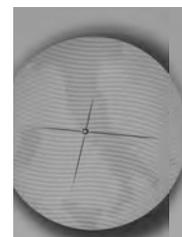
messa nelle condizioni di scegliere secondo il proprio concetto di **dignità personale**.

Le **analisi di costo e le valutazioni economiche** faranno riferimento a dati ufficiali (NICE/2012), rinviando al capitolo 5 per i dati italiani valutati dal nostro gruppo di lavoro. Dai dati NICE risulta che il confronto in termini di *incremental costeffectiveness ratio* (ICER) tra il trattamento in triplice, rispetto a quello in duplice, della popolazione naive (£11,601 per QALY gained – incremento QdL e sopravvivenza) e della popolazione già precedentemente trattata (£2909 per QALY gained)) è **dominante a favore del primo**. Il trattamento con triplice è risultato sotto le £ 20,000 per QALY gained, dimostrando che boceprevir rappresenta un **uso cost-effective delle risorse del sistema sanitario nazionale** per pazienti con epatite cronica di genotipo 1. Si tratta, quindi, di un **uso appropriato delle risorse** e le prescrizioni e i trattamenti risultano ispirati ad aggiornate e sperimentate acquisizioni scientifiche e **perseguono il beneficio del paziente secondo criteri di equità garantendo le più idonee condizioni di sicurezza del paziente**.

Prendendo in considerazione la valutazione economica di costo utilità condotta nel presente report, risulta che il confronto in termini di ICER per QALY tra il trattamento in triplice, rispetto a quello in duplice, è interessante sia per la popolazione naive (€10,198 per QALY guadagnato) che per la popolazione già precedentemente trattata (€4,509 per QALY guadagnato). Considerando una popolazione mista (F0-F4) ICER è risultato pari a €8,622, dimostrando quindi che boceprevir rappresenta un **uso cost-effective delle risorse anche per il sistema sanitario nazionale italiano** per pazienti con epatite cronica di genotipo 1.

Quali gli effetti collaterali/eventi avversi prevedibili derivanti dalla somministrazione di boceprevir?

La terapia antivirale per l'epatite virale C (HCV) con interferoni peghilati (Peg-IFN) alfa-2a e alfa-2b in associazione a ribavirina (RBV) è gravata in circa il 20-30% dei casi da una scarsa tollerabilità con una frequente insorgenza di effetti collaterali che può portare all'interruzione del trattamento in circa il 10-15% dei pazienti. La gestione degli effetti collaterali è fondamentale affinché la terapia abbia un esito



positivo: l'aderenza al trattamento, soprattutto nelle prime 12 settimane, è essenziale per ottenere una risposta virologica sostenuta (SVR). La riduzione della dose di Peg-IFN e/o RBV dopo questo periodo critico sembra avere effetti molto minori sulla SVR rispetto ad una eventuale cessazione anticipata della terapia.

I pazienti devono essere consapevoli del rischio elevato di sviluppare effetti collaterali (anche più di uno) che possono peggiorare la loro qualità della vita (QoL), devono inoltre essere istruiti sulle misure terapeutiche destinate a ridurre questi effetti collaterali, ad esempio l'uso di antipiretici, analgesici o antidepressivi. Alcuni degli effetti collaterali della terapia antivirale sono immediati, altri ritardati, alcuni ben tollerati, altri gravi a tal punto da portare a riduzione delle dosi o anche a sospensione del trattamento. I Peg-IFN possono inoltre provocare o aggravare disordini di tipo neuropsichiatrico (depressione), autoimmunitario (tiroidite), ischemico e infettivo, nonché causare depressione midollare soprattutto a carico dei neutrofili e delle piastrine.

I Trial registrativi del biennio 2001/02 [12, 13] hanno riportato in maniera indiretta effetti collaterali come la depressione (alfa 2b 9% vs alfa 2a 23%) e l'anemia (alfa 2° 22% vs alfa 2b 31%). Gli studi di comparazione diretta italiani MIST e NAST, e lo studio internazionale IDEAL, il più ampio condotto sinora, dimostrano che gli effetti collaterali più frequenti del trattamento con Peg-INF alfa2a + RBV sono neutropenia, rash cutaneo e infezioni, mentre con Peg-INF alfa2b + RBV sono più frequenti cefalea, nausea, febbre, mialgie e depressione. Tali eventi avversi si verificano sia in caso di pazienti naive, sia in caso di pazienti già trattati. La RBV aumenta il rischio di anemia emolitica che può presentarsi precocemente anche dopo 1 o 2 settimane dopo l'inizio della terapia; raramente compaiono reazioni acute da ipersensibilità: orticaria, angioedema, broncocostrizione. Il rischio di teratogenicità della RBV deve indurre ad informare pazienti sia maschi che femmine, circa l'importanza di evitare gravidanze sino a sei mesi dopo la fine del trattamento.

