

Elena Tragni, Manuela Casula

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

Sicurezza cardiovascolare dei FANS

Schmidt M, Lamberts M, Olsen AM, et al.
CARDIOVASCULAR SAFETY OF NON-ASPIRIN NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS: REVIEW AND POSITION PAPER BY THE WORKING GROUP FOR CARDIOVASCULAR PHARMACOTHERAPY OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY
Eur Heart J 2016; 37:1015-23

RIASSUNTO

Introduzione

I farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) diversi da aspirina sono stati utilizzati nella pratica clinica per più di un secolo e sono tra i farmaci più diffusi in tutto il mondo per il trattamento di dolore, febbre e infiammazione. Per decenni, era noto che molti di questi farmaci potevano causare ritenzione di liquidi e accrescere i valori della pressione sanguigna, aumentando così il rischio cardiovascolare, in particolare nei pazienti con insufficienza cardiaca. Tuttavia, la preoccupazione principale riguardo all'uso di questi agenti è sempre stato il sanguinamento gastrointestinale. Gli inibitori selettivi dell'enzima COX-2 (coxib) di nuova generazione sono stati sviluppati come FANS con ridotta tossicità gastrointestinale, mantenendone le proprietà analgesiche e anti-infiammatorie. I coxib sono stati testati in conformità con le moderne norme di sviluppo dei farmaci, con trial clinici che hanno coinvolto un gran numero di pazienti. Questi trial hanno dimostrato che rofecoxib, celecoxib, valdecoxib e parecoxib aumentavano il rischio di complicanze cardiovascolari. Di conseguenza, i coxib hanno attualmente indicazioni di utilizzo molto limitate. Paradossalmente, un COX-2 inibitore di vecchia generazione e relativamente selettivo, come diclofenac, continua ad essere uno dei farmaci più utilizzati al mondo ed in gran parte dei Paesi è un farmaco da banco (*over the counter*). Gli inibitori misti COX-1/COX-2, come ibuprofene e naprossene, sono anch'essi ampiamente utilizzati e, senza evidenze certe, assunti come farmaci sicuri. Data l'incertezza attuale sul profilo di sicurezza di questa classe di farmaci e i dati in aumento sui loro rischi cardiovascolari, questa review ha l'obiettivo di mostrare l'evidenza attuale, risultante da studi randomizzati e osservazionali, sulla sicurezza cardiovascolare dei FANS diversi da aspirina e si pone lo scopo di predisporre una diversa gestione del loro utilizzo.

Meccanismo

L'effetto antinfiammatorio dei FANS è dovuto all'inibizione dell'enzima COX, che è l'enzima limitante nella

sintesi delle prostaglandine. Ci sono almeno due principali isoforme dell'enzima COX, la COX-1 e la COX-2. L'inibizione della produzione endogena di COX-1, mediata dalle prostaglandine nelle cellule della mucosa gastrica, aumenta il rischio di tossicità gastrointestinale (dispepsia, ulcere, sanguinamento e perforazione) e limita l'uso cronico dei FANS.

Un altro aspetto importante è l'emostasi che è dipendente dall'appropriato equilibrio tra prostaciclina e trombociti. Anche prima dell'approvazione dei coxib, si era ipotizzato che essi avrebbero potuto comportare un rischio cardiovascolare perché l'inibizione selettiva della COX-2 sposterebbe l'equilibrio protrombotico/antitrombotico sulla superficie dell'endotelio e favorirebbe la trombosi attraverso l'inibizione della generazione del derivato vascolare della COX-2, prostaciclina, senza invece influenzare la sintesi di trombociti, mediata dalla COX-1.

Altri fattori che contribuiscono alla tossicità cardiovascolare dei COX-2 inibitori includono un'accelerazione dell'aterogenesi, un aumento della pressione sanguigna e un rischio di scompenso cardiaco. La prostaciclina COX-2-derivata agisce anche come agente antiaritmico endogeno attraverso la sua inibizione dell'attività del nervo simpatico epicardiale. I FANS possono quindi provocare effetti proaritmici che, in aggiunta agli effetti avversi renali (ad es. ritenzione di liquidi, disturbi elettrolitici e destabilizzazione della pressione sanguigna), rendono il paziente più suscettibile ad aritmie come la fibrillazione atriale.

