

Disponibilità a pagare e innovazione: il caso dei farmaci anti-HCV nel Sistema Sanitario Italiano

Francesco Saverio Mennini^{1,4}, Andrea Marcellusi^{1,2}, Raffaella Viti¹, Massimo Andreoni³

¹ Economic Evaluation and HTA (CEIS-EEHTA) - IGF Department, Faculty of Economics, University of Rome "Tor Vergata", Rome - Italy

² Department of Demography, University of Rome "La Sapienza", Rome - Italy

³ University of Rome "Tor Vergata", Rome - Italy

⁴ Institute for Leadership and Management in Health - Kingston University London, London - UK

Willingness to pay for innovation: the case of the anti-HCV drugs from the Italian National Health Service perspective

Introduction: The hepatitis C virus (HCV) induces several pathological conditions with a substantial medical and economic burden. Currently licensed treatments for HCV infection include pegylated and standard interferon alpha (IFN), ribavirin (RBV), the protease inhibitors boceprevir, telaprevir, and sofosbuvir. A new scenario of therapy for HCV infection is being established following new treatments approval. The aim of this study is to evaluate new strategies long-term health outcomes and the willingness to pay for new anti-HCV treatments from the Italian societal perspective.

Methods: A multistate morbidity-mortality model was developed to estimate the infection progression in a theoretical cohort of Italian subjects. The Markov model considered 12 health states (F0, F1, F2, F3, Compensated cirrhosis (F4), SVR, decompensated cirrhosis, HCC, Transplantation (1 year), Transplantation (years later), HCV-related death and death from other causes) and 42 transition probabilities. The model was fed with data from national and international literature. The effectiveness of the new treatment strategies was hypothesized taking into account a literature review of clinical trials of innovative drugs that in the near future will be available in Italy. Estimates were also obtained for the cumulative number of HCV-related disease cases and the direct and indirect medical costs that will be avoided because of the increased effectiveness of new treatments.

Results: The cohort of subjects with chronic HCV in 2013 contained 267,190 subjects; of these about 17,600 patients F3-F4 are treated with drug therapy. The model predicted that the cumulative cases of HCV-related diseases prevented because of the larger effectiveness of the new treatments amounted to 47,433 after 7 years, 156,507 after 17 years, 256,942 after 27 years. The direct net medical costs, excluding the drug cost, amounted to € 18.13, € 72.33 and € 143.24 millions after 7, 17 and 27 years respectively, plus € 166.51, € 950.3 and € 551.53 millions attributable to indirect costs avoided, for the same time span. Furthermore, it was estimated that each patient treated with new drugs would save about € 12,000 in terms of direct costs, and € 4,000 in terms of indirect costs.

Conclusion: This model is the first attempt to estimate the saving that use of new anti-HCV drugs would cause, which may increase the NHS willingness to pay for the acquisition of such new drugs. An important share of the cost per treated patient can be balanced with the reduction of direct and indirect costs caused by the greater effectiveness of new treatments.

Keywords: Anti-HCV drugs, Chronic HCV, Effectiveness, Innovative drugs, Willingness to pay

Introduzione

Il virus dell'epatite C (HCV) è un virus principalmente a trasmissione ematica che provoca viremia persistente in circa il 75% delle persone infettate (1). In Italia, la prevalenza dei sog-

getti con una positività ematica all'HCV RNA è generalmente superiore al 3% nei nati prima del 1950 e aumenta progressivamente con l'età, mentre è considerevolmente più bassa, in assenza di tossicodipendenza, nelle generazioni più giovani (1).

Il problema dell'infezione da HCV risiede nella possibile evoluzione clinica che si manifesta nel soggetto infetto nel medio/lungo periodo. Nel corso degli anni, infatti, l'HCV cronica può portare alla cirrosi epatica e, infine, alla morte. L'HCV è una malattia asintomatica e, come tale, viene trattata principalmente in una fase avanzata (1). Tra i pazienti che acquisiscono l'infezione da HCV, infatti, oltre il 90% diventa portatore cronico, sviluppando nel 65-95% dei casi un'epatopatia cronica e nel 10-30% dei casi un rischio di evolvere in cirrosi nell'arco di 25-30 anni (2). I soggetti cirrotici a loro volta hanno una probabilità per anno dell'1-3% di sviluppare

Accepted: May 25, 2015

Published online: June 25, 2015

Indirizzo per la corrispondenza:

Andrea Marcellusi
Economic Evaluation and HTA (EEHTA) - Faculty of Economics
Università di Roma "Tor Vergata"
Via Columbia 2, 00133 Roma, Italy
andrea.marcellusi@uniroma2.it

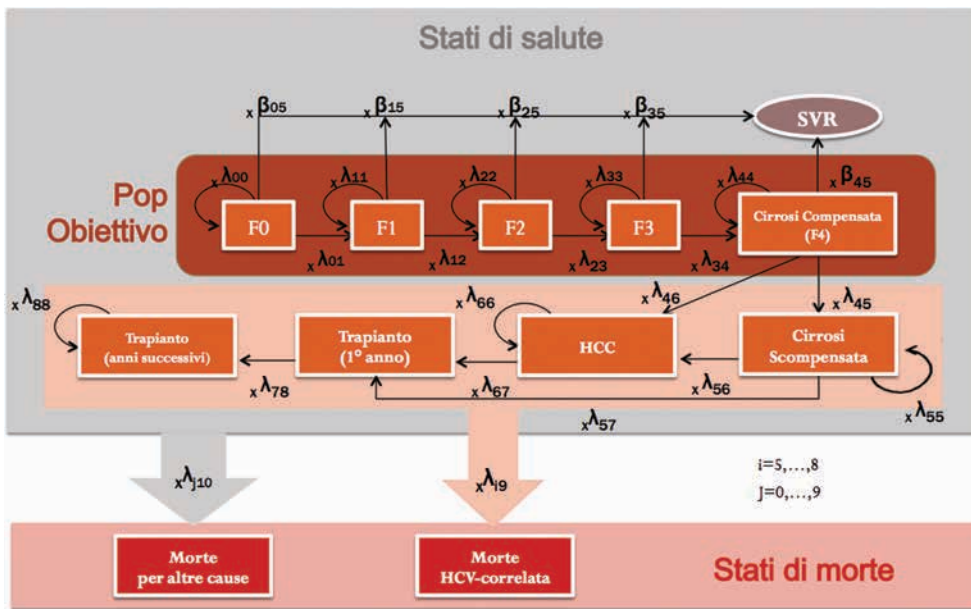


Fig. 1 - Struttura del modello. HCC = epatocarcinoma; HCV = virus dell'epatite C; pop = popolazione; SVR = risposta virale sostenuta.

un epatocarcinoma (HCC) (2). Il rilevante impatto della malattia in termini epidemiologici comporterà per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) italiano l'esigenza di affrontare nei prossimi 5-10 anni un gran numero di cure per un numero sempre crescente di pazienti (3).

I trattamenti attualmente autorizzati per curare l'infezione da HCV comprendono: l'interferone pegilato e l'interferone standard alfa (IFN), la ribavirina (RBV), gli inibitori della proteasi (boceprevir, telaprevir e simeprevir) e sofosbuvir (nucleotide che agisce come inibitore della polimerasi NS5B). Un certo numero di nuovi farmaci stanno per essere introdotti sul mercato o sono in varie fasi di sviluppo. La durata del trattamento con questi farmaci è più breve (12-24 settimane) ed è accompagnata da minori effetti collaterali. Inoltre, alcuni possono essere somministrati senza IFN e, in diversi studi clinici, hanno mostrato tassi di guarigione (*Sustained Virologic Response*, SVR) di oltre il 90% (4).

Da un precedente studio di Marcellusi et al. è stato desunto che l'infezione cronica da HCV sia una condizione patologica a elevato impatto economico e sociale. Gli autori hanno stimato un onere complessivo annuo pari a oltre un miliardo di euro di cui circa il 39% legato a costi diretti sanitari, e ben il 61% attribuibile a perdita di produttività causata all'assenza dal lavoro per malattia (5). Inoltre, lo studio di Mennini et al., del 2013, ha stimato una riduzione dei costi diretti sanitari associati alla gestione dei pazienti con HCV di oltre il 34,3% a livello nazionale rispetto al 2012 grazie all'introduzione progressiva dei nuovi trattamenti anti-HCV presto disponibili in Italia (con un utilizzo dei nuovi farmaci compreso tra il 10 e il 35%) (3).

La maggiore efficacia dei nuovi farmaci potrà ridurre il carico della malattia e quindi i relativi costi; l'entità di questa riduzione dei costi rappresenta un indicatore di quanto il SSN potrebbe essere disposto a spendere per averli (*willingness to pay*). Proprio in quest'ottica, l'obiettivo di questo studio è quello di descrivere l'onere epidemiologico ed economico

che l'HCV comporterà nel corso dei prossimi anni in Italia. In particolare, lo studio intende valutare l'impatto che i futuri livelli di SVR dei trattamenti anti-HCV potranno avere sul carico della malattia e sulla relativa riduzione dei costi diretti e indiretti.

Metodi

Al fine di perseguire gli obiettivi preposti è stato sviluppato un modello di mortalità-morbilità multistato che, attraverso la costruzione di un processo markoviano, riproduce la storia naturale dell'infezione da HCV sulla coorte di soggetti prevalenti in Italia nell'anno 2013 in carico al SSN. Nel processo stocastico sono stati considerati dei parametri economici associati agli stati di malattia in grado di predire il peso economico sostenuto dal SSN per il trattamento e la cura della malattia. La struttura del modello di Markov (stati di malattia e probabilità di transizione) è rappresentata nella Figura 1. Per maggiori dettagli sulle probabilità di transizione impiegate nel modello, si veda la Tabella I. L'analisi ha previsto un follow-up di 10, 20 e 30 anni nella prospettiva sociale italiana con cicli di transizione di 12 mesi.

Scenari di analisi

Complessivamente, in Italia, sono stati stimati circa 267.190 soggetti (IC95%: 161.093-494.451) con diagnosi di HCV con livello di fibrosi da F0 a F4 (5), i quali rappresentano la radice epidemiologica dell'analisi. Tuttavia, rispecchiando la pratica clinica corrente, il modello assume che i pazienti in trattamento farmacologico siano i soli pazienti con grado F3-F4. Viceversa, i pazienti negli stati F0-F2 vengono seguiti dai centri clinici e rappresentano il solo serbatoio di pazienti che nel corso degli anni peggioreranno il loro stato di fibrosi e verranno trattati una volta che avranno raggiunto i livelli di fibrosi previsti per l'inizio del trattamento (5).

TABELLA I - Probabilità di transizione

Parametro	Descrizione e parametri utilizzati per la stima della probabilità di transizione	Fonte
Transizioni dallo stato F0 (Stato 0)		
${}^x\lambda_{00}$	Probabilità dell'individuo con grado di fibrosi (F0) all'età x di rimanere stabile (complemento a 1 delle restanti probabilità dallo stato 0) $1 - {}^x\lambda_{01} - {}^x b_{05} - {}^x\lambda_{10}$.	Probabilità complementare
${}^x\lambda_{01}$	Probabilità dell'individuo con F0 all'età x di progredire a F1.	(3, 5, 10, 11)
Transizioni dallo stato F1 (Stato 1)		
${}^x\lambda_{11}$	Probabilità dell'individuo con F1 all'età x di rimanere stabile.	Probabilità complementare
${}^x\lambda_{12}$	Probabilità dell'individuo con F1 all'età x di progredire a F2.	(3, 5, 10, 11)
Transizioni dallo stato F2 (Stato 2)		
${}^x\lambda_{22}$	Probabilità dell'individuo con F2 all'età x di rimanere stabile.	Probabilità complementare
${}^x\lambda_{23}$	Probabilità dell'individuo con F2 all'età x di progredire a F3.	(3, 5, 10, 11)
Transizioni dallo stato F3 (Stato 3)		
${}^x\lambda_{33}$	Probabilità dell'individuo con F3 all'età x di rimanere stabile.	Probabilità complementare
${}^x\lambda_{34}$	Probabilità dell'individuo con F2 all'età x di progredire a F3.	(3, 5, 10, 11)
Transizioni dallo stato cirrosi compensata (F4) (Stato 4)		
${}^x\lambda_{44}$	Probabilità dell'individuo con F3 all'età x di rimanere stabile.	Probabilità complementare
${}^x\lambda_{45}$	Probabilità dell'individuo con F4 all'età x di progredire a cirrosi scompensata.	(3, 5, 10, 11)
${}^x\lambda_{56}$	Probabilità dell'individuo con F4 all'età x di progredire a HCC.	(3, 5, 10, 11)
Transizioni verso la guarigione (Stato Z → Stato 00)		
${}^x b_{z5}$ Z = 0, ..., 4	${}^x b_{z5}$ Z = 0, ..., 4	${}^x b_{z5}$ Z = 0, ..., 4
Transizioni dallo stato cirrosi scompensata (Stato 5)		
${}^x\lambda_{55}$	Probabilità dell'individuo con cirrosi scompensata all'età x di rimanere stabile.	Probabilità complementare
${}^x\lambda_{56}$	Probabilità dell'individuo con cirrosi scompensata all'età x di progredire a HCC.	(3, 5, 10, 11)
${}^x\lambda_{57}$	Probabilità dell'individuo con cirrosi scompensata all'età x di subire un trapianto di fegato	(3, 5, 10, 11)
Transizioni dallo stato HCC (Stato 6)		
${}^x\lambda_{66}$	Probabilità dell'individuo con HCC all'età x di rimanere stabile.	Probabilità complementare
${}^x\lambda_{67}$	Probabilità dell'individuo con HCC all'età x di subire un trapianto di fegato.	(3, 5, 10, 11)
Transizioni dallo stato Trapianto (1°anno - Stato 7)		
${}^x\lambda_{78}$	Probabilità dell'individuo che ha subito un trapianto di passare all'anno successivo.	(3, 5, 10, 11)
Transizioni dallo stato Trapianto (anni successivi - Stato 8)		
${}^x\lambda_{88}$	Probabilità dell'individuo che ha subito un trapianto all'età x di rimanere stabile.	(3, 5, 10, 11)
Transizioni verso morte per HCV (Stato i → Stato 9)		
${}^x\lambda_{i9}$ i = 5, ..., 8	Probabilità di morte per età da qualsiasi stato per HCV	(3, 5, 10, 11)
Transizioni verso morte per altre cause (Stato j → Stato 10)		
${}^x\lambda_{j10}$ j = 0, ..., 8	Probabilità di morte per età da qualsiasi stato per altra causa.	(31)

Il primo scenario, definito caso-base, ha proiettato la coorte di trattabili assumendo le seguenti ipotesi:

- 17.600 pazienti trattati con duplice e triplice terapia il primo anno su 239.000 pazienti in F3-F4 (pari al 7,4% degli eleggibili al trattamento);
- il modello assume un tasso di trattamento costante sulla popolazione negli anni successivi. Ogni anno vengono trattati il 7,4% dei pazienti in F3-F4, siano essi provenienti dagli stati di fibrosi meno gravi piuttosto che persistenti nel medesimo stato;
- il modello non prevede la possibilità che nuovi pazienti entrino nello stato F0 ipotizzando costante e statico l'ammontare di pazienti obiettivo dell'analisi.

Tale scenario è stato confrontato con uno scenario alternativo, definito scenario, in cui si sono considerate le seguenti assunzioni:

- tutti i pazienti trattati con duplice e triplice terapia vengono trattati con i nuovi farmaci a livelli di SVR variabili in base a quanto disponibile in letteratura (approfondito nel paragrafo Efficacia dei trattamenti);
- la percentuale dei pazienti trattati rimane costante come già previsto nel caso-base; e
- la coorte rimane statica in ingresso (non entrano nuovi pazienti nel modello ma si prevede solo il passaggio dei pazienti presenti all'anno 0 da uno stato all'altro per progressione di malattia).

Dati epidemiologici

L'analisi ha previsto la proiezione futura della coorte di soggetti infetti da HCV cronica in stato di fibrosi da F0 a F4 (cirrosi compensata), individuata nel 2014 (4).

Il modello è stato sviluppato in funzione di una coorte statica che prevede di seguire solo i pazienti presenti a oggi sul territorio italiano, senza tenere in considerazione i pazienti che contraggono il virus o vengono diagnosticati negli anni successivi. In questo modo, non è stato necessario introdurre ulteriori assunzioni su dati di incidenza per età della popolazione ed è stato effettuato un focus sulla popolazione effettivamente individuabile a oggi. Tale popolazione è stata poi distribuita per grado di fibrosi, genotipo ed età.

Il contingente di soggetti in F0-F4 è stato ripartito secondo le differenti varianti genetiche del virus: il genotipo 1 che si riscontra con maggiore frequenza nella popolazione italiana (54,22%), i genotipi 2/3 (38,21%) e il genotipo 4+altri (7,57%) (5, 6). Infine, la coorte è stata distribuita per classi di età quinquennali in modo da considerare la funzione dei rischi di morte dipendenti dalla struttura per età della popolazione considerata (3). Nella Tabella II viene riportata la radice della tavola morbosità-mortalità multistato.

Una volta definita la struttura del modello e l'ammontare iniziale della popolazione simulata, è necessario individuare le probabilità di transizione per età tra i diversi stati considerati. A oggi, non esistono registri o dati attendibili riferiti alle patologie HCV-correlate esaminate in questo studio. Tuttavia, lo studio di Marcellusi et al. del 2014 (5) ha effettuato una revisione sistematica della letteratura per individuare la

TABELLA II - Contingente iniziale di individui per stato patologico (radice della tavola)

Stati	Totale	G1	G2-G3	G4+
F0	2.827	1.533	1.080	214
F1	8.481	4.598	3.241	642
F2	16.811	9.115	6.424	1.273
F3	36.900	20.007	14.100	2.793
Cirrosi compensata (F4)	202.171	109.616	77.251	15.304
Totale	267.190	144.869	102.095	20.226

prevalenza delle principali patologie HCV-correlate in Italia. Inoltre, sono stati condotti differenti studi in grado di fornire dati scientifici relativi al peso delle patologie sulla popolazione italiana e sulla progressione/cura delle patologie considerate (7-13). Partendo dagli studi menzionati sono state stimate le probabilità descritte nella Tabella I.

Dati di costo

Per la stima dei costi sono stati considerati sia i costi diretti sanitari (ospedalizzazioni, farmaci, trattamento e cura dei pazienti), sia i costi indiretti intesi come perdita di produttività dovuta ad assenza dal lavoro causata dalla malattia (5). I costi diretti sanitari annuali considerati nel modello fanno riferimento a costi aggregati per la gestione delle patologie HCV-correlate (visite specialistiche, analisi e controlli), terapie farmacologiche di supporto e ospedalizzazioni (14, 15).

Per i pazienti con infezione cronica (F0-F3) e cirrosi compensata (F4) sono stati considerati anche i costi dei trattamenti con duplice [interferone pegilato (peg-IFN) e ribavirina] e triplice terapia (Peg-IFN, ribavirina, telaprevir o boceprevir), valutando il dosaggio medio riportato in scheda tecnica e il prezzo di cessione al SSN al netto degli sconti previsti per legge (3, 5). Come già specificato nel paragrafo precedente, il modello ha assunto che solo una quota parte dei pazienti in F3-F4 fosse sottoposta a trattamento. Sia nel caso-base (terapia duplice o triplice) che nello scenario (trattamento con farmaci innovativi) si ipotizza il trattamento di una percentuale fissa di pazienti F3-F4 pari al 7,4% della popolazione trattabile (5, 14). La restante quota parte rimane in osservazione, effettuando controlli periodici per la verifica dello stato di patologia ed eventuali correttivi sugli stili di vita (5, 14, 16, 17) (Tab. III).

Infine, sono stati inclusi come impatto economico degli eventi avversi i soli costi del trattamento delle anemie. In questo caso, è stato calcolato il costo medio attribuibile alle anemie dei pazienti in trattamento attraverso quanto già pubblicato in letteratura.

Nelle simulazioni dello scenario, non conoscendo a oggi i prezzi di tutte le nuove strategie anti-HCV tuttora in fase di approvazione, si è considerato un prezzo pari a €0 in modo da stimare la riduzione di spesa al lordo del prezzo dei farmaci innovativi.

TABELLA III - Costi diretti sanitari (Euro) e assenze lavorative (giorni)

Stati di malattia	Costi diretti sanitari (range)	Fonte	
Epatite cronica	€232-354	(16, 17)	
Cirrosi compensata	€299-500	(16, 18)	
Cirrosi scompensata	€3.535-5.264	(16, 18)	
Epatocarcinoma	€4.827-6.786	(16, 18)	
Trapianto (intervento)	€73.763-90.162	(17, 19)	
Trapianto (trattamento 1° anno)	€3.867-5.800	(16, 17)	
Duplica terapia	Costi diretti sanitari	Fonte	
24 settimane	€4.928	(3, 5)	
32 settimane	€6.361	(3, 5)	
48 settimane	€9.226	(3, 5)	
Triplice terapia	Costi diretti sanitari	Fonte	
24 settimane	€27.969	(3, 5)	
32 settimane	€29.401	(3, 5)	
48 settimane	€32.267	(3, 5)	
Costi indiretti	Giorni lavorativi persi	Costo/die	Fonte
Pazienti con epatite cronica trattati	50	€121,26	(5)
Pazienti con epatite cronica non trattati	18	€121,26	(5)
Pazienti con cirrosi trattati	70	€121,26	(5)
Pazienti con cirrosi non trattati	21	€121,26	(5)
Pazienti con epatocarcinoma	90	€121,26	(5)

Efficacia dei trattamenti

Per la stima dell'efficacia prodotta dalle attuali strategie di trattamento anti-HCV in pazienti con genotipo 1 si è fatto riferimento al tasso di SVR stimato nei *trials* registrativi di boceprevir (70,0% e 64,4% rispettivamente per pazienti *naïve* ed *experienced*) e telaprevir (70,0% nei *naïve* e 67,4% negli *experienced*) (3, 20-23).

Per l'efficacia nei pazienti con genotipo 1 trattati con peg-IFN + ribavirina si è assunto che questa sia uguale al braccio placebo dei *randomized clinical trials* (RCT) di boceprevir (36,6% e 24,2% rispettivamente per *naïve* ed *experienced*) (3, 20, 21). Mentre, per i pazienti con genotipo 2/3 si è assunto che l'efficacia del trattamento con duplica terapia sia pari al 65% nei *naïve* (3, 24) e al 59% negli *experienced* (3, 25). Infine, il modello assume che nei soggetti con genotipo 4 la duplica terapia abbia un'efficacia comparabile a quella stimata per i pazienti con genotipo 1.

In riferimento agli scenari con i nuovi trattamenti si è assunta un'efficacia stimata attraverso i *trials* clinici dei differenti farmaci anti-HCV approvati dalla *European Medicine Agency* (EMA) che verranno immessi in commercio nei prossimi anni. Le assunzioni fatte in base ai livelli di SVR per paziente trattato vengono riassunte nella Tabella IV.

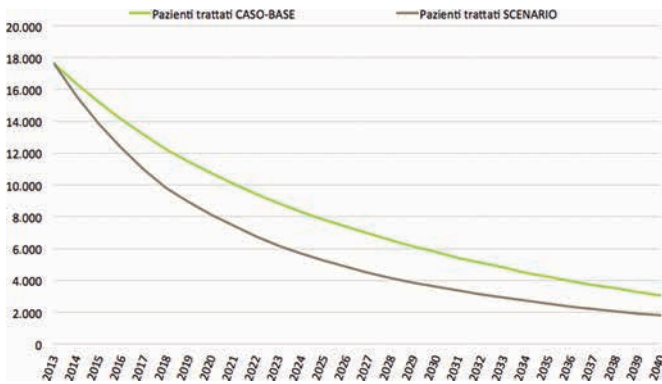
TABELLA IV - Parametri di efficacia dei nuovi trattamenti anti-HCV

Tipologia dei pazienti trattati	Scenario	Fonte*
G1 naïve	97%	(26, 27)
G1 Relapser/Non responder	97%	(26-28)
G2-3 naïve	87%	(29, 30)
G2-3 Relapser/Non responder	82%	(29, 30)
G4 naïve	97%	(26)
G4 Relapser/Non responder	95%	(26)

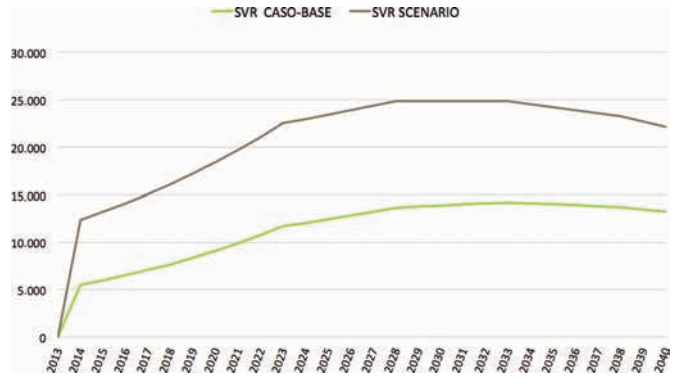
*Assunzioni basate su fonti disponibili.

Indicatori economici considerati

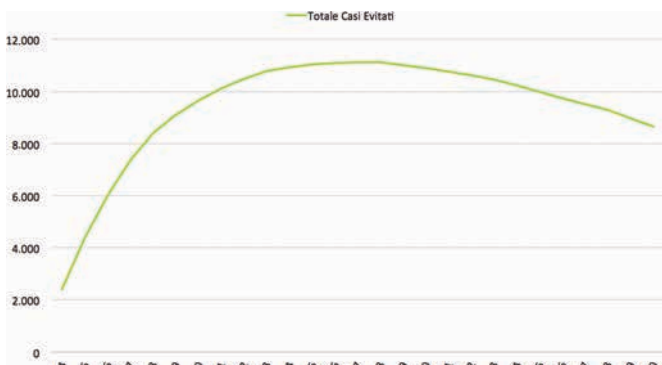
Un primo indicatore economico analizzato è stato la riduzione dei costi ottenuta grazie all'introduzione dei nuovi farmaci anti-HCV al tempo *i* (*RC*). Tale riduzione è stata stimata attraverso la differenza netta tra i costi diretti (esclusi i farmaci) e indiretti stimati nel caso-base e i costi diretti



a) Numero di pazienti trattati per anno



b) Numero di pazienti che raggiungono la risposta virologica sostenuta (SVR)



c) Casi totali di patologie HCV-indotte evitati mediante l'efficacia dei nuovi farmaci



d) Costi evitati per paziente trattato con i nuovi farmaci

Fig. 2 - Principali risultati delle simulazioni del processo di Markov multistato: scenario introduzione terapie innovative vs caso-base.

e indiretti stimati dal modello nello scenario innovativo. In questa prima analisi sono stati esclusi i costi dei farmaci anti-HCV per valutare l'impatto dell'innovazione nei soli *outcomes* di salute e sulle conseguenze economiche che l'efficacia genera sul sistema ospedaliero e sul paziente.

Viceversa, la disponibilità a pagare per i nuovi trattamenti è stata stimata come risparmio medio per paziente trattato nello scenario di analisi con l'introduzione dei nuovi farmaci rispetto al caso-base, includendo questa volta il costo dei farmaci. In particolare, il risparmio medio per paziente (RMP) trattato nello scenario innovativo è stato ottenuto attraverso l'applicazione della seguente formula:

$$RMP^i = \frac{C_{caso-base}^i - C_{scenario}^i}{P_{trt}^i_{scenario}}$$

dove $C_{caso-base}^i$ rappresenta la somma dei costi per il trattamento anti-HCV, degli altri costi diretti sanitari e dei costi indiretti stimati al tempo i nel caso-base; $C_{scenario}^i$ rappresenta la medesima somma nella simulazione dello scenario con farmaci innovativi dove il costo dei farmaci è pari a 0; $P_{trt}^i_{scenario}$ rappresenta il numero di pazienti trattati nello

scenario innovativo al tempo i . Tale indicatore può essere interpretato come la quota parte di costi che viene ridotta grazie all'introduzione dell'innovazione nel corso del tempo e, dunque, quanto il sistema è disposto a pagare per raggiungere la parità di spesa. Ovviamente, a questa quota andrà poi aggiunto un costo incrementale attribuibile al valore dell'innovazione terapeutica secondo le valutazioni del decisore. La disponibilità a pagare secondo l'orizzonte i temporale può essere rappresentata come segue:

$$WTP^i = RMP^i + \text{Valore innovazione}$$

Risultati

In una prima analisi sono stati confrontati i due scenari descritti per la coorte dei pazienti trattabili nell'anno 2013 (267.190 soggetti). Di questi si è stimato che al primo anno circa 17.600 pazienti F3-F4 vengano trattati con terapia farmacologica. Nella Figura 2a è possibile osservare l'evoluzione del numero dei pazienti trattati in ciascun anno considerando un orizzonte temporale di 27 anni. Il numero di pazienti trattati nell'analisi dello scenario diminuisce in maniera progressivamente maggiore rispetto al caso-base. Questo fenomeno è



TABELLA V - Stima delle *willingness to pay* (WTP) estrapolate nella Figura 2d.

		2020	2030	2040
a	Somma costi evitati (Tab. VI)	€1.150.983.493	€2.277.364.244	€3.121.196.025
b	Pazienti trattati cumulati	89.085	145.966	172.747
c	WTP per paziente trattato (a/b)	€12.920	€15.602	€18.068

TABELLA VI - Casi evitati, riduzione dei costi diretti sanitari (escluso costo dei farmaci), costo farmaco anti-HCV caso-base e riduzione costi indiretti: scenario vs caso-base, proiezioni Italia 2020, 2030 e 2040

Stati patologici	Casi evitati cumulati (a)			Costi diretti evitati (€ milioni) (b)			Costi farmaco caso-base (€ milioni) (c)			Costi indiretti evitati (€ milioni) (d)		
	2020	2030	2040	2020	2030	2040	2020	2030	2040	2020	2030	2040
F3	34.307	96.167	136.360	€10,02	€28,08	€39,81	€771,00	€1.282,00	€1.539,62	€126,90	€504,38	€355,71
Cirrosi compensata (F4)	12.580	56.153	108.315	€5,00	€22,30	€43,02	€195,34	€371,51	€488,02	€33,14	€285,35	€147,93
Cirrosi scompensata	336	2.671	6.990	€1,47	€11,71	€30,65	-	-	-	€2,85	€59,25	€22,64
Epatocarcinoma	121	945	2.435	€0,70	€5,48	€14,10	-	-	-	€1,32	€26,53	€10,30
Trapianto (1° anno)	11	56	184	€0,94	€4,76	€15,66	-	-	-	€0,24	€4,02	€1,22
Morte per HCV	78	516	2.657	-	-	-	-	-	-	€2,07	€70,79	€13,73
TOTALE	47.433	156.507	256.942	€18,13	€72,33	€143,24	€966,34	€1.653,50	€2.027,64	€166,51	€551,53	€950,32

attribuibile alla maggiore efficacia del trattamento con i nuovi farmaci anti-HCV che garantisce la guarigione di un maggior numero di pazienti e, conseguentemente, un numero minore di pazienti trattabili in condizione F3-F4. Nella Figura 2b è possibile osservare la differenza di efficacia dei trattamenti. Come era possibile prevedere, già dai primi anni il numero di pazienti che riesce a raggiungere la SVR è nettamente superiore nello scenario che prevede i nuovi trattamenti rispetto al caso-base. È possibile misurare le conseguenze della maggiore efficacia tramite il numero di casi evitati di patologia HCV-indotta (Fig. 2c). Nello scenario di analisi con terapie innovative il picco di efficacia incrementale si raggiungerebbe nel corso del 2020, in cui mediamente verranno evitati oltre 10.000 eventi morbosi. Infine, la Figura 2d riporta una stima dei costi medi evitati per ciascun paziente trattato con i nuovi farmaci rispetto alla spesa stimata nel caso-base (maggiori dettagli sono riportati nella Tab. V). Secondo questo approccio, le terapie innovative consentirebbero una riduzione media dei costi diretti sanitari pari a circa €12.000 per paziente trattato (€10.870 al 2020 ed €12.132 al 2040)). A questi andrebbero aggiunti gli oltre €4.000 medi per paziente che si riuscirebbero a risparmiare in termini di costi indiretti (€1.625 al 2020 ed €4.808 al 2040).

**Fig. 3** - Costi evitati per paziente trattato con i nuovi farmaci (G1).

Il confronto tra le proiezioni dei due scenari descritti (caso-base vs scenario) può essere riassunto nella Tabella VI dove vengono riportati i risultati delle differenze prodotte per i quattro parametri fondamentali grazie all'incremento di efficacia dei nuovi trattamenti: (i) i casi cumulati di patologie HCV-correlate che si riescono a evitare grazie all'incremento di efficacia dei nuovi trattamenti, (ii) la riduzione dei costi di-

retti sanitari al netto del costo del farmaco, (iii) il costo dei farmaci nel caso-base e (iv) le riduzioni generate dai costi indiretti evitati. Dalla Tabella VI si può ricavare come la RC [somma dei totali (b) e (d) ai rispettivi anni] sia di €184 milioni al 2020, €623 milioni al 2030 e di oltre il miliardo (€1,09 miliardi) al 2040.

È stato successivamente elaborato un focus di analisi sul genotipo maggiormente presente in Italia, ossia il genotipo 1, sul quale è attesa la maggiore efficacia dei trattamenti innovativi in termini di SVR. La Figura 3 mostra come il modello stimi un valore di RMP^i pari a €16.679 al 2020 fino a raggiungere gli oltre €24.502 al 2040. Il focus evidenzia che, dopo 40 anni di follow-up, i farmaci per il genotipo 1 consentirebbero una riduzione di spesa pari a €106,13 milioni per costi diretti sanitari ed €707,41 milioni per costi indiretti, corrispondenti al 74% della riduzione di spesa totale.

Discussione

A oggi, l'HCV non rappresenta soltanto un importante carico epidemiologico sulla popolazione italiana in termini di mortalità e morbosità. Il trattamento e la cura delle patologie a esso correlate sono anch'essi da considerarsi un importante capitolo della spesa sanitaria nel nostro Paese (5). Un certo numero di nuovi farmaci, che stanno per divenire disponibili in commercio o sono in fasi avanzate di sviluppo, garantiscono un incremento notevole dei livelli di efficacia (SVR), una riduzione della durata del trattamento (12-24 settimane) e una riduzione degli eventi avversi (4). Tuttavia, tale cambiamento rappresenta un costo che il SSN deve tenere in considerazione nel momento in cui ci si trova davanti a un'innovazione di tale portata.

Il modello di proiezione demografica ha consentito di stimare un'importante riduzione sia in termini epidemiologici che di costo a carico della società italiana in riferimento all'HCV e alle patologie a esso correlate. Infatti, attraverso le proiezioni markoviane effettuate nei due scenari considerati nell'analisi, è stato possibile dimostrare una riduzione di oltre 156.000 eventi HCV-correlati nel medio periodo (2014-2030) per una riduzione di spesa pari a €72 milioni in termini di costi diretti sanitari (escludendo il costo dei farmaci) e più di €550 milioni come costi indiretti. Di questa riduzione, oltre il 70% è attribuibile ai trattamenti per pazienti affetti dal genotipo 1.

I risultati del nostro lavoro sono coerenti con quanto stimato in letteratura per la spesa a oggi assorbita dai pazienti affetti da HCV (5) nel nostro Paese. Inoltre, rappresentano una notevole evoluzione dei modelli di proiezione già sviluppati nello specifico contesto nazionale. Infatti, nello studio di Mennini et al. (3), le riduzioni di spesa e l'incremento di efficacia venivano stimati considerando un'introduzione graduale dei farmaci innovativi con livelli di efficacia variabili e basati su assunzioni di evoluzione dinamica della patologia. Il presente studio semplifica di molto lo scenario di analisi in funzione di un suo diverso obiettivo. Infatti, gli scenari disegnati tendono a ipotizzare una totale sostituibilità dei nuovi farmaci rispetto alla terapia standard disponibile fino al 2014. In questo modo, il modello è stato in grado di considerare l'impatto reale che i nuovi farmaci, grazie alla maggiore efficacia, potranno avere su un realistico ammontare di pazienti eleggibili al trattamento.

Nel momento in cui il sistema deve definire la disponibilità a pagare per una nuova tecnologia, bisogna tenere in dovuta considerazione la riduzione dei costi che l'innovazione tera-

peutica è in grado di garantire al SSN. In particolare, il nostro studio ha dimostrato che i nuovi farmaci anti-HCV consentirebbero una riduzione di costi compresa tra €13.000 ed €18.000 (€11.000 ed €13.000 se consideriamo i soli costi diretti sanitari) per paziente trattato in un orizzonte temporale tra i 10 e i 30 anni (RMP^i). Di conseguenza, i decisori dovrebbero rispondere alla seguente domanda: quante risorse si è disposti ad aggiungere rispetto agli attuali livelli di spesa per garantire la cura dei pazienti affetti da HCV tenuto conto della forte riduzione dei costi garantita dall'efficacia dei nuovi trattamenti (WTP^i)?

Come tutti gli studi, anche questo lavoro presenta alcuni limiti che devono essere riportati. In primo luogo i dati a oggi disponibili non consentono di ottenere stime precise sulla popolazione HCV effettivamente presente sul territorio nazionale e potenzialmente in carico al SSN. In particolare, esiste una notevole variabilità nei range di prevalenza per genotipo e grado di fibrosi dei pazienti HCV così come non si è ritenuto opportuno considerare i pazienti incidenti ogni anno sulla popolazione italiana (5). Tuttavia, l'elasticità del modello e il dettaglio delle categorie di pazienti previsti come parametri delle simulazioni markoviane, potrebbero garantire stime migliori nel momento in cui verranno raccolti dati maggiormente attendibili all'interno dei centri prescrittori distribuiti sul territorio nazionale.

Un secondo limite è rappresentato dalle probabilità di transizione utilizzate all'interno del processo evolutivo di mortalità-morbosità. Così come riportato già in altri studi (3), non esistono dati di evoluzione della malattia da fonti nazionali e non si è in grado di stimare la storia naturale della malattia su soggetti osservati, trattati e curati nello specifico contesto del SSN italiano. Tuttavia, in maniera conservativa e trasparente, sono state considerate le principali pubblicazioni disponibili in letteratura e utilizzate già in differenti modelli economici di proiezione della spesa e degli *outcomes* di malattia (3, 5, 10, 11). Un esempio concreto può essere rappresentato dalla mancanza di informazioni relative alla probabilità di subire un secondo trapianto, che nel nostro modello è stata considerata pari a 0 (3, 5). Sempre in quest'ottica, la stima dell'efficacia dei trattamenti è stata desunta partendo da quanto disponibile in letteratura dai *trials* clinici dei farmaci innovativi e concordata con l'*expert opinion* degli autori del lavoro.

Infine, il presente lavoro non tiene in considerazione alcun tasso di sconto per l'attualizzazione dei costi nel corso degli anni. Questa scelta è stata effettuata considerando la natura puramente economica del modello che non prevede la possibilità di sconti per gli *outcomes* di salute. Questo limita la stima dei costi evitati alla valuta corrente per l'anno 2015. Tuttavia, al fine di aumentare le informazioni a disposizione del lettore, si è deciso di effettuare una simulazione considerando un tasso di sconto annuo pari al 3%. In questa analisi, le riduzioni di costi diretti e indiretti (RC) al 2020, 2030 e 2040 corrispondono a €160, €464 ed €706 milioni (-12,8%, -25,6% e -35,4% rispetto al caso-base) che, tradotti in termini di *willingness to pay*, corrispondono a €11.711, €12.534 ed €13.127 per paziente trattato nella prospettiva sociale nei tre follow-up considerati (€10.082, €9.719 ed €9.557 nella prospettiva del SSN).

Questo studio è il primo modello che tenta di valutare la disponibilità a pagare da parte del sistema per l'impiego dei nuovi farmaci anti-HCV. In base a quanto emerso, un'importante quota parte della spesa per paziente trattato può essere compensata dalla riduzione dei costi diretti garantita dall'effi-

cacia dei nuovi trattamenti. La tesi viene ulteriormente rafforzata se viene considerata anche la riduzione generata dai costi indiretti, la quale non influisce sulla disponibilità a pagare del decisore, che è il SSN, ma aggiunge un'informazione importante dalla prospettiva sociale.

Nel caso dello scenario in cui una quota percentuale di pazienti viene costantemente trattata nel corso degli anni, si è evidenziata una riduzione di costi, a partire dal 2020, pari a circa €12.000 in termini di costi diretti sanitari ai quali andrebbero aggiunti, sia per correttezza metodologica che per impatto sulla spesa pubblica, circa €4.000 di costi indiretti. Questo vuol dire che, nel caso in cui i costi dei nuovi trattamenti fossero intorno a €16.000, al 2020 il sistema avrebbe ripagato completamente l'investimento per l'innovazione riportando a zero il differenziale tra quanto avrebbe speso nel caso-base e quanto spenderebbe nel nostro scenario di analisi.

Infine, anche se l'obiettivo primario di questo studio è quello di stimare il risparmio generato dalle nuove terapie, non può essere ignorato che per ottenerlo si potrebbe dover spendere un ammontare di risorse superiore al risparmio stesso (valore dell'innovazione). Per questa ragione ulteriori studi di valutazione economica potranno verificare, grazie anche al contributo del presente studio, un rapporto costo-efficacia sostenibile per le nuove terapie.

Acknowledgement

The authors would like to thank the anonymous reviewers for their valuable comments and suggestions that greatly contributed to improving the final version of this paper.

Disclosures

Financial support: No financial support was received for this submission. Conflict of interest: The authors have no conflict of interest.

Bibliografia

- Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(5 Suppl 1):S93-8.
- Fagiuoli S, Lucà MG, Magini G, De Giorgio M. Puntare sulla prevenzione delle epatiti come strategia per evitare che vi sia progressione dell'epatocarcinoma. *Il Sole 24 ore Sanità*. I quaderni di medicina, giugno 2013.
- Mennini FS, Marcellusi A, Andreoni M, et al. Health policy model: long-term predictive results associated with the management of hepatitis C virus-induced diseases in Italy. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 2014;6:303-10.
- World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. April 2014.
- Marcellusi A, Viti R, Capone A, Mennini FS. Costi diretti e indiretti assorbiti dalle patologie HCV-indotte in Italia: stima basata su una metodologia probabilistica di Cost of Illness. *PharmacoEconomics Italian Research Articles*. 2014;16(2-3):1-10.
- Mariano A, Scalia Tomba G, Tosti ME, et al. Estimating the incidence, prevalence and clinical burden of hepatitis C over time in Italy. *Scand J Infect Dis*. 2009;41(9):689-99.
- Buti M, Medina M, Casado MA, et al. A cost-effectiveness analysis of peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of naive patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(5): 687-94.
- Salomon JA, Weinstein MC, Hammit JK, Goldie SJ. Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. *JAMA*. 2003;290(2):228-37.
- Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, et al. Cost-effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut*. 2003;52(3):425-32.
- Sullivan SD, Craxi A, Alberti A, et al. 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.
- Younossi ZM, Singer ME, McHutchison JG, Shermock KM. Cost-effectiveness of interferon alpha-2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1999; 30(5):1318-24.
- Razavi H, Elkhoury AC, Elbasha E, et al. Chronic hepatitis C virus (HCV) disease burden and cost in the United States. *Hepatology*. 2013;57(6):2164-70.
- Razavi H, Waked I, Sarrazin C, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat*. 2014;21 Suppl 1:34-59.
- Libro Bianco AISF 2011. Proposta per un piano nazionale per il controllo delle malattie epatiche. Definizione ambiti e possibili interventi.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2013. Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC, 2013.
- Camma C, Petta S, Bruno R, et al. Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2012;56(3):850-60.
- Ravasio R. Costo efficacia di peginterferone α -2a + ribavirina versus peginterferone α -2b + ribavirina nel trattamento dell'epatite cronica di tipo C in pazienti HIV co-infetti. *PharmacoEconomics Italian Research Articles*. 2008;10(1):37-47.
- Cicchetti A, Ruggeri M, Coretti S, et al. Valutazione economica di un programma di screening anti-HCV in Italia. *PharmacoEconomics Italian Research Articles*. 2011;13(2):1-19.
- Age.n.as. Ricoveri ospedalieri. I sistemi tariffari regionali vigenti nell'anno 2009. 2010.
- Bacon BR, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1207-17.
- Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2010; 376(9742):705-16.
- McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2009;360(18):1827-38.
- Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2417-28.
- Jacobson IM, Brown RS Jr, Freilich B, et al. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *Hepatology*. 2007;46(4):971-81.
- Poynard T, Colombo M, Bruix J, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology*. 2009;136(5): 1618-28 e2.
- Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013; 368(20):1878-87.
- Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(5):401-8.
- Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*. 2014; 384(9956):1756-65.
- Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1867-77.
- Asselah T. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV infection: an oral combination therapy with high antiviral efficacy. *J Hepatol*. 2014;61(2):435-8.
- Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Tavole di mortalità della popolazione italiana. Tavole di mortalità italiane 2012. Disponibile a <http://demo.istat.it/unitav2012/index.html?lingua=ita> (ultimo accesso agosto 2014).