Prima di iniziare il trattamento con boceprevir e ogni qual volta si verifichi la necessità di introdurre una nuova terapia farmacologica in concomitanza con il boceprevir, il medico curante deve valutare le potenziali interazioni farmacologiche. Le principali interazioni da tenere presenti sono con i

farmaci ketoconazolo, cimetidina, amiodarone, flecainide, propafenone, midazolam per via venosa, sildenafil, simvastatina, lovastatina, etinilestradiolo (attenzione al rischio di ridotta efficacia della contraccettione orale), escitalopram, zolpidem (www.hep-druginteractions.org).

Alcuni effetti collaterali tipici di boceprevir, come la disgeusia, emergono nel corso della visita clinica. L'anemia necessita invece di un protocollo di monitoraggio e di gestione a parte, più intensivo rispetto alla duplice terapia. La triplice terapia con boceprevir comporta un calo medio dei valori di emoglobina di circa 5 g/dl (rispetto ai 3 g/dl della duplice terapia). Negli studi con il boceprevir, il ricorso all'eritropoietina avveniva nel 43% dei pazienti. Per tali motivi, il monitoraggio dell'emocromo deve avvenire con frequenza settimanale fino al raggiungimento del nadir dei livelli di emoglobina (in genere al terzo-quarto mese). Le possibilità di gestione dell'anemia, ricordando che l'ipotesi di una riduzione di dosaggio di boceprevir non è assolutamente da prendere in considerazione, includono la riduzione del dosaggio della ribavirina e la somministrazione di eritropoietina, riservando le emotrasfusioni ai casi più gravi. Le analisi retrospettive degli studi di fase III del boceprevir, ed uno studio randomizzato (RCP Victrelis, 2013) hanno dimostrato che la diminuzione della dose di ribavirina non sembra aver un impatto negativo sulla SVR. Questo dato è in controtendenza rispetto a quanto noto per la duplice terapia, in cui la diminuzione della dose di ribavirina ha un impatto negativo sulla SVR quando la dose cumulativa è inferiore al 60% della dose prevista.

Sono prevedibili benefici e/o danni potenziali per gli altri stakeholders qualora si somministri boceprevir?

Providers (Ospedali, ecc.): il costo dei providers corrisponde alla dose di boceprevir che va aggiunta alla terapia triplice già correntemente attuata. Tali costi, che gravano prevalentemente sugli ospedali, anche se in day hospital, tuttavia, si presume che vengano controbilanciati dal miglioramento dei risultati e dall'aumento dei casi SVR.

Medici: per i MMG si può prevedere un aggravio di impegno e responsabilità in quanto la terapia richiede uno stretto monitoraggio laboratoristico e di controllo degli effetti

collaterali. È prevedibile anche un maggior impegno nel favorire la compliance del paziente alla terapia nel tentativo di evitare l'interruzione della terapia. Ciononostante, i risultati che si attendono compensano tale aggravio.

Produttori: a livello commerciale è prevedibile che boceprevir entri in concorrenza con altri inibitori delle proteasi (es. telaprevir). La scelta dell'uso del tipo di inibitore delle proteasi sarà pertanto di pertinenza esclusiva del prescrittore.

L'impiego di boceprevir mette in discussione convinzioni religiose, culturali o morali del paziente?

Boceprevir non risulta mettere in discussione convinzioni di questo tipo.

L'impiego di boceprevir mette in discussione rispetto alla dignità umana e professionale dell'operatore sanitario?

Boceprevir non risulta mettere in discussione convinzioni di questo tipo.

Libertà e responsabilità

L'uso del boceprevir inficia l'autonomia del paziente? La sua somministrazione comporta particolari rischi/problematicità delle quali il paziente deve essere informato?

Questo è un aspetto particolarmente importante e delicato perché concerne la preservazione dell'autonomia del paziente. È fondamentale che il paziente riceva un'appropriate informazione in relazione al consenso alle cure così come alla compliance al piano terapeutico. Relativamente al primo aspetto, occorre fornire al paziente una corretta informazione attraverso il dialogo personale con il medico prescrittore, attraverso la piena comprensione dell'informazione ricevuta dal prescrittore, così come la massima libertà e capacità decisionale.