Evidenza da trial randomizzati controllati

Le prime evidenze di dubbi sulla sicurezza cardiovascolare dei FANS sono emerse dalle analisi di safety effettuate sui dati provenienti da ampi trial randomizzati e controllati.

Nel 2000, il trial randomizzato *Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research (VIGOR)*, che aveva incluso pazienti con artrite reumatoide in cura con rofecoxib o naprossene, ha testato l'effetto comparativo sugli eventi gastrici superiori. L'uso di rofecoxib ha determinato un minor numero di eventi gastrici superiori rispetto a naprossene, tuttavia, le analisi di protocollo sulla sicurezza dei due farmaci hanno dimostrato che gli utilizzatori di rofecoxib hanno avuto un rischio di outcome combinato di eventi cardiovascolari trombotici 2,4 volte superiore a quello di naprossene. Il *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study (CLASS)* ha esaminato la tossicità gastrointestinale di celecoxib rispetto ai tradizionali FANS, ibuprofene e diclofenac. Nuove analisi sul trial CLASS non hanno rilevato alcuna differenza nella tossicità gastrointestinale e hanno mostrato un tasso di

eventi cardiovascolari simile per i tre farmaci. Un'analisi aggregata di VIGOR e CLASS ha messo in evidenza, rispetto a un gruppo appaiato di non-trattamento, un aumento del rischio cardiovascolare per celecoxib e rofecoxib. Nel 2006, lo studio *Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term* (MEDAL) ha messo a confronto etoricoxib con diclofenac (COX-2 inibitori più recenti vs. quelli di vecchia generazione) e non ha riscontrato alcuna differenza nei tassi di eventi cardiovascolari trombotici. Nello stesso anno il *Randomized, Controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial* (ADAPT) ha dimostrato che naprossene produceva un aumento del rischio di malattie cardiovascolari e cerebrovascolari nei pazienti anziani con demenza. Il *Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial* (TARGET) nel 2007 non ha evidenziato alcuna differenza di rischio cardiovascolare tra lumiracoxib e ibuprofene o naprossene.

La prima grande metanalisi effettuata su 138 trial randomizzati che avevano messo a confronto l'impatto dell'utilizzo di coxib e FANS tradizionali sul rischio di eventi vascolari ha messo in evidenza che i coxib (RR 1,42, IC al 95%: 1,13-1,78), così come diclofenac ad alte dosi (RR 1,63; 1,12-2,37) e ibuprofene (RR 1,51; 0,96-2,37) erano associati a un rischio maggiore di eventi vascolari, principalmente infarto miocardico (RR 1,86; 1,33-2,59), mentre non c'era un'associazione statisticamente significativa per naprossene ad alte dosi (RR 0,92; 0,67-1,26). Una seconda metanalisi condotta di 31 ampi studi randomizzati ha dato gli stessi risultati. I profili di sicurezza dei singoli FANS variavano considerevolmente a seconda del risultato, ma il naprossene sembrava meno dannoso e non associato a infarto del miocardio (RR 0,82; 0,37-1,67), o a morte cardiovascolare (RR 0,98; 0,41-2,37).

Nella più grande metanalisi condotta fino ad oggi (*Coxib and traditional NSAID Trialists Collaboration*) sono stati raccolti dati provenienti da 280 trial controllati con placebo (n=124.513) e da 474 trial clinici con controllo attivo. Lo studio ha concluso che i rischi vascolari di diclofenac (RR 1,41; 1,12-1,78) e forse di ibuprofene ad alte dosi (RR 1,44; 0,89-2,33), erano paragonabili ai rischi dei coxib (RR 1,37; 1,14-1,66). L'aumento del rischio vascolare era dovuto principalmente a un tasso accresciuto di eventi coronarici maggiori ed era indipendente dalle caratteristiche basali, tra cui il rischio cardiovascolare. Al contrario, naprossene non aumentava il rischio di eventi vascolari maggiori (RR 0,93; 0,69-1,27). Infine, tutti i FANS diversi da aspirina hanno più o meno raddoppiato il rischio di insufficienza cardiaca.

