

Efficacia e costo-efficacia del sofosbuvir nel trattamento dell'epatite C

Antonino Cartabellotta^{1*}

¹Medico, Fondazione GIMBE

I pazienti con infezione da virus dell'epatite C dovrebbero essere correttamente informati rispetto a due preoccupazioni principali¹. La prima è correlata alla storia naturale della malattia che può progredire verso forme avanzate: sviluppo di cirrosi epatica, scompenso della cirrosi, epatocarcinoma, necessità di trapianto di fegato, morte. La seconda riguarda la possibilità di prevenire l'evoluzione della malattia e dipende dall'efficacia del trattamento.

1. Storia naturale dell'epatite C

La fase acuta dell'epatite C è asintomatica nella maggior parte dei pazienti: secondo il *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) ogni 100 persone con infezione da HCV solo 20-30 sperimentano sintomi generici quali astenia, riduzione dell'appetito, nausea². L'evoluzione della malattia è riportata nella tabella 1, da cui emergono alcuni dati fondamentali: innanzitutto, il 30-40% dei soggetti con infezione cronica da HCV non sviluppa epatite cronica; in secondo luogo, la cirrosi si sviluppa nel 20% dei pazienti dopo una mediana di 40 anni dall'infezione; infine, la mortalità (per complicanze della cirrosi e/o epatocarcinoma) è inferiore al 5%.

2. Metodi

È stata effettuata una revisione sistematica degli *health technology assessment* (HTA) reports sul sofosbuvir, selezionando quelli pubblicati negli ultimi 12 mesi da agenzie governative indipendenti:

- *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG)³. Aprile 2014
- *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER)⁴. Aprile 2014
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH)⁵. Agosto 2014
- *NIHR Horizon Scanning Centre*⁶. Gennaio 2015
- *Blue Cross Blue Shield Association* (BCBS)⁷. Gennaio 2015
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)⁸. Febbraio 2015

La valutazione degli HTA reports è stata integrata da revisioni sistematiche identificate sulla Cochrane Library e su MEDLINE^{9,10,11,12,13,14}.

2.1. Limiti metodologici delle evidenze disponibili

Dall'analisi comparativa degli HTA reports inclusi nella valutazione emergono numerose criticità metodologiche

Tabella 1. Progressione dell'infezione da HCV

Fase della malattia	N° soggetti
Infezione acuta	100
Infezione cronica	75-85
Sviluppo di epatite cronica	60-70
Evoluzione in cirrosi	5-20
Sviluppo epatocarcinoma	4-6
Morte	1-5

rispetto alla robustezza delle prove di efficacia, oltre che all'entità dei benefici del trattamento con sofosbuvir.

- Tutti gli studi che hanno valutato l'efficacia del sofosbuvir sono stati finanziati, progettati e realizzati dall'azienda produttrice Gilead Science e, al momento, non esiste alcuno studio indipendente.
- Non conosciamo il reale valore aggiunto del farmaco rispetto a un confronto appropriato, sia perché mancano trial di efficacia comparativa del sofosbuvir con altri agenti antivirali ad azione diretta, sia perché tutti gli studi prevedono l'associazione del sofosbuvir con ribavirina ± peginterferon-alfa.
- Alcuni studi presentano limiti metodologici rilevanti (controlli storici, assenza di blinding) o prevedono un disegno di non-inferiorità.
- Tutti gli studi hanno utilizzato come misura di esito un end-point surrogato (box 1), ovvero la risposta virologica sostenuta – *sustained virological response* (SVR) – al di sotto della soglia minima identificabile a 24 settimane

Citazione. Cartabellotta A. Efficacia e costo-efficacia del sofosbuvir nel trattamento dell'epatite C. *Evidence* 2015;7(5): e1000111.

Pubblicato 26 maggio 2015

Copyright. © 2015 Cartabellotta. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

Fonti di finanziamento. Nessuna.

Conflitti d'interesse. Nessuno dichiarato

Provenienza. Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

* E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

(SVR-24) o, dopo lo “sdoganamento” della FDA a 12 settimane (SVR-12) dalla sospensione del farmaco.

- La SVR non garantisce l’eradicazione del virus dal sangue (che resta solo al di sotto della soglia minima identificabile), né permette di identificare la persistenza del virus nei tessuti.
- Per alcuni sottogruppi di pazienti la stima dell’effetto del trattamento è incerta a causa della loro limitata numerosità campionaria.
- Non esistono prove di efficacia dirette su outcome clinicamente rilevanti: evoluzione dell’epatite in cirrosi, scompenso della cirrosi, insorgenza di epatocarcinoma, mortalità.
- Non è nota la probabilità di re-infezione nei pazienti che hanno ottenuto una SVR.
- Non conosciamo gli effetti avversi, oltre che la compliance, nel mondo reale.

3. Raccomandazioni basate su criteri di costo-efficacia

Il report pubblicato nel febbraio 2015 dal *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, dopo una valutazione sistematica dei 13 studi presentati dalla Gilead Science ha identificato:

- L’efficacia del farmaco nei vari sottogruppi di pazienti (tabella 2).
- La costo efficacia del trattamento espressa in anni di vita aggiustati per la qualità – *Quality Adjusted Life Years (QALY)* - offrendo un parametro oggettivo per definire le priorità dei pazienti da trattare (tabella 3).

4. Conclusioni

- Il sofosbuvir costituisce una rilevante innovazione terapeutica, ma le evidenze disponibili documentano solo che il farmaco è efficace nel determinare una risposta virologica sostenuta in una percentuale che raggiunge il 90% in alcuni (ma non in tutti) sottogruppi di pazienti.
- La storia naturale dell’epatite C e le prove di efficacia

Box 1. Validazione degli end-point surrogati

- Qualunque end-point surrogato dovrebbe essere validato, dimostrando che è associato in maniera indipendente al miglioramento di outcome clinicamente rilevanti (riduzione della mortalità, della morbilità e delle complicanze)^{15,16,17,18,19}.
- I trial che valutano end-point surrogati, rispetto a quelli che valutano end-point clinicamente rilevanti, sovrastimano l’efficacia dei trattamenti, indipendentemente dal rischio di bias²⁰.
- La validazione della SVR nell’epatite C si basa sul modello HIV, dove il titolo della viremia è un fattore altamente predittivo del decorso clinico dei pazienti e, di conseguenza, la SVR ha un elevato livello di validazione. Viceversa, il livello di viremia nell’epatite C non è predittivo del decorso clinico. Infatti, oltre al fatto che una percentuale di pazienti sviluppa cirrosi scompensata o epatocarcinoma nonostante una SVR, dall’altro numerosi pazienti che ottengono una SVR non avrebbero mai sviluppato forme avanzate di malattia anche in assenza di trattamento.
- Considerata la lunga storia naturale dell’epatite C e la relativa difficoltà di validare end-point surrogati nei trial clinici²¹, allo stato attuale delle conoscenze la validazione della SVR come predittore di epatocarcinoma poggia esclusivamente su studi osservazionali²². In un trial clinico è stata addirittura documentata una relazione inversa (aumento della mortalità²³ nonostante una SVR) e una revisione sistematica di trial non è riuscita a validare l’end-point surrogato nella coorte di pazienti analizzata²⁴.

disponibili non giustificano in nessun contesto sanitario, indipendentemente dalla disponibilità di risorse, una policy che preveda il trattamento di tutti i pazienti con epatite C con l’obiettivo di prevenire l’evoluzione dell’epatite cronica in cirrosi, lo scompenso della cirrosi, lo sviluppo

Tabella 2. Raccomandazioni per l’utilizzo del sofosbuvir in vari sottogruppi di pazienti con epatite C⁸

Genotipo	Sofosbuvir + Peginterferon-alfa + Ribavirina		Sofosbuvir + Ribavirina	
	Storia di trattamento ^a	Raccomandazione	Storia di trattamento ^a	Raccomandazione
1	Tutti	Raccomandato	Tutti	Non raccomandato
2	Tutti	Non autorizzato	Naive	Raccomandato solo nei pazienti inelleggibili o intolleranti all’interferone
			Experienced	Raccomandato
3	Naive	Raccomandato solo nei pazienti con cirrosi	Naive	Raccomandato solo nei pazienti inelleggibili o intolleranti all’interferone
	Experienced	Raccomandato	Experienced	Raccomandato solo nei pazienti inelleggibili o intolleranti all’interferone
4, 5, 6	Tutti	Raccomandato solo nei pazienti con cirrosi	Tutti	Raccomandato

^a Naive: pazienti mai trattati per epatite C

Experienced: pazienti con epatite C che non hanno risposto adeguatamente a un trattamento con interferone

Tabella 3. Costo efficacia decrescente (in QALY) dei regimi terapeutici con sofosbuvir in vari sottogruppi di pazienti⁸

Genotipo	Storia di trattamento	Caratteristiche pazienti	Schema terapeutico	QALY	Raccomandato
3	Naive	Con cirrosi	SOF-PEG-RIB	€ 9.300,00	Sì
2	Naive	Intolleranza-ineleggibilità IFN	SOF-RIB	€ 11.900,00	Sì
3	Naive	Intolleranza-ineleggibilità IFN con cirrosi	SOF-RIB	€ 14.800,00	Sì
2	Experienced		SOF-RIB	€ 17.600,00	Sì
1	Tutti		SOF-PEG-RIB	€ 24.700,00	Sì
3	Experienced	Intolleranza-ineleggibilità IFN senza cirrosi	SOF-RIB	€ 27.000,00	Sì
3	Experienced		SOF-PEG-RIB	€ 28.000,00	Sì
4,5,6	Naive	Con cirrosi	SOF-PEG-RIB	€ 28.200,00	Sì
3	Naive	Intolleranza-ineleggibilità IFN senza cirrosi	SOF-RIB	€ 39.400,00	No
4,5,6	Experienced	Con cirrosi	SOF-PEG-RIB	€ 42.200,00	Sì
3	Experienced	Intolleranza-ineleggibilità IFN con cirrosi	SOF-RIB	€ 43.600,00	No
4,5,6	Tutti	Senza cirrosi	SOF-PEG-RIB	€ 55.000,00	No
3	Naive	Senza cirrosi	SOF-PEG-RIB	€ 57.100,00	No
2	Naive		SOF-RIB	€ 65.200,00	No
1	Tutti	-	SOF-RIB	€ 67.000,00	No
4,5,6	Tutti		SOF-RIB	n.d.	No

QALY. Quality Adjusted Life Years

SOF-PEG-RIB= Sofosbuvir + Peginterferon-alfa + Ribavirina

SOF-RIB= Sofosbuvir + Ribavirina

dell'epatocarcinoma, i trapianti di fegato e la mortalità.

- In assenza di prove di efficacia dirette sulla capacità del sofosbuvir di rallentare l'evoluzione dell'epatite C verso forme avanzate di malattia, o di una robusta validazione dell'end-point surrogato SVR, scommettere sui potenziali risparmi per l'assistenza sanitaria è puramente speculativo e non supportato da alcun dato scientifico^{25,26}.
- Assimilare la risposta virologica sostenuta nel singolo paziente alla eradicazione del virus dell'epatite C dalla popolazione è una suggestiva, ma inverosimile, strategia di sanità pubblica.
- Considerato che la mortalità nei pazienti con epatite C è molto bassa e che nessuno studio ha dimostrato che il sofosbuvir riduce la mortalità, il termine "farmaco salvavita" è improprio e non dovrebbe più essere utilizzato.
- Definire le priorità di trattamento in relazione alla costo-efficacia del sofosbuvir nei vari sottogruppi di pazienti rappresenta oggi l'unica soluzione accettabile dal punto di vista clinico, etico ed economico.
- I dati relativi a tutti i pazienti trattati dovrebbero essere raccolti in maniera sistematica al fine di documentare l'efficacia e la sicurezza del farmaco nel mondo reale.
- Tutti gli stakeholder che intervengono pubblicamente esaltando l'efficacia del sofosbuvir, oltre le evidenze disponibili, dovrebbero dichiarare gli eventuali conflitti di interesse finanziari e non finanziari.

BIBLIOGRAFIA

1. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet* 2015;385:1124-35.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis C FAQs for Health Professionals. Disponibile a: www.cdc.gov/hepatitis/hcv/hcvfaq.htm. Ultimo accesso 25 maggio 2015.
3. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Sofosbuvir – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. 29 April 2014.
4. Institute for Clinical and Economic Review (ICER). The Comparative Clinical Effectiveness and Value of Simeprevir and Sofosbuvir in the Treatment of Chronic Hepatitis C Infection. A Technology Assessment. Final Report: April 15, 2014.
5. NIHR Horizon Scanning Centre. Sofosbuvir (Sovaldi) with GS-5816 for chronic hepatitis C. January, 2015
6. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Common Drug Review. Sofosbuvir (Sovaldi — Gilead Sciences Canada, Inc.). Indication: Chronic Hepatitis C Infection. August 18, 2014.
7. Blue Cross Blue Shield Association. Cost-Effectiveness Studies of New Hepatitis C Treatments. January 2015.
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Sofosbuvir for treating chronic hepatitis. NICE technology appraisal guidance 330. February 2015.
9. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottitil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA* 2014;312:631-40.
10. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Sofosbuvir (Sovaldi): Sofosbuvir is indicated for the

treatment of chronic hepatitis C virus (CHC) infection in adult patients with compensated liver disease, including cirrhosis Ottawa (ON, Canada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review. 2014.

11. Bansal S, Singal AK, McGuire BM, Anand BS. Impact of all oral anti-hepatitis C virus therapy: A meta-analysis. *World J Hepatol* 2015;7:806-13.

12. Interferon-free Regimens for Genotype 1 Chronic Hepatitis C: A Review of the Clinical Evidence and Cost-Effectiveness. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014 Jun 25.

13. Druyts E, Lorenzi M, Toor K, Thorlund K, Mills EJ. Network meta-analysis of direct-acting antivirals in combination with peginterferon-ribavirin for previously untreated patients with hepatitis C genotype 1 infection. *QJM* 2015;108:299-306.

14. Liu X, Wang Y, Zhang G, Li N, Zhu Q, Chang H, Han Q, Lv Y, Liu Z. Efficacy and safety of sofosbuvir-based therapy for the treatment of chronic hepatitis C in treatment-naïve and treatment-experienced patients. *Int J Antimicrob Agents* 2014;44:145-51.

15. Bucher HC, Guyatt GH, Cook DJ, Holbrook A, McAlister FA. Users' guides to the medical literature: XIX. Applying clinical trial results. A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1999;282:771-8.

16. Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med* 1996;125:605-13.

17. Ciani O, Taylor RS. A more evidence based approach to the use of surrogate end points in policy making. *BMJ* 2011;343:d6498.

18. Yudkin JS, Lipska KJ, Montori VM. The idolatry of the surrogate. *BMJ* 2011;343:d7995.

19. Fleming TR, Powers JH. Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials. *Stat Med* 2012;31:2973-84.

20. Ciani O, Buyse M, Garside R, Pavey T, Stein K, Sterne JA, Taylor RS. Comparison of treatment effect sizes associated with surrogate and final patient relevant outcomes in randomised controlled trials: meta-epidemiological study. *BMJ* 2013;346:f457.

21. van der Meer AJ, Wedemeyer H, Feld JJ, Hansen BE, Manns MP, Zeuzem S, Janssen HL. Is there sufficient evidence to recommend antiviral therapy in hepatitis C? *J Hepatol* 2014;60:191-6.

22. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013;158(5 Pt 1):329-37.

23. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, Lee WM, Lok AS, Bonkovsky HL, Morgan TR, Ghany MG, Morishima C, Snow KK, Dienstag JL; HALT-C Trial Investigators. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med* 2008;359:2429-41.

24. Koretz RL, Pleguezuelo M, Arvaniti V, Barrera Baena P, Cirià R, Gurusamy KS, Davidson BR, Burroughs AK. Interferon for interferon nonresponding and relapsing patients with chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD003617.

25. Sofosbuvir (Sovaldi®). Active against hepatitis C virus, but evaluation is incomplete. *Prescrire Int* 2015;24:5-10.

26. No compelling reason to adopt new antivirals whenever it is reasonable to wait. *Prescrire Int* 2015;24:8.