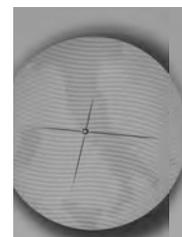
Quale è il grado di vulnerabilità dei pazienti cui viene somministrato boceprevir?

I pazienti a cui viene somministrato il boceprevir possono presentare diversi gradi

di vulnerabilità andando dai gradi minori, rappresentati dagli HCV+, a gradi vieppiù più gravi (epatite acuta, epatite cronica, cirrosi). La terapia cambia, a seconda della risposta del paziente e del tipo di patologia, in termini di settimane di somministrazione: da 24 di triplice + 4 di duplice - nei naive non cirrotici che rispondono precocemente (negativi all'8° settimana di terapia), a 4 di lead in + 32 di triplice + 12 di duplice - nei naive non cirrotici che rispondono tardivamente (partial responder e relapser non cirrotici) sino a 4 di duplice + 44 di triplice (non responder e nei cirrotici). Si tratta di pazienti già in cura con peginterferon alfa e ribavirina e che, quindi, presentano già una certa vulnerabilità data dagli effetti di questi farmaci. Si tratta di effetti collaterali che incidono anche pesantemente sulla QdV dei pazienti tanto che vi è un drop out del 15% circa.

A fronte di tali dati diviene centrale da un punto di vista etico verificare il rapporto costi/benefici sul singolo tipo di paziente, addirittura sul singolo paziente. Tutti i pazienti devono avere il diritto di essere valutati se idonei ad un trattamento in triplice terapia. In realtà gli organi regolatori (AIFA) impongono una priorità sulle tempistiche di trattamento in relazione ai costi. Ovvero, trattare in modo prioritario i pazienti con maggior urgenza (cirrosi e fibrosi avanzata) che, in realtà, sono quelli che beneficiano meno della terapia proprio a causa dell'avanzato stadio della terapia e riportano gli effetti collaterali meno gestibili, con maggior sofferenza.

Appare evidente come soltanto una forte motivazione possa indurre questi pazienti a resistere per l'intero ciclo terapeutico. La motivazione può provenire soltanto da una corretta, dettagliata e paziente informazione da parte del medico che tiene in cura il paziente, al quale spetterà di fornire ogni spiegazione dei sintomi che possono sorgere e che possono impensierire il paziente, nonché i possibili rimedi. Si tratta, infatti, di disturbi affrontabili da un punto di vista clinico in modo efficace, ma ciò diviene possibile solo se il paziente è in grado di riconoscere il sintomo, denunciarlo al medico e correre ai ripari. Ecco che, in definitiva, il momento informativo, che non deve ridursi ai primi incontri, ma deve continuare durante l'intero iter terapeutico, diviene il più prezioso ai fini della compliance alla terapia. Tra le informazioni non può



essere taciuta la percentuale di guarigione correlata alla patologia e che la risposta del paziente può modificare in positivo o in negativo la percentuale di risposta. Queste informazioni dovranno essere anche correlate alla probabilità di presentare effetti avversi più o meno gestibili. In altre parole il pz dev'essere messo nella condizione di poter scegliere per se stesso. Tuttavia va anche specificato che il verificarsi di effetti avversi corrisponde ad un marker di efficacia terapeutica.

Chi ha il compito di mettere a confronto i danni e i benefici derivanti da boceprevir valutandone la preferibilità rispetto ad altri trattamenti?

Premesso che, per gli HCV Genotipo 1, ad oggi gli unici trattamenti previsti sono la duplice e la triplice terapia, e che attendere nuove molecole farmacologiche corrisponde ad un maggior rischio di progressione della malattia, si ribadisce che l'unico danno proveniente in modo specifico dal boceprevir –rispetto al PEG-INF e alla RBV- è un incremento dell'anemia e la disgeusia. Entrambi sono agevolmente gestibili. D'altro canto i benefici provenienti dal solo boceprevir sono un incremento sensibile della possibilità di guarigione (sino a 2-3 volte superiori rispetto alla duplice) e, in alcuni casi, pazienti non responder alla duplice possono invece rispondere alla triplice. Si tratta di un farmaco direttamente attivo sul virus che, quindi, può portare alla guarigione virologica (non rilevanza del virus nel sangue).

Il medico che tiene in cura il paziente, come riportato anche precedentemente, è la persona deputata ad analizzare i benefici che il paziente ricava dal trattamento rispetto agli effetti collaterali della terapia, e deve cogliere il momento in cui modificare posologia e tempi di somministrazione o eventualmente sospendere (es. non responder).