Evidenza da studi osservazionali

La più grande metanalisi di studi osservazionali ha analizzato i dati provenienti da 21 studi di coorte per un totale di più di 2,7 milioni di individui esposti e 30 studi casi-controllo per un totale di 184.946 eventi cardiovascolari. Tra i farmaci più ampiamente studiati, il più

alto rischio cardiovascolare globale è stato osservato per rofecoxib (RR 1,45; 1,33-1,59) e diclofenac (RR 1,40; 1,27-1,55), mentre il più basso per ibuprofene (RR 1,18; 1,11-1,25) e naprossene (RR 1,09; 1,02-1,16). Il rischio era elevato anche con basse dosi di rofecoxib (RR 1,37; 1,20-1,57), celecoxib (RR 1,26; 1,09-1,47), e diclofenac (RR 1,22; 1,12-1,33), e in ogni caso l'aumento del rischio era dose-dipendente. Per ibuprofene, il rischio cardiovascolare veniva osservato solo con l'uso di dosi più elevate (>1.200 mg/giorno). Naprossene a qualsiasi dosaggio mostrava un comportamento neutrale nei confronti di un rischio cardiovascolare; anzi comportava un rischio più basso se confrontato direttamente con ibuprofene (RR 0,92; 0,87-0,99). Tuttavia, i dati risultanti da studi osservazionali devono essere interpretati con cautela a causa del loro disegno non randomizzato. Un particolare punto critico è l'*indication bias* (gli effetti avversi possono essere difficili da distinguere da quelli associati alla malattia sottostante per cui è stato prescritto il farmaco).

Impatto sulla salute pubblica

La prevalenza di utilizzo di FANS diversi da aspirina è alta nei Paesi occidentali. I dati danesi stimano che il 15% della popolazione riceve almeno una prescrizione di queste molecole ogni anno; la percentuale aumenta a più del 60% in un periodo di 10 anni. Questo ampio utilizzo rappresenta un problema di salute pubblica, poiché questi farmaci sono associati a rischio di infarto miocardico e di decesso anche nella popolazione sana. Inoltre, contrariamente alle raccomandazioni delle linee guida, una percentuale sorprendentemente grande (~35%) di pazienti con infarto miocardico o insufficienza cardiaca cronica riceve una prescrizione di FANS dopo la dimissione dall'ospedale.

Nonostante la crescente evidenza sul fatto che i rischi cardiovascolari associati all'utilizzo di diclofenac sono paragonabili a quella dei coxib, il farmaco rimane uno tra quelli più venduti al mondo. Anche se i rischi assoluti possono essere relativamente bassi, l'alta prevalenza d'uso dei FANS genera una grande preoccupazione in termini di impatto sulle malattie cardiovascolari. Sostenendo questo punto di vista, l'EMA ha stabilito che, anche se raramente diclofenac comporti un rischio di eventi cardiovascolari di due volte superiore rispetto al non utilizzo, è possibile che il suo profilo di sicurezza correlato ad effetti avversi cardiovascolari abbia un impatto sulla salute pubblica. Il *Coxib and traditional NSAID Trialists Collaboration* ha infatti stimato che tra 1000 soggetti in cura con un coxib o diclofenac per un anno, più di tre avranno eventi vascolari maggiori rispetto ai soggetti esposti a placebo, tra i quali uno sarà fatale. Considerando invece 1.000 pazienti ad alto rischio (compresi gli utilizzatori di aspirina) trattati con coxib o diclofenac per un anno, il numero di individui che possono sperimentare un aumento di eventi vascolari maggiori aumenta a sette/otto, con 2 eventi fatali.

Rapporto rischio-beneficio

Il trattamento di dolore e infiammazione può in molti casi essere utile nonostante il rischio legato al farmaco. Così, alcuni pazienti possono accettare un minore aumento del rischio assoluto di eventi cardiovascolari gravi al fine di migliorare la loro qualità di vita. Questi compromessi sono di natura complessa e per scegliere tra i diversi FANS bisogna considerare e bilanciare il rischio di eventi avversi cardiovascolari e gastrointestinali. Valutando il rischio gastrointestinale di ogni singolo paziente, si deve sempre tener conto della necessità di utilizzare al contempo un inibitore della pompa protonica per impedire il sanguinamento gastrointestinale. Se il paziente accetta o meno i rischi previsti dalla terapia in cambio del sollievo dai sintomi, è un aspetto che deve essere preso in considerazione quando si inizia la terapia con FANS.

Conclusioni

Riassumendo le evidenze esistenti sui rischi cardiovascolari associati all'uso di FANS diversi da aspirina, l'*ESC working group for Cardiovascular Pharmacotherapy* ha stilato le seguenti raccomandazioni di utilizzo:

- La prescrizione di FANS diversi da aspirina richiede un'attenta valutazione caso per caso del rischio di complicanze cardiovascolari ed emorragiche.
- I FANS diversi da aspirina dovrebbero essere venduti come OTC solo dopo aver messo in atto misure di sicurezza sul loro utilizzo, accompagnate da un'adeguata comunicazione relative a frequenti effetti avversi cardiovascolari.
- I FANS diversi da aspirina dovrebbero, in generale, non essere utilizzati nei pazienti ad alto o accertato rischio di malattie cardiovascolari.
- Quando si prescrivono i FANS tradizionali, i vecchi inibitori della COX-2 quali diclofenac dovrebbero essere evitati, poiché non ci sono dati disponibili a supporto di una loro superiorità terapeutica rispetto agli altri agenti della classe che possano giustificarne l'uso a fronte della loro potenziale cardiotossicità.

Utilizzo di antibiotici in bambini con età inferiore ai due anni e rischio di obesità infantile

CONTESTO

Gli antibiotici sono i farmaci più comunemente prescritti ai bambini, e molte di queste prescrizioni sono inappropriate. Sono ben documentate le conseguenze di un uso eccessivo di antibiotici, tra cui l'antibiotico-resistenza e gli effetti avversi dei singoli farmaci. Tuttavia, sono ancora relativamente sconosciuti gli effetti a lungo termine dell'esposizione agli antibiotici sulla salute di questa sottopopolazione fragile.

Gli antibiotici vengono utilizzati per promuovere la crescita del bestiame, ed è stato ipotizzato che questo effetto si verifichi a causa di alterazioni strutturali e funzionali del microbioma intestinale, quindi si potrebbe ipotizzare che un trattamento a breve termine possa comportare modificazioni persistenti nel microbioma nell'intestino umano. Studi osservazionali hanno riportato associazioni tra l'esposizione agli antibiotici e la massa corporea nei bambini. Queste associazioni, tuttavia, sono risultate inconsistenti, sia all'interno che tra gli studi, potenzialmente a causa di differenze di *setting*, popolazione e indicazioni, o a causa dell'utilizzo di diverse definizioni di esito e di esposizione, di approcci analitici e delle finestre temporali negli studi. Quindi, esiste ancora una sostanziale incertezza circa l'importanza dell'età e della frequenza cumulativa di esposizione e lo spettro di antibiotici che potrebbero influenzare l'associazione con l'acquisto di peso. Inoltre, non è chiaro se vi siano potenziali effetti confondenti di esposizioni ambientali. L'obesità infantile è fortemente associata con il rischio di obesità e di complicazioni correlate nell'età adulta, quindi le implicazioni per la salute pubblica dell'ipotizzata associazione antibiotici-obesità sono profonde. Due pubblicazioni recenti hanno studiato questa associazione ottenendo risultati opposti.

Scott FI, Horton DB, Mamtani R, et al.

ADMINISTRATION OF ANTIBIOTICS TO CHILDREN BEFORE AGE 2 YEARS INCREASES RISK FOR CHILDHOOD OBESITY

Gastroenterology, pubblicato on line il 19 marzo 2016

RIASSUNTO

Obiettivi

Esaminare l'associazione tra uso di antibiotici prima dei 2 anni di età e insorgenza di obesità in un'ampia coorte rappresentativa della popolazione del Regno Unito, con un follow-up completo dalla nascita a 48 mesi e con accesso completo alle informazioni sulle prescrizioni.

Metodi

È stato condotto uno studio retrospettivo di coorte di 21.714 bambini dal *The Health Improvement Network*, un set di dati di oltre 10 milioni di soggetti (campione

rappresentativo della popolazione) provenienti da cartelle cliniche elettroniche dal 1995 fino al 2013 nel Regno Unito. I soggetti idonei sono stati registrati entro 3 mesi dalla nascita; altezza e peso sono stati registrati entro 12 mesi dal 4° compleanno. L'esposizione agli antibiotici è stata valutata fino ai 2 anni e i diversi farmaci sono stati classificati sulla base dell'attività anti-anaerobica. L'outcome primario era la presenza di obesità all'età di 4 anni. Sono state effettuate analisi di regressione logistica, con aggiustamento per obesità materna e dei fratelli, diabete materno, tipo di parto, status socio-economico, anno e Paese di nascita e residenza urbana.

Risultati

Nella coorte, 1306 bambini (6,4%) erano obesi a 4 anni di età. L'esposizione agli antibiotici era associata a un aumentato rischio di obesità a 4 anni (*odds ratio* [OR] 1,21; IC 95% 1,07-1,38). L'OR aumentava con esposizioni ripetute: per 1-2 prescrizioni, OR 1,07 (0,91-1,23); per 3-5 prescrizioni, OR 1,41 (1,20-1,65); per 6 o più prescrizioni, OR 1,47 (1,19-1,82). Gli agenti antifungini non sono risultati associati con l'obesità (OR 0,81; 0,59-1,11).

Conclusioni

Questo studio ha identificato l'obesità come un elemento di una lista crescente di rischi concreti connessi all'utilizzo di antibiotici, tra cui reazioni avverse dermatologiche, allergie, complicanze infettive, malattie infiammatorie intestinali e condizioni autoimmuni. A differenza di altri rischi potenziali da antibiotici, il rischio di una successiva obesità risulta forse più facilmente comprensibile da parte dei genitori. I risultati di questo studio non implicano che gli antibiotici non debbano essere utilizzati quando indicato, ma evidenziano un motivo per evitarne l'uso in assenza di indicazioni consolidate. Questo può essere particolarmente importante se il bambino è stato precedentemente trattato con antibiotici, poiché il rischio di obesità successiva era maggiore in quei bambini che avevano ricevuto 3 o più cicli di antibiotici nei primi 2 anni di vita.

Gerber JS, Bryan M, Ross RK, et al.

ANTIBIOTIC EXPOSURE DURING THE FIRST 6 MONTHS OF LIFE AND WEIGHT GAIN DURING CHILDHOOD

JAMA 2016; 315:1258-1265

RIASSUNTO

Obiettivi

Poiché le implicazioni per la salute pubblica di questa associazione proposta da diversi studi sono rilevanti, lo scopo dello studio era di valutare l'associazione tra esposizione agli antibiotici nelle prime fasi di vita e l'aumento di peso utilizzando un modello di traiettorie di crescita su una coorte di quasi 40.000 nati da parti singoli e un'analisi delle coppie di gemelli che erano discordanti per l'esposizione ad antibiotici nelle prime fasi di vita.

Disegno e setting

Studio longitudinale retrospettivo su nati da parti singoli e studio longitudinale appaiato su coppie di gemelli condotti in una rete di 30 pratiche pediatriche di cure primarie che assistono più di 200.000 bambini di diverse estrazioni razziali e condizioni socio-economiche in Pennsylvania, New Jersey e Delaware.

Partecipanti

Bambini nati tra l'1 novembre 2001 e il 31 dicembre 2011, con un'età gestazionale minima di 35 settimane, peso alla nascita di 2000 g o più e nel quinto percentile o superiore per l'età gestazionale e con una visita medica di controllo entro 14 giorni di vita e almeno 2 visite aggiuntive nel primo anno di vita. Sono stati esclusi i bambini con patologie croniche complesse e coloro che hanno ricevuto antibiotici a lungo termine o più prescrizioni di corticosteroidi sistemici. Sono stati inclusi 38.522 bambini nati da parto singolo e 92 gemelli (46 coppie appaiate) discordanti per l'esposizione agli antibiotici. La data finale del follow-up è stata il 31 dicembre 2012.

Esposizione

Uso sistemico di antibiotici nei primi 6 mesi di vita.

End point primario

Peso, misurato alle diverse visite dai 6 mesi ai 7 anni di età.

Risultati

Di 38.522 bambini nati da parto singolo (il 50% di sesso femminile; peso medio alla nascita 3,4 kg), 5287 (14%) sono stati esposti ad antibiotici durante i primi 6 mesi di vita (a un'età media di 4,3 mesi). L'esposizione agli antibiotici non è risultata significativamente associata con un tasso di variazione di peso (0,7%; IC 95% da -0,1% a 1,5%; $p=0,07$, equivalente a circa 0,05 kg; IC 95% da -0,004 a 0,11 kg di peso in più guadagnato tra l'età di 2 e 5 anni). Tra 92 coppie di gemelli (38% femmine; peso medio alla nascita 2,8 kg), i 46 gemelli esposti agli antibiotici durante i primi 6 mesi di vita sono stati trattati ad una età media di 4,5 mesi. L'esposizione agli antibiotici non era significativamente associata con una differenza di peso (-0,09 kg; da -0,26 a 0,08 kg; $p=0,30$).

Conclusioni e rilevanza

In un'ampia coorte di 40.000 bambini nati da parto singolo o gemellare all'interno di una completa rete di assistenza pediatrica primaria, non è stata osservata un'associazione statisticamente significativa tra uso di antibiotici nei primi 6 mesi di vita e traiettoria di crescita del peso. Analisi secondarie di esposizione agli antibiotici nei primi 24 mesi hanno mostrato un piccolo, ma statisticamente significativo, aumento di peso, equivalente a circa 150 g in 3 anni. Questi risultati non supportano un'associazione clinicamente rilevante tra l'uso di antibiotici nelle prime fasi di vita e l'aumento di peso nell'infanzia. Ci sono molte ragioni per limitare l'esposizione agli antibiotici nei bambini piccoli sani, ma l'aumento di peso non è probabilmente uno di queste.

Trattamento precoce dell'epatite C: costo-utilità da una prospettiva italiana

Marcellusi A, Viti R, Damele F, et al.

EARLY TREATMENT IN HCV: IS IT A COST-UTILITY OPTION FROM THE ITALIAN PERSPECTIVE?

Clin Drug Investig, pubblicato on line il 27 maggio 2016

RIASSUNTO

Introduzione

La prevalenza globale stimata dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV) è del 2,2%, corrispondente a circa 130 milioni di persone HCV-positive in tutto il mondo, la maggior parte delle quali sono cronicamente infettate. Il virus HCV è una delle principali cause di cirrosi, carcinoma epatocellulare (HCC) e trapianto di fegato nei Paesi occidentali. I dati correlati al peso della malattia si riferiscono a Stati Uniti ed Europa e indicano che l'epatite C è un grave problema di salute, il cui tasso di mortalità supera quello dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana, sottolineando l'importanza di un trattamento antivirale tempestivo.

La risposta virologica sostenuta (SVR) è un esito surrogato clinicamente rilevante nella gestione dei pazienti con infezione da HCV perché l'eradicazione virale precoce nei pazienti con epatite C cronica (CHC) previene lo sviluppo di cirrosi e il verificarsi delle relative complicazioni, come varici esofagee e morte per malattie epatiche, riducendo anche l'occorrenza di HCC.

Negli ultimi anni, il trattamento dei pazienti con CHC di genotipo 1 (G1), il genotipo più comune negli Stati Uniti e in Europa, è passato rapidamente da duplice terapia (DT) con peginterferone alfa (PEG-IFN) e ribavirina a tripla terapia (TT) a base di PEG-IFN più antivirali diretti di prima e seconda generazione (*Direct-Acting Antiviral*, DAA), come simeprevir o sofosbuvir. Questi agenti raggiungono tassi elevati di risposta virologica sostenuta nei pazienti naïve e con recidiva; tuttavia, non sono incoraggianti i risultati nei pazienti *non-responder* (dati relativi solo a simeprevir). Studi clinici recenti hanno mostrato anche che tutti i regimi orali senza IFN, combinando DAA differenti, sono in grado di ottenere tassi di SVR che vanno dal 90 al 100%, indipendentemente dalla gravità del danno epatico, dalla risposta precedente a DT o inibitori della proteasi di prima generazione e, dato rilevante, senza effetti collaterali significativi.

In Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha stabilito criteri di prescrizione basati sui livelli di fibrosi del fegato F3-F4 come soglia prioritaria per il trattamento con regimi senza IFN, mentre nei pazienti con CHC G1 con livello di fibrosi F2 è stato suggerito un trattamento TT con PEG-IFN associato a simeprevir. Tuttavia, la domanda clinica chiave è se, in un'epoca di restrizioni finanziarie, l'applicazione di una strategia universale senza IFN in pazienti naïve con CHC di genotipo 1 sia sostenibile nel breve termine. Lo scopo di questo studio è stato quello di eseguire un'analisi economica per va-

lutare la costo-utilità in Italia di una terapia innovativa precoce per la gestione dei pazienti infetti da virus HCV.

Metodi

L'analisi incrementale di costo-utilità è stata effettuata per stimare i vantaggi di un approccio terapeutico precoce nei soggetti HCV. È stato sviluppato un modello di simulazione di Markov dalla prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano e da quella della società, includendo costi diretti e indiretti e risultati di salute. In totale, sono state effettuate 5000 simulazioni Monte Carlo su due scenari distinti: cura standard (SoC), che includeva 14000 pazienti italiani con genotipo 1 trattati con regimi innovativi senza interferone in caso di fibrosi epatica di livello 3 e 4 (F3-F4), rispetto ad uno scenario di trattamento precoce (ETS) con l'aggiunta di 2000 pazienti trattati con simeprevir più PEG-IFN e ribavirina in caso di fibrosi di livello 2 (sulla base di criteri di rimborso AIFA). È stata condotta una revisione sistematica della letteratura per individuare dati epidemiologici ed economici, che sono stati successivamente utilizzati per informare il modello. È stata inoltre effettuata un'analisi di sensibilità probabilistica unidirezionale per valutare la relazione tra i principali parametri del modello e i risultati di costo-utilità.

Risultati

In termini di rapporto incrementale costo-efficacia (ICER) per anno di vita guadagnato aggiustato per la qualità (QALY), l'ETS sembrava essere la migliore opzione sia dal punto di vista sociale (ICER = EUR 11.396) che del SSN (ICER = EUR 14.733) per un periodo di tempo di 10 anni. La costo-utilità di ETS era sostenibile anche sul lungo termine (ICER = EUR 6778 per QALY a 20 anni e EUR 4474 per QALY a 30 anni). Dal punto di vista sociale, l'ETS rappresentava l'opzione dominante in un orizzonte temporale di 30 anni. Considerando la sotto-popolazione di pazienti trattati (16.000 pazienti, dei quali 2000 non trattati nel SoC), lo scenario ETS era dominante dopo soli 5 anni e la costo-utilità dopo 2 anni. L'analisi di sensitività deterministica ha mostrato che i parametri che maggiormente influenzavano il modello erano rappresentati dalla variazione dell'utilità associata agli stati patologici (una variazione +5% provocava un ICER tre volte superiore a quello del *base case*), dalla riduzione del 25% dell'efficacia dei trattamenti (portando a un ICER più che doppio rispetto al *base case*) e dalla variazione dei costi di trattamento (provocando una riduzione di circa il 40 o il 60% dell'ICER).

Discussione

Nel 2014 sono stati pubblicati diversi studi randomizzati controllati che hanno dimostrato come regimi differenti privi di IFN permettano di raggiungere tassi di SVR superiori al 90% nei pazienti infetti da HCV G1 con terapie a breve termine (12 settimane) e senza effetti collaterali significativi. Queste strategie rappresentano una nuova sfida nel trattamento di CHC, anche se, a causa del costo molto elevato, il loro utilizzo universale in tutti i pazienti HCV G1 mette in dubbio la capacità dei sistemi sanitari

di fornire queste terapie innovative. In linea con queste considerazioni, in Italia i criteri dell'AIFA hanno utilizzato i livelli di fibrosi epatica F3-F4 come soglia prioritaria per il trattamento con regimi senza IFN.

In questa analisi costo-utilità, gli autori hanno dimostrato che nei pazienti G1 un approccio precoce migliora la sopravvivenza. L'analisi *base case* ha evidenziato che la strategia precoce raggiunge la costo-utilità già dopo 5 anni, dimostrandosi la migliore opzione sia dal punto di vista del sistema sanitario che da quello sociale in un lasso temporale di 10 anni e divenendo dominante da un punto di vista della società a 30 anni.

Data la questione dibattuta, questi dati richiedono una riflessione: tutti i pazienti G1 dovrebbero essere trattati con regimi privi di IFN, soprattutto considerando i costi elevati, in un'epoca in cui la scarsità delle risorse è un problema di primo piano? Lo studio mostra l'evidenza che un approccio precoce nel trattamento potrebbe essere una soluzione plausibile. Tuttavia, l'obiettivo di trattare tutti i pazienti G1 infetti con terapie prive di IFN potrebbe essere raggiunto solamente dopo aver negoziato un prezzo significativamente inferiore per i nuovi regimi di trattamento privi di IFN. Inoltre, qualsiasi strategia di trattamento deve essere attentamente concordata con il singolo paziente, tenendo conto dei diversi fattori che possono interferire con la risposta alla terapia. In particolare, la scelta dovrebbe essere mirata a selezionare la miglior opzione possibile per ciascun paziente, senza che nessuna analisi economica forzi il valore clinico e l'impatto etico di questa decisione.