Si tratta di farmaci che, con paziente rispondente, danno la speranza non solo di sopravvivere, bensì anche di ottenere un importante miglioramento della QdV, per cui non andrebbero rifiutati a priori o interrotti a fronte dei primi inconvenienti.

Un buon rapporto con il paziente aiuta il medico a valutarne anche gli aspetti psichici, identificandone un'eventuale depressione iatrogena in atto. Il medico avrà gli elementi per ragionare sul singolo caso, soppesando –in quel

caso- quanto giovi continuare oppure modificare la terapia al fine di mitigare un sintomo particolarmente frustrante per il paziente.

Ne deriva, ancora una volta, l'importanza della relazione medico-paziente.

Socialità e sussidiarietà

Quali sono le conseguenze derivanti dall'impiego del boceprevir a livello di giustizia (commutativa e distributiva) nel sistema sanitario? Ovvero, i principi di socialità e di sussidiarietà vengono sostanzialmente rispettati?

Dall'analisi dei dati attualmente disponibili, l'introduzione di Boceprevir all'interno del percorso di cura di questa tipologia di pazienti sembra tener conto della sostenibilità economico-finanziaria, organizzativa, ordinamentale. In particolare, occorrerà prestare molta attenzione all'uguale accesso alle cure per uguali bisogni di salute. L'equità sarà salvaguardata se il sistema sanitario nazionale/regionale sarà in grado di garantire in maniera equitativa l'erogazione del farmaco, in particolar modo su scala regionale. Inoltre, le analisi economiche disponibili, sia a livello internazionale che nazionale, mettono in evidenza che Boceprevir è costo-efficace in aggiunta alla duplice terapia. Nella prospettiva di valutazione economica che tiene conto della dimensione della società, l'utilizzo di Boceprevir risulta cost-saving.

ANALISI ETICA

3. MOMENTO VALUTATIVO

In questo report di HTA, il livello etico risente di almeno due principali fattori da considerare in ordine successivo di importanza:

1. *L'efficacia clinica* (attesa la compliance e, dunque, tra l'altro, il consenso del paziente);
2. La *socialità* e la *sussidiarietà* (equità, giustizia distributiva, sostenibilità economico-finanziaria ed attuabilità organizzativo-strutturale).

Efficacia clinica. Dal momento che boceprevir ha mostrato di fornire un certo beneficio clinico non soltanto senza aggravare la QdV nei pazienti trattati ma, anzi, potendo fornire un contributo alla qualità della sopravvivenza, sotto il profilo clinico il suo uso

risulta, in linea generale, eticamente accettabile.

Socialità e sussidiarietà Ai fini della equità sostanziale e della giustizia distributiva, dato che boceprevir erogato in seconda linea mostra costi paragonabili se non minori dello standard, si tratta di verificarne l'attuabilità organizzativa

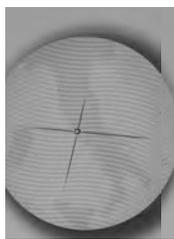
predisponendo gli opportuni implementi e/o reingegnerizzazioni.

In definitiva, alla luce della prospettiva etica assunta e stanti le necessarie precisazioni sopra poste, si può profilare per il boceprevir una valutazione di accettabilità etica.

Bibliografia

- [1] Codice di Deontologia medico del 2006.
- [2] Comitato Nazionale per la Bioetica. SCOPI, LIMITI E RISCHI DELLA MEDICINA. 14 dicembre 2001 2.3
- [3] Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, Claxton K, Golder S, Riemsma R, Woolacoot N, Glanville J. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technol Assess.* 2004 Sep;8(36):iii-iv, ix-xi, 1-158.RCP Victrelis, 2013.
- [4] INAHTA'S Working Group on handling ethical issues. Final report, 2005.
- [5] Sacchini D, Refolo P. L'Health Technology Assessment (HTA) e i suoi aspetti etici *Medicina e Morale* 2007/1: 101-39.
- [6] Di Pietro ML, Saulle R. HTA di denosumab nella prevenzione delle fratture da osteoporosi: considerazioni etiche. *Ital J Public Health* 2011; 8(2supp).
- [7] Sacchini D. Analisi etica nell'HTA sulla vaccinazione antipneumococcica con Synflorix™ (PHiD-CV). *Ital J Public Health* 2009; 6(4, Suppl.).
- [8] *EASL J Hepatol* 2011; 55: 245-64.
- [9] Wiegand L. et al. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:860-5. www.hep-druginteractions.org. Ultimo accesso 03 Maggio 2013
- [10] Fred Poordad, M.D., Jonathan McCone, Jr., M.D., Bruce R. Bacon, M.D., Savino Bruno, M.D., Michael P. Manns, M.D., Mark S. Sulkowski, M.D., Ira M. Jacobson, M.D., K. Rajender Reddy, M.D., Zachary D. Goodman, M.D., Ph.D., Navdeep Boparai, M.S., Mark J. DiNubile, M.D., Vilma Sniukiene, M.D., Clifford A. Brass, M.D., Ph.D., Janice K. Albrecht, Ph.D., and Jean-Pierre Bronowicki, M.D., Ph.D. for the SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1195-1206
- [11] Bruce R. Bacon, M.D., Stuart C. Gordon, M.D., Eric Lawitz, M.D., Patrick Marcellin, M.D., John M. Vierling, M.D., Stefan Zeuzem, M.D., Fred Poordad, M.D., Zachary D. Goodman, M.D., Ph.D., Heather L. Sings, Ph.D., Navdeep Boparai, M.S., Margaret Burroughs, M.D., Clifford A. Brass, M.D., Ph.D., Janice K. Albrecht, Ph.D., and Rafael Esteban, M.D. for the HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1207-1217
- [12] Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001 Sep 22;358(9286):958-65
- [13] Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002 Sep 26;347(13):975-82.



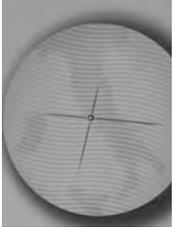


Elementi chiave per il processo decisionale - HTA Boceprevir

Giuseppe La Torre, Luca Miele

- Le infezioni da virus dell'epatite C (HCV) sono un serio problema di salute pubblica e la malattia epatica cronica secondaria da HCV è una delle cause principali per il trapianto di fegato
- Nel nostro Paese ogni anno 6400 persone muoiono per infezione da HCV (tasso di mortalità 4/1000).
- In Italia, l'incidenza è diminuita dal 5 per 100.000 abitanti nel 1985 a 0.2 per 100.000 abitanti nel 2010.
- La prevalenza di soggetti anti-HCV positivi è inferiore al 3% nei soggetti di età inferiore ai 50 anni e aumenta con il crescere dell'età, con punte di oltre il 40% tra gli ultrasessantenni in alcune aree.
- Il trattamento della infezione da HCV è da sempre la 'risposta virologica sostenuta' (SVR), definita come l'assenza di RNA virale rilevabile nel siero dopo 24 settimane dalla fine della terapia.
- L'impiego della duplice terapia con Interferone pegilato e Ribavirina ha garantito un incremento della percentuale dei pazienti con risposta virologica sostenuta. Tuttavia, nonostante la ottimizzazione delle terapie, i soggetti con genotipo 2/3 hanno una SVR nel 70-80% dei casi, mentre per i soggetti con HCV genotipo 1 la SVR è raggiungibile solo nel 40-50% dei casi.
- Boceprevir (Victrelis), un inibitore delle proteasi, rappresenta un'innovazione nel panorama terapeutico dell'epatite cronica da HCV.
- L'aggiunta di Boceprevir al trattamento con Interferone e ribavirina, che configura la cosiddetta triplice terapia per la cura di pazienti con Epatite cronica da HCV consente di arrivare alla risposta virologica sostenuta nel 66% (Trial SPRINT-2 e RESPOND-2) dei pazienti, con basse percentuali di recidiva.
- L'analisi di impatto sul budget mostra che per il primo anno, considerando sia individui precedentemente trattati che quelli non trattati, il trattamento con Boceprevir ha un impatto pari a circa 66 milioni di Euro.
- Complessivamente l'analisi costo-utilità basata sulla tipologia di paziente mostra per Boceprevir un rapporto costo-efficacia incrementale molto favorevole (ICER pari a €8.622).
- La gestione della triplice terapia con boceprevir, per la sua complessità, richiede visite ambulatoriali mensili, almeno inizialmente, per monitorare l'aderenza al trattamento, l'efficacia e gli effetti collaterali.
- La gestione dei pazienti con HCV è particolarmente complessa e articolata e risulta essenziale un'alleanza tra paziente, suoi familiari, MMG e centri specialistici.
- Dal punto di vista etico l'impiego di Boceprevir è da considerare accettabile. Ai fini della equità sostanziale e della giustizia distributiva occorrerà tener presente possibili criticità derivanti dall'implementazione di aspetti organizzativi.





QIJPH - 2013, VOLUME 2, NUMBER 5

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH