

Editoriale

Overview

Accesso alle cure innovative:
una sfida non solo economica
per la Sanità pubblica

Focus on

Terapie antivirali *IFN free*:
... e dopo l'emergenza?

Il paziente con co-infezione
da HIV e HCV

Point of view

Verso un PDTA per la gestione
del paziente con epatite C
Intervista a Marco Marzioni

Curare i detenuti, un atto di
Sanità pubblica
Intervista a Sergio Babudieri

La bioetica di fronte
all'economia sanitaria
Intervista a Dario Sacchini

Programmazione,
organizzazione e stato
dell'accesso nella Regione Lazio
Intervista a Lorella Lombardozzi

Una riflessione sui criteri
di valutazione dei nuovi farmaci
e sugli attuali assetti del
payback
Intervista a Giovanna Scroccaro

Open discussion



INDICE

3 Editoriale

4 Overview

- 4 Accesso alle cure innovative: una sfida non solo economica per la Sanità pubblica

12 Focus on

- 12 Terapie antivirali *IFN free*:... e dopo l'emergenza?
Nicola Caporaso
- 17 Il paziente con co-infezione da HIV e HCV
Massimo Andreoni

21 Point of view

- 21 Verso un PDTA per la gestione del paziente con epatite C
Intervista a Marco Marzioni
- 23 Curare i detenuti, un atto di Sanità pubblica
Intervista a Sergio Babudieri
- 24 La bioetica di fronte all'economia sanitaria
Intervista a Dario Sacchini
- 26 Programmazione, organizzazione e stato dell'accesso nella Regione Lazio
Intervista a Lorella Lombardozzi
- 28 Una riflessione sui criteri di valutazione dei nuovi farmaci e sugli attuali assetti del *payback*
Intervista a Giovanna Scroccaro

30 Open discussion



EDITORIAL BOARD

Alfredo Alberti	Professore ordinario di Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina Molecolare, Università degli Studi di Padova
Massimo Andreoni	Professore ordinario di Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma "Tor Vergata"; Presidente Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT)
Nicola Caporaso	Professore ordinario di Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli "Federico II"
Massimo Colombo	Direttore Dipartimento delle Units Multispecialistiche e dei Trapianti, UO Gastroenterologia ed Epatologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano
Antonio Craxi	Professore ordinario di Gastroenterologia, Dipartimento Universitario Di.Bi.M.I.S., Università degli Studi di Palermo
Ivan Gardini	Presidente EpaC Onlus
Antonio Gasbarrini	Professore ordinario di Gastroenterologia, Istituto di Patologia Speciale Medica e Semeiotica Medica, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma; Direttore UOC Medicina Interna e Gastroenterologia, Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma
Marco Marzoni	Ricercatore, Clinica di Gastroenterologia ed Epatologia, Università Politecnica delle Marche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona
Francesco S. Mennini	Professore di Economia Sanitaria; Direttore del Centro di ricerca Economic Evaluation and HTA (EEHTA) del Centre for Economic and International Studies (CEIS), Facoltà di Economia, Università di Roma "Tor Vergata"; Presidente di ISPOR Italy-Rome Chapter
Mario Rizzetto	Professore ordinario di Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino

REDAZIONE

HPS – Health Publishing & Services S.r.l.
Piazza Duca d'Aosta, 12
20124 Milano
Tel +39 02 2772 991
Fax + 39 02 2952 6823
www.aboutpharma.com

HCView è un trimestrale pubblicato da HPS – Health Publishing & Services S.r.l., Piazza Duca d'Aosta 12, 20124 Milano, Italia.

AboutPublishing è un brand di Health Publishing & Services S.r.l.

HCView è una testata registrata presso il Tribunale di Milano, reg. n. 377 del 27 novembre 2014.

Direttore Responsabile: Massimo Cherubini

Finito di stampare nel mese di agosto 2015, da GECA Srl (San Giuliano Milanese - MI)

Copyright © 2015 Health Publishing & Services S.r.l. Tutti i diritti riservati compresi quelli di traduzione in altre lingue. Sono vietate la riproduzione e l'archiviazione in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo elettronico o meccanico, compresa la fotocopiatura, di qualsiasi parte della stessa senza autorizzazione scritta dell'Editore.

Nota dell'Editore: la realizzazione di questa pubblicazione è stata effettuata con la massima accuratezza, ciononostante l'Editore non è responsabile per errori, omissioni e/o inesattezze e per qualunque conseguenza derivata dalle informazioni ivi contenute. Per qualsiasi immagine riprodotta e per cui non si sia ottenuta l'autorizzazione alla pubblicazione, l'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright in capo agli aventi diritto.

Le informazioni riportate nella pubblicazione non sostituiscono le indicazioni contenute nel Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto dei farmaci menzionati, a cui il lettore deve fare riferimento.

Pubblicazione fuori commercio.

Realizzata con il contributo educazionale di AbbVie Srl.

Editoriale

L'estate porta buone notizie: continua a salire il numero degli Italiani in cura con i nuovi farmaci anti-epatite C, oltre 14 mila pazienti registrati a fine luglio. Un dato che fa ben sperare per il futuro, nonostante il traguardo dei 50 mila pazienti più gravi, da trattare in via prioritaria, risulti ancora lontano. Serve uno sforzo più grande, ora che è stata superata la fase critica iniziale e che si è ampliata l'offerta terapeutica, il che contribuirà a ridurre l'onere economico dei nuovi trattamenti a carico del Sistema sanitario. Sono ancora molti i nodi da sciogliere che vanno nella direzione di uniformare e ampliare l'accesso alle cure, oggi ancora troppo disomogeneo, con le Regioni del Sud in maggiore difficoltà nel garantire il diritto alla cura ai propri cittadini.

In tal senso, risulta prioritario lo "sblocco" del Piano Nazionale per la prevenzione delle epatiti virali – attualmente all'esame della Conferenza Stato-Regioni – un documento programmatico articolato che punta ad armonizzare l'approccio alla gestione della malattia e realizzare una maggiore costo-efficacia degli investimenti destinati alla lotta all'epatite C. L'adozione di un PDTA unico nazionale, prevista dal Piano, concorrerà in maniera significativa a omogeneizzare l'accesso alle cure e la presa in carico dei pazienti, come segnalato dal dott. Marco Marzioni, segretario dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), nella sua intervista rilasciata ad HCView.

Altra priorità è la ripartizione delle risorse stanziare dal Governo con il Fondo per i farmaci innovativi, senza le quali molte Regioni stentano con l'acquisto dei farmaci da erogare ai pazienti afferenti ai propri Centri regionali. Sancita l'intesa con le Regioni, è finalmente arrivata la firma del Ministro Lorenzin al decreto recante le modalità di riparto del Fondo. Bisognerà capire quali saranno le tempistiche con cui sarà realizzata l'effettiva assegnazione delle risorse una volta che il decreto sarà perfezionato con la controfirma del Ministro dell'Economia e delle Finanze. I recenti tagli alla spesa sanitaria fatti a carico delle Regioni di certo non aiutano, così come pure l'attuale meccanismo del *payback* e delle fasce di sconto progressive in rapporto ai consumi nazionali, che obbligano le Regioni a contabilizzare la spesa dei farmaci a prezzo pieno, salvo poi ottenere i rimborsi in un secondo momento. Altro

punto d'ombra quello della parziale conoscenza degli sconti prezzo/volume da parte delle Regioni, che, come evidenziato dalla dott.ssa Lorella Lombardozzi dell'Area Politica del Farmaco della Regione Lazio, intervistata in questo numero, concorre a una più complessa gestione della programmazione regionale in tema epatite.

Il futuro che ci attendiamo nei prossimi mesi è quello di un'accelerazione dell'accesso per i pazienti rispondenti ai criteri di priorità stabiliti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Un approccio a detta di molti controverso, quello di partire dal trattamento dei pazienti più seriamente compromessi, ma l'unico possibile dal punto di vista della sostenibilità economica nel breve periodo. Tuttavia, se oggi sono soltanto i malati più gravi a poter beneficiare delle terapie, è necessario iniziare a programmare nuove categorie di pazienti alle quali offrire i trattamenti quando la fase di emergenza sarà superata. Si tratterà di definire nuove priorità che saranno al centro del dibattito politico-sanitario a venire.

Estendere il trattamento a un bacino di pazienti via via più ampio, arrivando a curare anche prima dell'insorgenza delle complicanze, significherà poter sfruttare a pieno l'efficacia della cura non solo in termini di salute, ma anche di risparmio per il sistema. *"L'epatite C può segnare una svolta epocale nella Sanità italiana, perché grazie a queste terapie estremamente innovative e risolutive, avremo la possibilità di incidere significativamente sui costi complessivi del welfare"*, ha dichiarato il senatore Antonio Scavone durante un incontro con il board HCView. Un'affermazione che sottolinea la necessità di spostare l'attenzione dalla mera spesa farmaceutica, tenendo presente che questa sarà compensata dalla riduzione della spesa sanitaria per le patologie HCV-correlate, che comportano costi di gestione molto elevati legati a un'assistenza sanitaria intensiva.

Se l'efficacia di una terapia si misura dal beneficio clinico per i pazienti e dal miglioramento della loro qualità di vita, le storie di chi ha potuto accedere ai nuovi trattamenti raccontano di una speranza di cura dopo tanti fallimenti, sono la testimonianza di come il successo di una terapia possa stravolgere anche una vita che ormai si credeva segnata.

Accesso alle cure innovative: una sfida non solo economica per la Sanità pubblica

a cura della redazione

SUMMARY

Con l'arrivo sul tavolo della Conferenza Stato-Regioni del Piano Nazionale per la prevenzione delle epatiti e la firma del Ministro Lorenzin al decreto per la ripartizione dei fondi alle Regioni, la strategia di attacco all'infezione da HCV sta prendendo forma. Nel frattempo, per i pazienti individuati da AIFA come prioritari si registra un accesso alle terapie lento e disomogeneo sul territorio, mentre nella comunità scientifica si apre il dibattito su quali siano altre categorie di pazienti il cui trattamento debba considerarsi urgente e necessario.

PIANO NAZIONALE IN DIRITTURA D'ARRIVO

Il Piano Nazionale per la prevenzione delle epatiti virali da virus B e C (PNEV), messo a punto dal Ministero della Salute e sollecitato anche dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, è stato finalmente trasmesso dal Governo alla Conferenza Stato-Regioni ^[1]. L'obiettivo principale del PNEV è quello di assicurare un approccio omogeneo a livello regionale per garantire un accesso uniforme alle cure innovative su tutto il territorio italiano. Per questo la cabina di regia resterà a livello centrale: coordinamento e monitoraggio di tutte le azioni pianificate saranno centralizzate con il coinvolgimento, però, di tutti gli *stakeholder* interessati al problema epatiti in Italia.

Cinque le linee strategiche previste dal documento programmatico: epidemiologia, prevenzione, sensibilizzazione, cura e impatto sociale.

1. Più nel dettaglio, la prima linea di indirizzo vuole rinforzare la sorveglianza per identificare i malati non ancora diagnosticati: la mancanza di informazioni epidemiologiche aggiornate, infatti, impedisce di sviluppare politiche idonee e conformi alla dimensione della patologia. In più, si propone la realizzazione di progetti pilota regionali di *screening* su soggetti a rischio infezione da HCV per valutare, alla luce della disponibilità delle terapie

innovative, la costo-efficacia della diagnosi precoce. Infine, si vuole implementare la qualità dei dati del sistema di notifica e di sorveglianza perché il sistema attualmente in uso non soddisfa tutte le esigenze conoscitive relative alle epatiti virali, soprattutto nel caso dell'epatite C.

2. La seconda linea di indirizzo ha come obiettivo la riduzione della trasmissione delle epatiti virali grazie alla standardizzazione su tutto il territorio italiano delle attività di prevenzione nei soggetti a maggiore rischio.
3. La terza linea di indirizzo prevede invece la realizzazione di attività per aumentare il grado di consapevolezza della malattia sia nel pubblico generale sia fra gli addetti ai lavori. Il primo passo in questa direzione è rappresentato da un'indagine che metta a fuoco le conoscenze che i diversi target hanno delle epatiti virali; il secondo è quello di realizzare campagne informative, educative e di prevenzione nella popolazione generale e nei gruppi a maggiore rischio; il terzo quello di mettere a punto attività di formazione per il personale medico e paramedico e per gli operatori di specifici settori lavorativi, come estetisti, agopuntori, tatuatori.
4. La quarta linea di indirizzo si occupa di cura, trattamento e accesso con l'intento di uniformare sul

territorio italiano i sistemi di accesso alle cure. Un obiettivo complesso, da ottenere attraverso sei azioni: l'istituzione di una rete nazionale di Centri specializzati; l'aggiornamento e l'armonizzazione delle linee guida nazionali e la creazione di un unico Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) nazionale; la realizzazione di un registro italiano per identificare cura ed esiti del trattamento delle epatiti virali; la promozione di studi di costo efficacia dei diversi trattamenti e dell'impatto complessivo sulla spesa sanitaria sia nel breve sia nel lungo periodo; la promozione di studi clinici per comprendere i meccanismi di trasmissione verticale dei virus per ridurre l'infezione del feto; la definizione di percorsi di *follow-up* per i pazienti HCV guariti.

5. Infine, la quinta linea di indirizzo si concentra sul miglioramento della qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie cercando di trovare nuovi modelli di *counselling* che aiutino il paziente ad aderire alla terapia e a gestire le relazioni sociali, e sperimentando un modello di assistenza domiciliare per i pazienti in fase di cirrosi avanzata.

Un piano articolato, dunque, i cui effetti cominceranno a vedersi non prima di due anni: molte delle azioni partiranno in maniera parallela, ma i tempi previsti dal Ministero per ogni linea di indirizzo non sono mai inferiori a 18-24 mesi. In questo scenario, ulteriori rallentamenti potrebbero venire dalla mancanza di adeguati finanziamenti.

ACCESSO ALLE TERAPIE: A CHE PUNTO SIAMO?

A partire dal maggio scorso, il panorama dei nuovi farmaci per il trattamento dell'epatite C nel nostro Paese è completo ^[2]. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), in collaborazione con l'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), ha provveduto ad aggiornare l'algoritmo per la scelta della terapia per l'epatite C cronica, in funzione degli ulteriori schemi terapeutici che si sono resi disponibili per la cura dell'infezione da HCV (paritaprevir/ombitasvir/ritonavir ± dasabuvir, daclatasvir, ledipasvir, interferone peghilato, ribavirina, simeprevir, sofosbuvir) ^[3,4]. Gli epatologi hanno finalmente a disposizione combinazioni efficaci, ognuna delle quali funziona su un genotipo diverso: in altre parole, si hanno ora tutti gli strumenti per poter eliminare il virus C di qualsiasi genotipo. Va anche considerato che la concorrenza tra i farmaci in com-

mercio determinerà presumibilmente un abbassamento dei prezzi, che potrà aprire la strada a un allargamento dei pazienti ammessi al trattamento. Nel frattempo si pone il problema di come gestire la situazione presente e garantire l'accesso ai farmaci almeno a quanti ne hanno diritto. L'AIFA ha infatti identificato 7 categorie di pazienti, distribuiti in ordine crescente di priorità in base alla gravità delle loro condizioni ^[3] (**vedi pagine 6 e 7**). A questi dovrebbe essere assicurato l'accesso alle terapie, a patto che le Regioni inseriscano i farmaci nei propri prontuari. Al 29 luglio, erano 14.833 i pazienti trattati, circa il 30% dei 50 mila soggetti che avrebbero diritto al trattamento entro al massimo un anno e mezzo ^[5] (**Figura 1**). I pazienti, peraltro, denunciano diverse carenze a livello regionale. Le Regioni del Nord, seppur con una minore prevalenza di persone infette, sono quelle che hanno un più facile accesso alle cure, come si evince dall'entità dei rimborsi relativi al primo scaglione di sconto al SSN, realizzato in funzione dall'accordo prezzo/volume ^[5]. "Il problema principale – secondo Ivan Gardini, presidente EpaC – è la mancanza del decreto che ripartisce i fondi stanziati dal Governo, senza il quale le Regioni devono anticipare i soldi e, visti i conti della Sanità di molte Regioni, questo non sempre è possibile" ^[6].

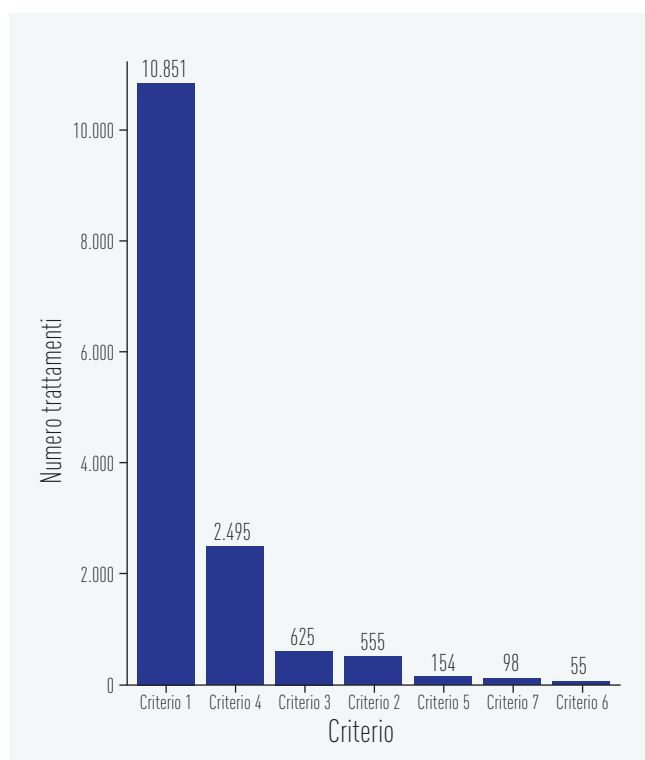
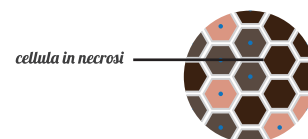


Figura 1. Numero dei trattamenti avviati, suddivisi per criterio di priorità, risultanti dai Registri AIFA al 29 luglio 2015 (modificata da ^[5]).

CATEGORIE DI PAZIENTI CON ACCESSO PRIORITARIO ALLE NUOVE TERAPIE ANTI HCV

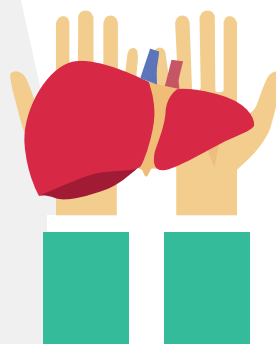
1. PAZIENTI CON CIRROSI IN CLASSE DI CHILD A O B E/O CON HCC CON RISPOSTA COMPLETA A TERAPIE RESETTIVE CHIRURGICHE O LOCO-REGIONALI NON CANDIDABILI A TRAPIANTO EPATICO NEI QUALI LA MALATTIA EPATICA SIA DETERMINANTE PER LA PROGNOSI

Pazienti con cirrosi compensata (Child A) o scompensata (Child B); pazienti con epatocarcinoma su cirrosi. Al rischio sopravvivenza.



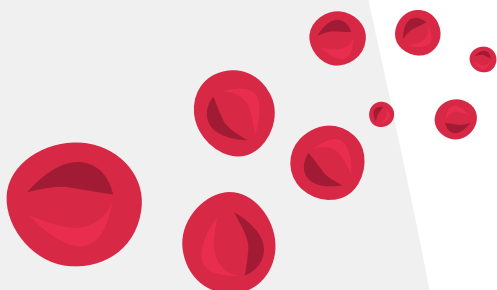
2. PAZIENTI CON EPATITE RICORRENTE HCV-RNA POSITIVA DEL FEGATO TRAPIANTATO IN PAZIENTE STABILE CLINICAMENTE E CON LIVELLI OTTIMALI DI IMMUNOSOPPRESSIONE

Pazienti che hanno subito un trapianto di fegato e nei quali è sopravvenuta una recidiva di malattia.



3. PAZIENTI CON EPATITE CRONICA CON GRAVI MANIFESTAZIONI EXTRA-EPATICHE HCV-CORRELATE

Pazienti in cui l'epatite ha provocato danni gravi ad altri organi o sistemi (vasi sanguigni, sistema linfatico).



4. PAZIENTI CON EPATITE CRONICA CON FIBROSI METAVIR ≥ 3 (O CORRISPONDENTE ISHAK)

Pazienti con fibrosi avanzata (stadio precedente la cirrosi).



5. PAZIENTI IN LISTA DI TRAPIANTO DI FEGATO CON CIRROSI MELD < 25 E/O CON HCC ALL'INTERNO DEI CRITERI DI MILANO CON LA POSSIBILITÀ DI UN'ATTESA DI ALMENO 2 MESI

Pazienti con epatite C in attesa di trapianto di fegato (gravi, con stima del 20% di mortalità a 3 mesi).



6. PAZIENTI CON EPATITE CRONICA DOPO TRAPIANTO D'ORGANO SOLIDO (NON FEGATO) O DI MIDOLLO CON FIBROSI METAVIR $\geq F2$ (O CORRISPONDENTE ISHAK)

Pazienti con fibrosi significativa che hanno subito un trapianto di organo o di midollo.

7. PAZIENTI CON EPATITE CRONICA CON FIBROSI METAVIR F0-F2 (O CORRISPONDENTE ISHAK)

Pazienti con fibrosi da minima a significativa.

METAVIR

F0

fibrosi assente

F1

Fibrosi periportale = Fibrosi minima

F2

Fibrosi settale rara = Fibrosi significativa

F3

Fibrosi settale = Fibrosi avanzata

F4

Cirrosi

La fibrosi è una cicatrizzazione del fegato che indica la gravità della malattia.



L'incertezza dei finanziamenti ha rallentato inevitabilmente l'acquisto dei farmaci da parte di molti Centri in Italia, con evidenti effetti negativi per i pazienti in termini di allungamento delle tempistiche per l'avvio dei trattamenti. Una situazione che attende una risposta concreta nei prossimi mesi. La Conferenza Stato-Regioni ha esaminato il decreto predisposto dal Ministero della Salute, di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze, sulle modalità operative per l'erogazione delle risorse stanziare con il Fondo per i farmaci innovativi, previsto dalla legge di stabilità per il 2015, pari a 1 miliardo di euro complessivo per il biennio 2015-2016 ^[7]. E' stata quindi sancita l'intesa sul documento ^[8], cui è seguita la firma del Ministro Lorenzin ^[9]. Il decreto, che ora attende la controfirma del Ministro Padoan per diventare operativo, prevede che:

- l'AIFA dovrà fornire i dati relativi alla spesa di competenza delle singole Regioni entro i 15 giorni successivi a ciascuno dei primi tre trimestri degli anni 2015 e 2016, tenendo conto che i pazienti possono effettuare i trattamenti anche in Regioni diverse da quelle di residenza. Entro il 31 gennaio dell'anno successivo a quello di riferimento, dovranno essere invece comunicati i dati relativi all'annualità precedente;
- nel caso in cui, per ciascuno degli anni 2015 e 2016, la somma delle spese regionali di competenza per i residenti ecceda complessivamente il valore di 500 milioni di euro annui, il Fondo verrà attribuito a ciascuna Regione in misura proporzionale alla spesa regionale di competenza. La quota non coperta dal Fondo resta a carico delle singole Regioni;
- per quanto riguarda le modalità di rimborso, un primo acconto del 50% sarà versato trimestralmente dal Ministero della Salute, mentre le operazioni di conguaglio saranno effettuate entro il 14 febbraio dell'anno successivo a quello di riferimento, sulla base dei dati forniti da AIFA entro il 31 gennaio;
- la compensazione tra Regioni per l'acquisto dei farmaci dispensati a non residenti sarà assicurata attraverso il sistema della fatturazione diretta tra gli enti del Servizio Sanitario Nazionale delle Regioni o Province autonome interessate.

In assenza di un piano nazionale attivo, ogni Regione si muove secondo la propria sensibilità e disponibilità. L'affaire **Toscana**, peraltro, sembra rimanere isolato: nessun'altra amministrazione ha dichiarato di voler garantire, almeno in questa fase, i farmaci innovativi a

tutti i malati di epatite C. L'annuncio di metà maggio scorso – di voler assicurare a oltre 26 mila pazienti le cure contro i 3.500 che ne avrebbero diritto secondo i criteri AIFA – ha suscitato molte polemiche, sia da parte dell'Agenzia sia da parte di Farmindustria e di EpaC. Polemiche che hanno riguardato la legittimità di una delibera di questo genere da una parte, le stime sui costi che la Regione dovrà affrontare nei prossimi tre anni e i risparmi che si produrranno dall'altra. In particolare la Giunta aveva scritto: “La Toscana ritiene necessario garantire a tutti gli assistiti l'accesso gratuito alla terapia farmacologica per la cura dell'epatite C. Un ciclo di trattamenti si aggira intorno a 30.000 euro a paziente. Per la Regione la spesa è stata valutata in 60 milioni di euro nel triennio 2015-2017: 10 milioni nel 2015, 25 nel 2016, 25 nel 2017” ^[10]. Cifre contestate perché molto più basse di quelle reali secondo Luca Pani, presidente AIFA, ma difese dalla Regione in nome dei risparmi che si produrrebbero con la somministrazione a tutti gli infetti dei farmaci ad azione antivirale diretta. Ad ogni modo, l'ipotesi di curare tutti i malati di epatite C toscani resta ad oggi irrealizzata. Infatti, dopo la prima gara andata deserta, la seconda selezione ha visto un'unica offerta esaminabile, ma con una proposta di prezzo per trattamento di oltre 10 volte superiore a quella preventivata dalla Regione, per una spesa complessiva di 700 milioni di euro ^[11]. Procedono senza strappi invece le altre Regioni, cercando però di allargare, dove possibile, i criteri di inclusione. È il caso della **Lombardia**, che al 19 luglio aveva preso in carico circa 2.400 pazienti, vale a dire il 35% dei 7 mila cittadini lombardi aventi diritto al trattamento, a fronte di un investimento di 160 milioni di euro ^[12]. “Sulla cura dell'epatite C stiamo studiando la possibilità di ampliare i pazienti della Lombardia da trattare con il nuovo medicinale, perché dobbiamo guardare alle successive ricadute positive per quanto riguarda gli accessi ospedalieri e la cronicità”, ha dichiarato Mario Mantovani assessore alla Salute della Regione Lombardia ^[13]. La Regione **Piemonte**, invece, al 6 luglio aveva avviato 559 trattamenti e ne aveva chiusi 58 con una percentuale di somministrazioni rispetto alle prescrizioni di oltre il 93% ^[14]. Secondo una nota di Federconsumatori ^[15], a luglio in **Emilia Romagna** erano circa 1.210 i pazienti in cura con i nuovi farmaci antivirali, mentre quelli seguiti dai Centri che presentano i criteri definiti da AIFA per il trattamento nei prossimi sei-nove mesi sono circa 2.500. In **Campania**, al 22 giugno, erano 1.173 i pazienti in trattamento ^[16]. In **Sicilia**, secondo quanto

riportato dalla “Rete Regionale dell’HCV”, al 29 luglio erano 1.170 i pazienti avviati al trattamento, su un totale di 6.055 cittadini siciliani aventi diritto alla terapia^[17]. I dati non permettono di capire né di che tipo di pazienti si tratti né della quota di aventi diritto curati fino a questo punto. Meno avara di informazioni la comunicazione della Regione **Lazio**, che ha annunciato lo scorso 1° luglio di aver già acquistato farmaci anti-epatite C per oltre 69 milioni di euro a carico del Fondo per la spesa farmaceutica regionale. Uno stanziamento che permetterà agli 11 Centri abilitati alla prescrizione dei nuovi farmaci di erogarli a 1.297 pazienti candidabili al trattamento. All’inizio di luglio erano 18 i pazienti che avevano terminato il ciclo terapeutico e 1.131 erano in trattamento. In circa l’80% dei casi si tratta di persone con cirrosi epatica e nel 5% dei casi malati di tumore primitivo del fegato correlato all’HCV. La maggior parte dei pazienti (circa il 75%) è affetto da un genotipo difficile da eradicare e più della metà ha già sperimentato, senza successo, precedenti terapie a base di interferone e/o di ribavirina^[18] (**Figura 2**).

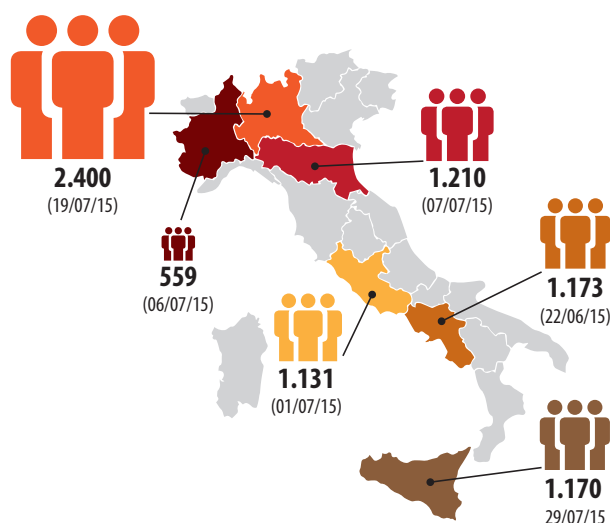


Figura 2. Pazienti in trattamento con farmaci antivirali ad azione diretta (DAAs) di seconda generazione, in alcune Regioni italiane (elaborazione sulla base di dati pubblicati/forniti dalle amministrazioni regionali, alla data dell’ultimo aggiornamento disponibile).

L'EPATITE C NELLE CARCERI

La necessità di ampliare i criteri stabiliti da AIFA, sulla base della gravità della malattia da una parte e della sostenibilità della terapia dall'altra, viene ormai affermata da più parti.

Una popolazione che merita attenzione è quella dei carcerati. Secondo una ricerca della SIMSPE (Società Italiana di Medicina e Sanità Penitenziaria) il 60-80% dei 62.000 detenuti che transitano ogni giorno nelle carceri italiane presenta almeno una patologia: due detenuti su tre quindi sono malati. Tra le malattie più frequenti proprio quelle infettive, che interessano il 48% dei detenuti italiani. Tra queste la più diffusa è l'epatite C, con una prevalenza del 33% (percentuale dei detenuti che risultano anti-HCV positivi). La possibilità, recentemente introdotta, dell'uso dei cosiddetti antivirali ad azione diretta (DAAs) per trattare efficacemente i pazienti affetti da HCV, ha radicalmente mutato l'atteggiamento dei clinici, spesso portati a rimandare la terapia in pazienti detenuti *relapser* o *non responder*, ad un momento successivo alla carcerazione. La possibilità di eradicare con elevate probabilità di successo le infezioni da HCV cosiddette “difficili” rende indispensabile secondo la SIMSPE, anche per i pazienti detenuti, applicare le Linee guida italiane e internazionali sul trattamento da HCV e sulle coinfezioni HCV/HIV, concretizzando quel principio di parità di trattamento già sancito dal legislatore.

Proprio gli effetti della coinfezione HCV/HIV sull'evoluzione della malattia del fegato hanno spinto i rappresentanti delle associazioni Lila, Nadir e Plus, Massimo Oldrini, Filippo Schloesser, Sandro Mattioli a chiedere ad AIFA l'attivazione di un tavolo per la revisione dei criteri di inclusione. Secondo i dati presentati alla Conferenza Italiana su AIDS e Retrovirus, in Italia ci sono 30.000 coinfezioni HIV/HCV, di cui 8.000, nonostante una malattia del fegato moderata, progrediranno verso la cirrosi e il cancro del fegato con un ritmo molto più rapido della norma. Nei prossimi 5 anni, se non verranno trattati con i nuovi farmaci, di questi ne moriranno 376 e 500 svilupperanno una malattia epatica grave^[19].

UNA SPERANZA DOPO TANTI FALLIMENTI

Cosa significhi riacquistare una speranza di cura dopo aver tentato molte strade e aver assistito inermi al fallimento di tutte le terapie proposte lo si può capire solo sentendo parlare un paziente. Sono loro, quelli che hanno potuto partecipare alle sperimentazioni e quelli che hanno già ricevuto la terapia su base regionale, a raccontare di un cambio sostanziale della propria qualità e prospettiva di vita. Come Massimiliano Conforti, 42 anni, con più di 20 anni di malattia alle spalle e 47 mesi di diverse terapie provate. Tutte inesorabilmente fallite. “La diagnosi mi è stata fatta a 21 anni, l’infezione invece l’ho contratta alla nascita per via di una trasfusione. All’inizio non capivo cosa significasse, mi sono rifiutato di affrontare il problema, cercavo di evitare le situazioni che sapevo pericolose, ma non volevo cambiare stile di vita”, ricorda Conforti. La negazione del problema passa anche per il rifiuto delle terapie, per paura degli effetti collaterali e di sentirsi davvero malato. “Poi, per amore, ho deciso che dovevo curarmi, ma la prima esperienza è stata fallimentare: sia la combinazione interferone e ribavirina sia quella con la forma peghilata dell’interferone e la ribavirina hanno fallito, con effetti collaterali però importanti, come una broncopolmonite durata 40 giorni”. La delusione è forte e il fisico debilitato, così per diversi anni Conforti non si cura.

Fino al 2004, quando scopre di avere la cirrosi. “Da quel momento sono entrato in diversi studi sperimentali, sempre però con interferone e ribavirina in associazione con altri farmaci, ma non ho ottenuto risultati se non quelli di cadere in depressione, avere diversi disturbi di natura dermatologica, essere soggetto a crisi di panico e di ansia.

Fino al 2013, quando ho chiesto di essere arruolato per provare una combinazione senza interferone, e sono rinato. Gli effetti collaterali sono stati minimi, la terapia è orale e quindi facilmente gestibile. Questo è importante anche perché aiuta a prendersi cura meglio di se stessi: se non stai troppo male per via della terapia la segui con più entusiasmo e fai tutti i controlli che devi fare. A un anno e mezzo dalla fine del trattamento sono ancora negativo e finalmente, dopo anni in cui non riuscivo a pensare ad altro se non alla mia malattia, ora riesco a pianificare il mio futuro personale e lavorativo”.

GUARDARE IN FACCIA LA VITA

Il diritto a poter pianificare il proprio futuro dovrebbe essere garantito a tutti, soprattutto ai bambini. La storia di Amelia, 43 anni, parla di delusioni e sensi di colpa, ma anche di voglia di vivere e combattere, perché quello che è successo a lei non succeda a nessun'altra donna. Amelia convive con l'epatite C da più di vent'anni, la sua è una malattia moderata, tenuta sotto controllo grazie a uno stile di vita attento. Quando arriva il momento di fare un figlio, Amelia si scontra con la lama a doppio taglio delle percentuali: le probabilità di trasmettere il virus al feto sono poche, circa il 5%, ma ci sono. Purtroppo il figlio di Amelia fa parte di questa piccola porzione di nati malati da madri positive all'HCV.

“Lo abbiamo scoperto a un mese dalla nascita e il dolore è stato grandissimo. Vedere la propria malattia negli occhi di tuo figlio è una sensazione che non auguro a nessuno”, racconta la donna. “Non ho voluto fare un secondo figlio per non rischiare un'altra volta”. Amelia oggi si batte affinché i nuovi farmaci antivirali ad azione diretta (DAAs) vengano garantiti anche alle donne come lei, che vogliono fare dei figli o che sono madri e si devono occupare dei figli: “sono medicinali che ridanno la speranza, e li dobbiamo dare a chi la vita la dà o se ne prende cura”, dice ancora. La sua posizione è portata avanti anche dalla *European Association for the Study of the Liver* (EASL), che nelle sue Raccomandazioni per il trattamento dell'Epatite C inserisce le donne in età fertile fra le categorie di pazienti che dovrebbero essere trattati con i nuovi farmaci, indipendentemente dallo stato di fibrosi epatica ^[20] (**Tabella 1**). Il rischio di trasmissione verticale cresce all'aumentare della carica virale della madre: trattare quindi la donna con i DAAs permetterebbe di abbassare, fino quasi ad azzerare, questo rischio. Si potrebbe prendere spunto dalla pratica clinica nel caso dell'infezione da HIV, dove trattando la madre si evita la nascita di un figlio malato. Perché anche se è vero che nel caso dell'infezione da HCV il rischio di trasmissione verticale, da madre a feto, è basso, è altrettanto vero che esiste e che il danno è reale. Come dimostra la storia di Amelia e di suo figlio.

Priorità di trattamento	Gruppo di pazienti
Il trattamento è indicato	Tutti i pazienti che hanno già avuto una terapia e quelli <i>naïve</i> alla terapia, con malattia epatica compensata e non compensata
Il trattamento dovrebbe essere prioritario	Pazienti con fibrosi significativa (F3) o cirrosi (F4), inclusa la cirrosi non compensata Pazienti con coinfezione HIV Pazienti con coinfezione HBV Pazienti con indicazione al trapianto di fegato Pazienti con reiterazione di HCV dopo trapianto di fegato Pazienti con manifestazioni extra-epatiche clinicamente rilevanti Pazienti con affaticamento debilitante Soggetti a rischio di trasmissione HCV (assunzione di droghe per via iniettiva, pratiche sessuali ad alto rischio fra uomini, donne in età fertile desiderose di gravidanza, pazienti in emodialisi, detenuti)
Il trattamento è legittimo	Pazienti con fibrosi moderata (F2)
Il trattamento può essere rinviato	Pazienti senza malattia o con forma lieve (F0-F1) e nessuna delle manifestazioni extra-epatiche sopra menzionate
Il trattamento non è raccomandato	Pazienti con bassa aspettativa di vita per malattie concomitanti non correlate al fegato

Tabella 1. Indicazioni per il trattamento dell'epatite C cronica nel 2015. Chi dovrebbe essere trattato e quando? (modificata da ^[20]).

Bibliografia

- Schema di Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Piano nazionale per la prevenzione delle epatiti virali da virus B e C (PNEV)" del 24 giugno 2015. Consultabile su: <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato4760456.pdf>
- AIFA.
 - Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano "Sovaldi (sofosbuvir)", autorizzata con procedura centralizzata europea dalla Commissione europea. Determina n. 1353/2014. GU Serie Generale n.283 del 5-12-2014. Consultabile su: http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2014-12-05&atto.codiceRedazionale=14A09382&elenco30giorni=false
 - Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano "Olysio (simeprevir)". Determina n. 1638/2014. GU Serie Generale n.44 del 23-2-2015. Consultabile su: <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2015/05/04/15A03388/sg;jsessionid=40zBWgDEKtZfM-Nj7Rbx6g.ntc-as1-guri2a>
 - Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano "Harvoni (ledipasvir/sofosbuvir)". Determina n. 544/2015. GU Serie Generale n.109 del 13-5-2015. Consultabile su: <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2015/05/13/15A03674/sg;jsessionid=KSQx7PvBc21l+0mNMjVdw.ntc-as2-guri2b>
 - Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano "Exviera (dasabuvir)". Determina n. 633/2015. GU Serie Generale n.118 del 23-5-2015. Consultabile su: <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2015/05/23/15A03999/sg;jsessionid=1fu4VFN69EwmS04ydbGu3g.ntc-as4-guri2a>
 - Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano "Viekirax (ombitasvir, paritaprevir, ritonavir)". Determina n. 634/2015. GU Serie Generale n.118 del 23-5-2015. Consultabile su: <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2015/05/23/15A04000/sg;jsessionid=0q8JiDdL3FOjg9rvZlog.ntc-as2-guri2b>
- AIFA. Comunicato del 10 luglio 2015 Aggiornato l'algoritmo per la scelta della terapia per l'epatite C cronica. Consultabile su: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/aggiornato-l%E2%80%99algoritmo-la-scelta-della-terapia-l%E2%80%99epatite-c-cronica>. Aggiornamento di: AIFA. Comunicato 428 del 24 marzo 2015 Pubblicato il nuovo Algoritmo per la terapia dell'Epatite C cronica. Consultabile su: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/comunicatistampa/COMUNICATO_AIFA_N428.pdf
- AISF. Documento di indirizzo dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato per l'uso razionale di antivirali diretti di seconda generazione nelle categorie di pazienti affetti da epatite C cronica ammesse alla rimborsabilità in Italia. Documento pubblicato online in data 17 dicembre 2014, aggiornato il 26 giugno 2015. Consultabile su: http://www.webaisf.org/media/33645/documento_hcv.final.26giu.2015.pdf
- Senato della Repubblica. Indagine conoscitiva sulla sostenibilità del Servizio sanitario nazionale con particolare riferimento alla garanzia dei principi di universalità, solidarietà ed equità. Audizione rappresentanti dell'AIFA. 29 luglio 2015. Documentazione depositata nella seduta n.270 del 29 luglio 2015. Consultabile su: https://www.senato.it/application/xmanager/projects/leg17/attachments/documento_evento_procedura_commissione/files/000/003/002/AIFA.pdf
- ANSA, Roma, 16 maggio 2015
- Bozza di decreto del Ministero della Salute di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze. Oggetto: Disciplina delle modalità operative di erogazione delle risorse stanziate ai sensi dell'articolo 1, comma 593, della legge 23 dicembre 2014, n.190, a titolo di concorso al rimborso per l'acquisto dei medicinali innovativi di cui alla lettera a) dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n.537 e s.m.i., negli anni 2015 e 2016. Consultabile su: http://www.sosfegato.it/camo/onlus/all/Decreto_Fondo_farmaci_innovativi.pdf
- Conferenza delle Regioni e delle Province autonome. Intesa sullo schema di decreto del Ministro della Salute di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze concernente modalità operative per l'erogazione delle risorse stanziate, ai sensi dell'articolo 1, comma 593 della legge 23 dicembre 2014 n. 190, a titolo di concorso al rimborso per l'acquisto di medicinali innovativi. Consultabile su <http://www.regioni.it/conferenze/documenti-conferenza-regioni/>
- Ministero della Salute. Comunicato del 6 agosto 2015. Ministro Lorenzin firma decreto riparto Fondo farmaci innovativi. Consultabile su: http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_4_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=salastampa&p=comunicatistampa&id=4620
- Delibera n. 647 del 18.05.2015. Programma per l'eradicazione del virus dell'epatite cronica "C" nella popolazione toscana. Consultabile su: http://www.omceopo.org/wpcontent/uploads/2015/06/Delibera-REGIONE-TOSCANA_-n-647_del_18-05-2015.pdf
- Farmaci anti-epatite C, prezzi alle stelle, a rischio la cura per tutti, "La Repubblica" - Cronaca di Firenze, 9 luglio 2015. Consultabile anche su: http://firenze.repubblica.it/cronaca/2015/07/09/news/farmaci_anti_epatite_c_in_toscana_prezzi_alle_stelle_a_rischio_la_cura_per_tutti-118720296/
- Regione Lombardia. Sanità. Farmaci epatite C, Regione stanziata 160 milioni. Consultabile su: <http://www.regione.lombardia.it/cs/Satellite?c=News&childpagename=Regione%2FDetail&cid=1213744920833&pagename=RGNWwrapper>
- Adnkronos Salute, Roma, 27 giugno 2015; 17:59
- Dati forniti dalla Regione Piemonte, Settore A14070 Farmaceutica Ospedaliera e Territoriale - 7 luglio 2015
- ANSA, Bologna, 7 luglio 2015
- Dati forniti dalla Regione Campania, UOD Politica del Farmaco e dispositivi - 1 luglio 2015
- "Rete HCV Sicilia". Consultabile su: <http://www.registrohcvsicilia.it/>
- IRCCS Lazzaro Spallanzani. Comunicato stampa del 1 luglio 2015 La Regione stanziata 69 milioni per nuovi farmaci anti-epatite C. Percorso centralizzato di acquisto alla farmacia dello Spallanzani. Consultabile su: <http://www.inmi.it/notizia5.html>
- Lila Onlus, Nadir Onlus, Plus Onlus. Comunicato stampa. ICAR: 8000 persone coinfette HIV/HCV a rischio vita. Associazioni chiedono audizione a AIFA. 19 maggio 2015. Consultabile su: <http://www.lila.it/it/2012-10-11-13-28-39/comunicatistampa-2015/659-cs-icar2015>
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol 2015 Jul;63(1):199-236. Consultabile su: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Summary.pdf>

Terapie antivirali *IFN free*:... e dopo l'emergenza?



Nicola Caporaso

Professore ordinario di Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

SUMMARY

Grazie alle nuove terapie IFN free la maggioranza dei pazienti, anche quelli con malattia epatica avanzata, ha la concreta possibilità di guarire dall'infezione in modo rapido e persistente. Oggi sono i malati più gravi a beneficiare delle terapie, ma è necessario iniziare a programmare nuove categorie di pazienti alle quali offrire i trattamenti quando la fase di emergenza sarà in larga parte superata. Sono molteplici gli scenari possibili che saranno oggetto di dibattito nei prossimi mesi.

UNA NUOVA SPERANZA PER I PAZIENTI

L'infezione da virus dell'epatite C (HCV) può determinare in maniera subdola cirrosi ed epatocarcinoma ed essere la causa di morte per molti soggetti portatori dell'infezione. Dopo anni di approccio terapeutico con farmaci spesso mal tollerati ed efficaci solo in circa la metà dei soggetti trattabili, finalmente c'è la disponibilità di antivirali con elevata efficacia e soprattutto utilizzabili anche in malati con patologia epatica avanzata. I costi molto elevati hanno però indotto le Autorità regolatorie a stabilire criteri di priorità, basati prevalentemente sulla gravità/evolutività della patologia epatica. In sintesi, è prevista la rimborsabilità del trattamento solo per i soggetti con infezione da HCV nei quali il ritardo della terapia può comportare rapido peggioramento della patologia e/o complicanze che mettano a rischio la vita.

La diversa efficacia e tollerabilità dei vari antivirali di seconda generazione variano in rapporto al genotipo, allo stadio di fibrosi e ai precedenti trattamenti; ciò ha reso necessario elaborare linee guida per un utilizzo il più appropriato possibile. È da sottolineare che tali indicazioni derivano dai risultati dei *trial* registrativi, ed è quindi probabile che dall'esperienza su larga scala in "real life" possano essere proposte modifiche, anche sostanziali.

La guida all'uso razionale degli attuali antivirali diretti (DAAs) di seconda generazione nelle categorie di pazienti affetti da epatite C cronica ammesse alla rimborsabilità in Italia è reperibile sul sito dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) ^[1].

L'EPATOLOGO E I NUOVI DAAs, OGGI

È un buon periodo per gli specialisti che si occupano di malattie epatiche virali. Dopo anni di attese disilluse, finalmente la maggioranza dei soggetti con infezione da HCV può ottenere la rapida e persistente negativizzazione di HCV-RNA. Soggetti che non potevano effettuare terapia con interferone o che non avevano risposto a cicli di terapia con interferone peghilato e ribavirina, o con la triplice terapia (interferone peghilato, ribavirina e telaprevir o boceprevir), hanno improvvisamente ripreso a sperare di "guarire". E quindi sta succedendo che larghe coorti di soggetti, da anni in attesa presso gli ambulatori o che avevano abbandonato ogni rapporto con il Centro specialistico per carenza di prospettive terapeutiche, stanno emergendo dal torpore emotivo in cui erano piombate e si avvicinano alla terapia richiedendo di essere curate con l'attesa di sicura guarigione.

I medici che si confrontano con questi pazienti sono consapevoli di avere armi terapeutiche molto efficaci,

con le quali possono vincere la guerra all'infezione da HCV, ma in questa fase stanno emergendo alcuni problemi che richiedono la massima attenzione, anche organizzativa:

- l'eradicazione dell'infezione da HCV nelle malattie epatiche avanzate elimina l'infezione ma non "guarisce" la malattia, anche se in molti casi ne migliora la storia naturale. Il medico ha, di conseguenza, difficoltà a far comprendere che la terapia può riuscire a eliminare il virus ma non guarisce la cirrosi, e quindi deve fronteggiare la reazione di un soggetto che, convinto di sicura guarigione, viene disilluso dalle parole del medico;
- agli ambulatori dei Centri Prescrittori afferiscono attualmente malati "gravi" con malattia avanzata (per il rispetto dei criteri di rimborsabilità) e spesso anziani (metà della popolazione italiana con infezione da HCV ha età superiore a 60 anni), con la conseguente necessità di approccio multidisciplinare, in strutture altamente qualificate e con possibilità di interazione con altre discipline specialistiche;
- gli attuali DAAs, definiti efficaci e "sicuri", hanno comunque interazioni farmacologiche importanti. E i soggetti che in questa fase storica accedono al trattamento sono "fragili", quasi sempre con patologie associate e praticamente sempre in trattamento con molti altri farmaci;
- i soggetti con infezione da HCV, che non rientrano nei criteri stabiliti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), avvertono come incomprensibile il diniego da parte del medico della prescrizione di un farmaco che può guarirlo da un'infezione potenzialmente contagiosa e che può evolvere in una malattia potenzialmente mortale;
- esiste una categoria di soggetti nei quali gli attuali DAAs non sono (ancora) utilizzabili (soggetti in età pediatrica, con insufficienza renale grave, in emodialisi) o sono risultati meno efficaci di quanto atteso (genotipo 3).

FUTURO PROSSIMO

Fra un po' di mesi o qualche anno, questa fase di emergenza sarà in larga parte superata e quindi **è necessario iniziare a programmare le categorie di pazienti alle quali offrire i nuovi trattamenti**. Sarebbe ovviamente ottimale trattare tutti i soggetti con infezione da HCV il più precocemente possibile. Infatti, l'eliminazione dell'infezione da HCV in un soggetto con epatite cronica, prima dell'evoluzione in cirrosi,

consente la guarigione sia dell'infezione che della malattia. Ma se il Sistema Sanitario Nazionale non ha la possibilità di offrire a tutti la terapia con gli attuali DAAs, diventa indispensabile predisporre ulteriori criteri di priorità.

POSSIBILI FUTURI CRITERI DI PRIORITÀ

1. Soggetti con epatite cronica da HCV, con fibrosi < 3, ma con maggiore rischio di progressione della malattia.
2. Soggetti con manifestazioni extra-epatiche dell'infezione da HCV, nei quali la guarigione dell'epatite da HCV migliora/guarisce la patologia associata o comunque consente una migliore gestione della stessa.
3. Soggetti con altra patologia con insoddisfacente qualità della vita, nei quali la terapia antivirale consenta, con la guarigione/miglioramento della malattia da HCV, una migliore gestione della patologia associata.
4. Soggetti con epatite cronica da HCV con fibrosi < 3, a elevato rischio di trasmissione dell'infezione o, comunque, nei quali l'essere potenzialmente contagiosi pone gravi problemi nella vita lavorativa e di relazione.
5. Soggetti nei quali le attuali terapie non sono ancora utilizzabili (insufficienza renale grave, soggetti in emodialisi, soggetti in età pediatrica ecc.).

1. Soggetti con epatite cronica da HCV, con fibrosi < 3, ma con maggiore rischio di progressione della malattia.

Uno dei possibili criteri, se si continua a seguire le attuali modalità di scelta, potrebbe essere quello di offrire la rimborsabilità, dopo aver trattato i pazienti con malattia evoluta, a chi è a maggiore rischio di progressione.

Alcune categorie:

- Coinfezione HBV + HCV
- HCV + diabete mellito
- HCV + NAFLD (steatosi non alcolica)
- HCV + accumulo di ferro
- HCV in donne in periodo perimenopausale

Tra queste categorie riporto solo due esempi che, con il criterio del maggiore rischio di evolutività, potrebbero essere considerati prioritari in futuro.

Soggetti con coinfezione da virus dell'epatite B e virus dell'epatite C (HBV + HCV)

I soggetti con coinfezione HBV + HCV sono prevalen-

temente di sesso maschile, di età media inferiore ai soggetti con la sola infezione da HCV. Numerosi studi hanno evidenziato maggiori rischi di progressione della fibrosi, epatocarcinoma e morte, rispetto ai soggetti con monoinfezione da HCV.

Secondo gli attuali criteri AIFA la rimborsabilità del trattamento *IFN free* è offerta solo ai soggetti con fibrosi avanzata ($\geq$ F3).

Non abbiamo dati certi sul numero di soggetti con coinfezione HBV + HCV e con fibrosi $<$ F3. Dati raccolti qualche decennio fa documentavano una prevalenza di coinfezione HBV + HCV, in tutti i tipi di patologia epatica, con percentuali oscillanti fra il 7% e il 15%. Ma l'epidemiologia dei virus B e C è cambiata molto rapidamente negli ultimi due decenni, con una netta riduzione del numero di infezioni da HBV, per cui oggi, in assenza di dati epidemiologici recenti, è praticamente impossibile avere la stima esatta del numero dei soggetti affetti da epatite cronica con questa duplice etiologia virale e fibrosi $<$ F3. Osservazioni personali fanno ipotizzare che la rimborsabilità della terapia dovrebbe interessare solo poche migliaia di soggetti HBV/HCV-positivi, esclusi dalla rimborsabilità con gli attuali criteri AIFA.

Soggetti con infezione da HCV e diabete mellito

L'infezione da virus dell'epatite C (HCV) e il diabete mellito rappresentano due problemi di salute pubblica a forte impatto sociale ed economico. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, sono circa 346 milioni le persone affette da diabete in tutto il mondo. I dati Istat 2010 indicano che è diabetico il 4,9% degli italiani (5,2% delle donne e 4,5% degli uomini), quindi circa 3 milioni di persone.

Nel mondo sono circa 170 milioni le persone HCV-positive (circa il 3% della popolazione mondiale), e in Italia si calcola che i soggetti con infezione da HCV siano circa 1 milione.

Dalla scoperta dell'HCV nel 1989, l'associazione HCV + diabete mellito è stata oggetto di numerosi studi che hanno documentato prevalenze più elevate di anti-HCV positività nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 rispetto ai controlli. Uno studio multicentrico italiano ^[2] ha riportato una prevalenza del 7,2% con un *range* tra il 5,2% e il 10,8% in accordo con la diversa distribuzione dell'infezione virale nelle aree geografiche considerate. Diversamente, la prevalenza del diabete di tipo 2 nei pazienti HCV-positivi è risultata essere del 12,6%, significativamente più alta rispetto ai controlli sani (7%) e ai pazienti HBV-positivi (4,9%) ^[3].

Pazienti diabetici HCV-positivi hanno un aumentato rischio di evoluzione in cirrosi e sviluppo di epatocarcinoma rispetto a soggetti non diabetici. Di estremo interesse il dato che l'eradicazione dell'infezione da HCV in pazienti epatopatici e diabetici ha determinato un miglioramento dell'omeostasi glicidica oltre che dell'epatopatia. Quindi, l'eradicazione del virus, nei pazienti diabetici HCV-positivi, potrebbe avere beneficio sia sull'evoluzione della malattia epatica che del diabete.

Non esistono dati certi sul numero dei soggetti con diabete e infezione da HCV con fibrosi $<$ F3. Si può ipotizzare che ci sia qualche decina di migliaia di soggetti con queste caratteristiche.

2. Soggetti con manifestazioni extra-epatiche dell'infezione da HCV, nei quali la guarigione dell'epatite da HCV migliora/guarisce la patologia associata o comunque consente una migliore gestione della stessa.

Quando si valuterà l'apertura della prescrivibilità a nuove categorie a rischio, non si potranno non prendere in considerazione i soggetti con manifestazione extra-epatiche dell'infezione da HCV. Di seguito sono elencati alcuni esempi di manifestazioni extra-epatiche che, in maniera più o meno documentata, sono state associate all'infezione da HCV:

- crioglobulinemia mista
- nefropatia crioglobulinemica
- sindromi linfoproliferative a cellule B
- gammopatie monoclonali
- porfiria cutanea tarda
- *lichen planus*
- cardiomiopatie
- psoriasi

Attualmente, con il criterio 3, sono rimborsabili i trattamenti solo dei soggetti con "*Epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV correlate (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B)*".

Riporto solo un esempio, tra le innumerevoli patologie considerate associate all'infezione da HCV che, anche se non associate eziopatogeneticamente, potrebbero trarre notevoli benefici dall'eradicazione dell'infezione da HCV.

Soggetti con epatite cronica da HCV e lichen planus

La prevalenza dell'infezione cronica da virus C nei soggetti affetti da *lichen planus* varia dallo 0,5% al 35%, come riportato da diversi studi. Si tratta di soggetti più anziani di quelli non affetti dall'epatopatia e

che hanno generalmente una malattia dermatologica più aggressiva e refrattaria alle terapie convenzionali. Il *lichen planus* è una dermatosi muco-cutanea di natura sconosciuta, che può interessare sia la mucosa orale sia la cute sia la mucosa genitale. La forma orale colpisce lo 0,2-2,3% della popolazione generale e rappresenta circa lo 0,6% di tutte le malattie odontostomatologiche. Il *lichen planus* orale si manifesta per lo più nelle donne HCV-positive di mezza età. La manifestazione clinica è nella maggior parte dei casi variegata. Lesioni cheratosiche quali papule, reticoli o lesioni a placca sono associate ad atrofia o a lesioni erosivo-ulcerose o bollose. Si tratta di manifestazioni che pregiudicano la qualità di vita, e il trattamento dell'epatopatia sottostante potrebbe migliorare la manifestazione dermatologica.

3. Soggetti con altra patologia con insoddisfacente qualità della vita, nei quali la terapia antivirale consenta, con la guarigione/miglioramento della malattia da HCV, una migliore gestione della patologia associata.

Un altro criterio che può essere utilizzato è l'offerta di rimborsabilità per epatite cronica da HCV in soggetti con altra patologia con insoddisfacente qualità della vita, in cui la terapia antivirale consenta, con la guarigione/miglioramento della malattia da HCV, una migliore gestione della patologia associata.

Riporto un esempio a riguardo.

Infezione da HCV in soggetti con emofilia

L'emofilia A è la forma più comune della malattia, presente in circa 1 su 5.000-10.000 nati maschi. L'emofilia B si verifica in circa 1 su 20.000-34.000 nascite maschili. In Italia si stima che vi siano circa 2.000 pazienti. Le mutazioni *ex novo* a carico del fattore VIII e IX sono comuni, per cui sempre più numerosi sono oggi i casi di bambini emofilici nati da famiglie senza storia positiva per emofilia.

Prima del 1990, molti pazienti con emofilia ed altri disturbi emorragici ereditari sono stati infettati con il virus dell'epatite C attraverso la terapia sostitutiva con fattori della coagulazione prodotti negli anni '70 e '80. La prevalenza dell'infezione da HCV nei pazienti con emofilia trattati con quei prodotti risulta essere molto elevata, con tassi compresi tra l'80% e il 100%.

Un quarto di questi pazienti ha sviluppato cirrosi epatica in un periodo medio di quindici anni. In questa categoria di pazienti, l'uso della terapia con interferone (IFN) e ribavirina era mal tollerata e ha prodotto

risultati insoddisfacenti. L'avvento delle nuove terapie antivirali con DAAs senza interferone potrebbe rappresentare, in questo gruppo di pazienti, un momento di svolta per la loro storia naturale caratterizzata da elevata morbilità e mortalità. Non sono presenti in letteratura studi randomizzati sull'utilizzo di DAAs in questa categoria di pazienti, ma esistono interessanti report di strategie terapeutiche con DAAs di prima e seconda generazione, associate a ottimi risultati in termini di efficacia e tollerabilità.

Oggi, quindi, con regimi IFN e ribavirina *free* ci si può porre l'obiettivo di eradicare l'infezione da HCV in questa coorte di pazienti, caratterizzata da un vissuto pieno di problematiche legate sia all'emofilia, sia alle conseguenze delle terapie effettuate negli ultimi decenni del secolo scorso.

Il numero di pazienti con fibrosi < F3 da trattare non è elevato: poche centinaia di soggetti in Italia.

4. Soggetti con epatite cronica da HCV con fibrosi < 3, a elevato rischio di trasmissione dell'infezione o, comunque, nei quali l'essere potenzialmente contagiosi pone gravi problemi nella vita lavorativa e di relazione.

Un ulteriore criterio da prendere in seria considerazione è la rimborsabilità in alcune categorie a rischio di trasmissione dell'infezione, quali:

- donne in età fertile
- personale sanitario
- detenuti
- pazienti in emodialisi

Un breve commento solo sul personale sanitario per il quale l'essere potenzialmente infettante pone seri problemi nella vita lavorativa, dedicata a guarire le malattie e non a trasmetterle.

Il virus C rappresenta uno dei più frequenti virus trasmessi dai pazienti al personale sanitario. La puntura o il taglio accidentale rappresentano i fattori di rischio più frequenti. La trasmissione si verifica nel 3-10% dei casi di esposizione percutanea all'HCV. La prevalenza della positività anticorpale per HCV (HCV-Ab) riportata in letteratura è del 2% tra i dentisti e del 9% tra i chirurghi. Lo studio SIROH^[4] fornisce informazioni dettagliate sulle modalità di trasmissione, sulle caratteristiche dei pazienti, sui tassi di sieroconversione riguardanti il personale sanitario di 43 ospedali italiani. Da gennaio 1994 a giugno 1998 sono state notificate al Centro di coordinamento 19.860 esposizioni professionali, di cui il 77% era percutanea e il 23% mu-

co-cutanea. Il 28% di tutte le esposizioni riguardava un agente infettivo noto: HCV 63%, HBV 13%, HIV 11% e HCV e/o HBV e/o HIV 13%. Il 48% delle esposizioni si è verificato nei reparti chirurgici, il 37% nei reparti di medicina e il 15% in altri contesti come unità di terapia intensiva e laboratori. Il personale infermieristico è stato coinvolto nel 57% delle esposizioni, i chirurghi nell'8%, il personale ausiliario nel 7% e i medici nel 5%. Su tutte le esposizioni, il 12% ha coinvolto personale che era in formazione, principalmente infermieri e medici. Metà delle esposizioni notificate dai chirurghi riguardava pazienti infetti, in confronto al 35% osservato per i medici e al 30% per gli infermieri e le ostetriche. Il personale ausiliario era soprattutto esposto a fonte non nota. I tassi di sieroconversione osservati per esposizione percutanea e mucosa da HCV erano rispettivamente 0,39% e 0,36%.

Un altro problema su cui è necessario focalizzare l'attenzione riguarda la trasmissione dal personale sanitario al paziente. Tale trasmissione non sembra essere così rara anche in Paesi a elevato standard sanitario. La letteratura riporta più di 200 casi. Gli operatori sanitari con infezione da HCV documentata dovrebbero essere sottoposti a limitazione e astenersi dall'eseguire procedure a rischio. Se, invece, il sanitario non esegue procedure a rischio non c'è alcuna necessità di limitazione. Rimane controversa la questione sulla possibile informazione del paziente assistito riguardo la patologia del sanitario.

Sebbene il contenimento del rischio di trasmissione basato su programmi di prevenzione e sorveglianza dia risultati incoraggianti, è necessario porre l'attenzione sui soggetti già infetti. In particolare, i soggetti più esposti a contagio (personale infermieristico, chirurghi) sono anche quelli che più facilmente potranno trasmettere l'infezione.

Non si hanno a disposizione numeri certi di quanti si-

ano i sanitari HCV-positivi che hanno fibrosi < 3 e che quindi non rientrano negli attuali criteri di rimborsabilità AIFA. Certamente non un numero elevato e tale da influire in maniera importante sulla sostenibilità della spesa sanitaria. Il beneficio derivante dall'annullamento del rischio di trasmissione dell'infezione, miglioramento della qualità della vita, più sereno rapporto medico/paziente e, forse, maggiore performance lavorativa è sicuramente molto elevato.

5. Soggetti nei quali le attuali terapie non sono ancora utilizzabili (insufficienza renale grave, soggetti in emodialisi, soggetti in età pediatrica ecc.).

Un'ultima categoria di soggetti HCV-positivi per i quali bisogna prevedere un trattamento prioritario sono tutti quei pazienti nei quali le attuali terapie non sono ancora utilizzabili, in particolare quelli con insufficienza renale grave, in emodialisi e i soggetti in età pediatrica.

ALCUNE CONSIDERAZIONI FINALI

Non sono state elencate tutte le categorie che potrebbero beneficiare di eventuali priorità. Il tutto sarà oggetto di dibattito nei prossimi mesi. Proviamo a creare qualche scenario: le donne in età fertile devono avere la priorità perché esiste il rischio concreto di trasmissione materno-fetale e non abbiamo farmaci per l'età pediatrica. Le donne in età menopausale, con fibrosi di grado F2 sono ad elevato rischio di progressione. Allora dobbiamo trattare prioritariamente quasi tutte le donne? E gli uomini? È documentato che in questi ultimi l'infezione ha maggiore gravità ed evolutività! E allora?

Forse la soluzione del problema sarà dimenticarsi delle priorità, ridurre il prezzo dei farmaci e curare tutti. Quelli meno gravi li guariremo anche dalla malattia e fra qualche anno non frequenteranno più i nostri ospedali. Questo è il futuro! Prossimo o remoto?

Bibliografia

1. Documento di indirizzo dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato per l'uso razionale di antivirali diretti di seconda generazione nelle categorie di pazienti affetti da epatite C cronica ammesse alla rimborsabilità in Italia. Consultabile su: <http://www.webaisf.org/publicazioni/documento-aisf-hcv-2015.aspx>
2. Soverini V, Persico M, Bugianesi E et al. HBV and HCV infection in type 2 diabetes mellitus: a survey in three diabetes units in different Italian areas. *Acta Diabetol* 2011;48(4):337-43
3. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P et al. Hepatitis C virus infection: evidence for an association with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2548-50
4. Ippolito G, Puro V, Petrosillo N, De Carli G. Sorveglianza delle esposizioni professionali a patogeni a trasmissione ematica negli operatori sanitari: il programma nazionale italiano. *Euro Surveill* 1999;4(3):55. Consultabile su: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=55>

Il paziente con co-infezione da HIV e HCV



Massimo Andreoni

Professore ordinario di Malattie infettive, Dipartimento di Medicina dei Sistemi
Università di Roma "Tor Vergata"

SUMMARY

In Italia si calcola che circa il 30% di tutti i pazienti attualmente in terapia antiretrovirale sia portatore della duplice infezione HIV/HCV, vale a dire circa 25.000 persone. Nei pazienti co-infetti HIV/HCV è dimostrata una maggiore incidenza di patologie quali infarto del miocardio e stroke, insufficienza renale cronica, sindrome metabolica (in particolare diabete), disturbi cognitivi e tumori. La patologia epatica rappresenta oggi una delle prime cause di morte nel paziente HIV-positivo. L'infezione da HIV, infatti, impatta fortemente sulla storia naturale dell'epatite C, accelerando la progressione verso la cirrosi, lo scompenso epatico e lo sviluppo di epatocarcinoma. Mentre le recenti Linee guida europee (EASL) per il trattamento dell'infezione da HCV raccomandano fortemente che il paziente HIV/HCV venga trattato in via prioritaria, a prescindere dal grado di fibrosi epatica, AIFA non fa alcun riferimento alla co-infezione da HIV e HCV tra i criteri di priorità per il trattamento con i nuovi farmaci per l'epatite C.

EPIDEMIOLOGIA DELLA CO-INFEZIONE DA HIV E HCV

Si calcola che nel mondo, su 170 milioni di persone infettate dal virus dell'epatite C (HCV), almeno 12 milioni siano anche co-infetti dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV). In Italia non è stabilito il numero esatto di persone co-infette HCV/HIV, tuttavia, rifacendosi ai dati della coorte ICONA (*Italian Cohort Naïve Antiretrovirals*), che ha arruolato più di 12.500 pazienti con infezione da HIV, è possibile stabilire che circa il 30% di tutti i soggetti attualmente in terapia antiretrovirale sia portatore della duplice infezione. Secondo questa valutazione, in Italia ci sarebbero circa 25.000 pazienti co-infetti di cui circa 20.500 con presenza di HCV-RNA nel sangue e quindi con virus attivamente replicante.

È interessante osservare come in Italia si sia modificata l'epidemiologia dell'infezione da HCV nel paziente HIV-positivo. Infatti, se all'inizio dell'epidemia più del 50% dei pazienti era co-infetto al momento della diagnosi di infezione da HIV, in questi ultimi anni questa

percentuale è scesa a meno del 10%. Questa variazione è determinata dalle diverse modalità di acquisizione dell'infezione da HIV: all'inizio dell'epidemia prevalentemente attraverso la tossicodipendenza per via venosa, più recentemente per via sessuale.

Più difficile è la valutazione della prevalenza dei diversi genotipi di HCV presenti nei pazienti co-infetti. Sempre facendo un'extrapolazione dai dati della coorte ICONA, è presumibile che circa il 52% dei soggetti sia infetto dal genotipo 1 (di cui almeno il 60% di sottotipo 1a), il 4% dal genotipo 2, il 34% dal genotipo 3 e il 10% dal genotipo 4. L'alta prevalenza di genotipo 3, confrontata con la popolazione mono-infetta da HCV, testimonia l'alta prevalenza di infezione legata alla tossicodipendenza nel paziente co-infetto.

Per quanto attiene al grado di fibrosi nel paziente co-infetto valutato attraverso il FIB-4, è possibile calcolare che il 32% dei soggetti (circa 6.600 pazienti) abbia una fibrosi di grado F0/F1, il 21% (circa 4.300 pazienti) di grado F2, il 22% (circa 4.500 pazienti) di grado F3 e il 25% (circa 5.100 pazienti) di grado F4.

FATTORI DI RISCHIO

Certamente in questi ultimi anni la terapia antiretrovirale di combinazione con più farmaci ha determinato una drastica riduzione della mortalità e del numero di nuovi casi di AIDS. Tuttavia è stato ormai dimostrato che il trattamento antiretrovirale, seppur altamente efficace, non è in grado di sopprimere completamente la replicazione virale e di eradicare l'infezione, anche se riesce a ripristinare l'immunità e quindi, indirettamente, a controllare in gran parte tutte quelle patologie opportunistiche che erano alla base dei casi a evoluzione fatale. È interessante sottolineare che, nonostante la completa soppressione della replicazione virale e una buona immuno-ricostruzione, i soggetti HIV-positivi rimangono più suscettibili, rispetto ai soggetti di pari età ma sieronegativi, ad alcune condizioni patologiche classicamente correlate all'invecchiamento. Questa condizione è stata correlata a uno stato di immunoattivazione/inflammatione che persiste nel soggetto con infezione da HIV nonostante l'efficacia del trattamento antiretrovirale. Per tale motivo, il soggetto HIV-positivo va incontro con aumentata frequenza a patologie definite non-AIDS correlate prevalentemente degenerative, che includono malattie cardiovascolari, osteoporosi, sindrome metabolica, insufficienza renale cronica. Alcune di queste patologie sono particolarmente frequenti anche nel soggetto con infezione da HCV a dimostrazione che il danno che interessa diversi organi e apparati si realizza con più facilità nel corso di infezioni croniche, non solo per una azione diretta del microrganismo, ma anche per lo stato di infiammazione che si viene a realizzare.

UN BINOMIO LETALE

In questo scenario non sorprende, quindi, che nel paziente co-infetto HIV/HCV numerosi studi abbiano documentato una maggiore incidenza di infarto del miocardio e di *stroke*, di insufficienza renale cronica, di sindrome metabolica e in particolare di diabete, di disturbi cognitivi e di tumori rispetto alla popolazione sana o ai pazienti mono-infetti da HIV o HCV. Ovviamente nel paziente co-infetto la patologia epatica può assumere un ruolo determinante tanto da rappresentare oggi una delle prime cause di morte nel paziente HIV-sieropositivo. Infatti, l'impatto dell'infezione da HIV sulla storia naturale dell'epatite C è estremamente rilevante poiché aumenta il tasso di cronicizzazione e la gravità dell'infezione acuta da HCV, accelera la progressione verso la cirrosi, lo

scompenso epatico e lo sviluppo dell'epatocarcinoma ^[1]. In particolare è stato dimostrato che il rischio di scompenso epatico dopo dieci anni è dell'83% più alto nel paziente co-infetto rispetto a quello con sola infezione da HCV. Anche l'esito del trapianto di fegato è meno favorevole in questi pazienti se confrontato con quello dei pazienti mono-infetti HCV. Un altro fattore rilevante, che peggiora il quadro di epatopatia nel paziente co-infetto, è la tossicità epatica della terapia antiretrovirale: circa il 10% dei pazienti che iniziano la terapia per HIV presenta un incremento delle transaminasi di grado 3/4 ^[2]. Tuttavia l'efficacia della terapia antiretrovirale nel controllare l'evoluzione dell'infezione da HIV giustifica l'indicazione al trattamento più precoce possibile anche nel paziente co-infetto.

Relativamente all'accelerata progressione verso la cirrosi nel paziente co-infetto, uno studio ha dimostrato che nel 41% di un campione di 136 pazienti, valutati con due biopsie epatiche prelevate a distanza di soli tre anni, si è registrata una progressione di almeno due punti nell'*Ishak scoring system* ^[3]. Questo dato è particolarmente rilevante se si considera che tutti i pazienti al momento della prima biopsia eseguita avevano un grado di fibrosi iniziale (F0/F1).

In un altro studio prospettico è stato dimostrato che il 6% di 1.011 pazienti co-infetti presentava uno scompenso epatico e che il 3% di questi andava incontro a morte per insufficienza epatica nel corso di un *follow-up* di appena 5 anni ^[4].

Infine, uno studio recente della coorte di EuroSIDA, che ha analizzato 3.941 pazienti con co-infezione HIV-HCV nel corso di un *follow-up* poco più che decennale, ha dimostrato che su 670 morti registrate ben 145 (21,6%) erano dovute a malattia epatica e che questa rappresentava la seconda causa di morte dopo l'AIDS (24,2%) ^[5]. Lo studio ha evidenziato inoltre come anche modesti gradi di fibrosi (F2/F3) aumentavano di 2,5 volte il rischio di morte per causa epatica, quando confrontati a gradi bassi di fibrosi F0/F1 (**Figura 1**). Ancora più interessante è il dato che la mortalità non correlata ad AIDS o a malattia epatica era comunque influenzata dalla presenza di fibrosi epatica, in questo caso anche di modesta entità (rischio aumentato di 7,9 volte per fibrosi F0/F1). Questi dati hanno portato gli autori a concludere che la terapia per l'infezione da HCV nel paziente co-infetto deve essere data prioritariamente e in particolare a tutti i soggetti con fibrosi maggiore o uguale a F2.

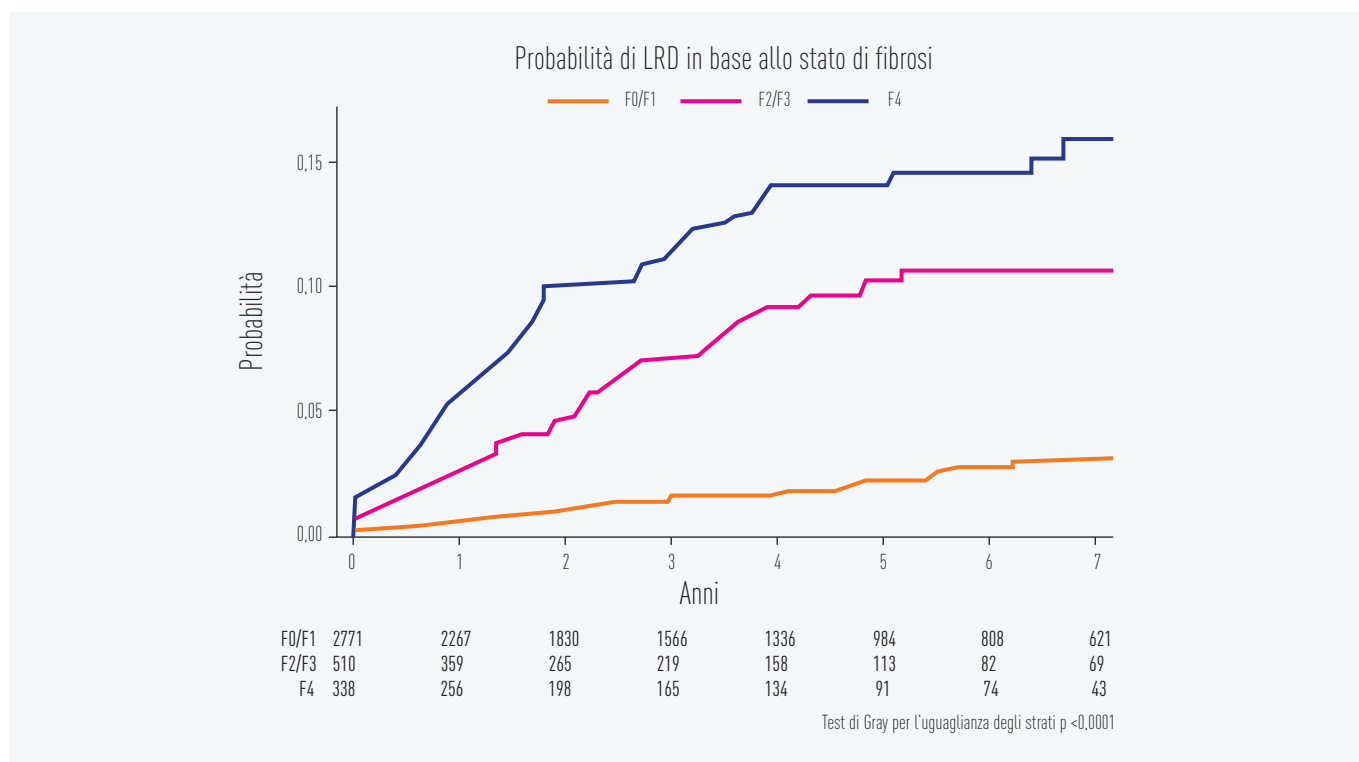


Figura 1. Incidenza cumulativa di mortalità per causa epatica (*liver-related death*, LRD) in pazienti co-infetti HIV/HCV stratificati in relazione al grado di fibrosi epatica (modificata da ^[6]).

UNA PRIORITÀ TACIUTA

Proprio in relazione a questi studi, le recenti Linee guida europee della *European Association for the Study of the Liver* (EASL) ^[6] per il trattamento dell'infezione da HCV indicano chiaramente, con la massima forza di raccomandazione (A1), che il paziente con infezione da HIV/HCV deve essere trattato prioritariamente, a prescindere dal grado di fibrosi epatica (**Tabella 1**). Nonostante questa indicazione, tra i criteri di priorità indicati dall'Agenzia

Italiana del Farmaco (AIFA) per il trattamento dell'epatite C con i nuovi farmaci antivirali, non è citata la presenza della co-infezione da HIV. Ad oggi, quindi, il paziente co-infetto può essere trattato solamente con gli stessi criteri previsti per il paziente mono-infetto da HCV. È auspicabile che in un prossimo futuro AIFA possa rivedere questa posizione al fine di garantire l'accesso ai nuovi farmaci a tutti i pazienti con infezione da HIV, a prescindere dal grado di fibrosi epatica.

Condizioni per le quali l'inizio del trattamento è da considerare prioritario (evidenza/forza A1)

- Dovrebbero essere considerati per la terapia tutti i pazienti *naïve* al trattamento o precedentemente trattati con epatopatia cronica compensata o scompensata **(A1)**
- Il trattamento dovrebbe essere prioritario nei pazienti con una significativa fibrosi o cirrosi (punteggio METAVIR F3/F4) **(A1)**
- I pazienti con cirrosi scompensata (classificazione di Child-Pugh B e C) dovrebbero essere urgentemente trattati, con una terapia senza interferone **(A1)**
- Il trattamento dovrebbe essere prioritario, a prescindere dal grado di fibrosi, nei pazienti con co-infezione da HIV o HBV, nei pazienti in fase di pre- o post-trapianto, nei pazienti con manifestazioni significative extra-epatiche (es. vasculite sintomatica associata ad HCV con crioglobulinemia, nefropatia da immunocomplessi correlata ad HCV, linfoma non-Hodgkin a cellule B), nei pazienti con stanchezza cronica debilitante **(A1)**

Tabella 1. *European Association for the Study of the Liver* (EASL): Linee guida 2015 per il trattamento dell'epatite C (modificata da ^[6]).

Bibliografia

1. Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson MS et al. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. *AIDS* 2007;21:2209-16
2. Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C coinfection. *Lancet* 2003;362:1708-13
3. Pineda JA, Garcia-Garcia JA, Aguilar-Guisado M et al. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology* 2007;46:622-30
4. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000;283:74-80
5. Grint D, Peters L, Rockstroh J et al. Liver-related death among HIV/hepatitis C virus-co-infected individuals: implications for the era of directly acting antivirals. *AIDS* 2015;29:1205-15
6. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015 Jul;63(1):199-236

MODELLI ORGANIZZATIVI E CRITERI DI APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA

Verso un PDTA per la gestione del paziente con epatite C



Intervista a **Marco Marzioni**

Segretario dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato

Esiste oggi un modello organizzativo ottimale verso cui convergere per garantire un più agevole accesso all'assistenza sanitaria, pur nella differenza dei contesti regionali e tra singole Aziende che trattano la malattia?

Considerato che ogni modello organizzativo deve riflettere la necessità dei pazienti – e non il contrario – un modello organizzativo efficace da realizzare è quello che prevede la possibilità di accesso immediato alla terapia per quei pazienti che al momento attuale ricadono nei criteri di prescrivibilità stabiliti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), e in futuro alle nuove categorie ammesse al trattamento.

Perché è necessario un PDTA nazionale per l'epatite C e in che modo può influire positivamente su tempestività della diagnosi, accesso alle terapie innovative, appropriatezza prescrittiva, uniformità dell'assistenza e del monitoraggio?

Ritengo non ci sia un'eccessiva disomogeneità nella presa in carico della sorveglianza pre-terapia dei pazienti. Sebbene non sia codificata a livello nazionale con un Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) unico, è pur vero che si tratta di buona pratica clinica, attuata fin da prima dell'avvento delle nuove terapie. L'eterogeneità è stata, dalla fine del 2014 a oggi, sull'accesso alla terapia, piuttosto che sulle metodiche e sui protocolli di sorveglianza. La disomogeneità dell'accesso è stata determinata principalmente dalla differenza di disponibilità delle risorse, piuttosto che da difformità nelle modalità di sorveglianza o di gestione clinica dei pazienti.

Come deve essere strutturato un PDTA per l'epatite C?

Ribadisco che, anche laddove sarà realizzato un PDTA

di gestione e sorveglianza del paziente con epatite unico a livello nazionale, permanendo una marcata eterogeneità nella disponibilità economica tra le Regioni per l'accesso alla terapia, esso perderebbe comunque la sua efficacia. Paradossalmente un PDTA sarebbe stato più incisivo all'epoca dei primi farmaci antivirali ad azione diretta (DAA) in quanto, non essendoci dei criteri nazionali di accesso così stretti come quelli stabiliti per i nuovi farmaci, le Regioni potevano avere maggiore discrezionalità nel governare l'accesso alla terapia. Nella situazione attuale, invece, le Regioni per legge sono obbligate a recepire i criteri stabiliti da AIFA (trattandosi di farmaci innovativi); ciò toglie margini di azione a livello locale per poter ulteriormente limitare l'accesso alla terapia. L'aspetto che più influisce sull'accesso è la disponibilità economica. Ove vi fosse, nessun amministratore e nessun clinico negherebbero l'accesso al trattamento a pazienti con epatite F3. Se ci poniamo tuttavia nella prospettiva di un allargamento futuro dei criteri di inclusione, ciò renderà fondamentale avere un PDTA unico nazionale.

Cosa va modificato in termini di diagnosi per dare un'opportunità di cura nelle fasi precoci della malattia?

Le modalità di diagnosi e di sorveglianza del paziente con epatite C sono ormai codificate da lungo tempo, quindi ciò che conta è saper applicare le linee guida internazionali per l'identificazione del paziente, la diagnosi della malattia e la sua corretta stadiazione. Un elemento invece su cui bisogna far attenzione, oggi molto più di ieri, è il monitoraggio accurato della progressione della malattia, in particolar modo per quei pazienti che non possono accedere alla terapia e che,

seppur con un'epatite di grado lieve nel momento in cui sono presi in carico dal clinico, potrebbero soffrire di comorbidità che concorrono ad accelerare la progressione di malattia.

In considerazione del cambiamento del paradigma clinico terapeutico in atto, come dovrebbe essere gestita/potenziata la formazione del personale medico e degli operatori sanitari in merito alla presa in carico complessiva del paziente, e non solo relativamente all'erogazione del farmaco?

Il medico di medicina generale (MMG) ha per definizione un ruolo chiave nella gestione della salute del paziente che ha in cura, molto più dello specialista. È infatti il MMG che fa la prima diagnosi, che conosce meglio di chiunque altro le ulteriori malattie – e le relative terapie – di cui soffre il paziente. A conferma di ciò, l'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) ha pubblicato, proprio all'inizio di quest'anno, un documento congiunto con i MMG per la gestione appropriata del paziente con epatite C, ove il termine gestione comprende anche saper individuare i fattori di rischio e i comportamenti a rischio, nonché le circostanze cliniche in cui l'epatite C va ricercata. Il paziente che oggi non può accedere alla terapia deve essere sorvegliato per la progressione di malattia in maniera congiunta dallo specialista e dal medico curante. Ma non solo, il ruolo del MMG era e rimane importante anche dopo l'eradicazione dell'infezione. Infatti, a parte i primi mesi post-terapia in cui il paziente rimarrà sotto il controllo dello specialista, è importante la successiva sorveglianza della malattia da parte del medico curante, soprattutto per i pazienti con malattia avanzata – cioè quelli che stiamo curando oggi – che, pur eradicando l'infezione, si mantengono a rischio per lo sviluppo di complicanze della malattia del fegato.

Quali dovrebbero essere gli strumenti e le procedure per la valutazione delle attività e degli esiti delle cure? Come pensate di affrontare il tema degli indi-

catori e del monitoraggio, anche in un'ottica di appropriatezza?

Oggi abbiamo degli strumenti che ci consentono più facilmente e su scala più ampia di raggiungere un obiettivo che, con maggiori difficoltà e in un numero minore di casi, raggiungevamo anche prima. Sappiamo già che cosa succede a un paziente con epatite C che eradica l'infezione virale, fatto salvo nuove evidenze scientifiche che potrebbero esserci in futuro. Intendo dire che il paziente deve essere seguito nella maniera che è già codificata. I criteri per valutare l'appropriatezza della gestione clinica del paziente sono gli stessi già in uso, che dipendono sostanzialmente dallo stadio della malattia e non dall'eradicazione come tale.

Come dovrà essere gestito il follow-up dei pazienti? Sarà necessario istituire appositi registri?

Un paziente con danno epatico da epatite C, una volta che eradica l'infezione virale dovrà essere sorvegliato con una modalità e una durata che sono in funzione non dell'infezione, ma del grado di danno determinato dal virus prima che fosse eradicato. Ciò significa che, se il paziente è cirrotico, una volta che eradica l'infezione virale dovrà comunque continuare il protocollo codificato di sorveglianza delle complicanze della cirrosi epatica. Se il paziente non aveva una cirrosi epatica, andrà comunque sorvegliato per un periodo di circa 2 anni, dopodiché, se non ci sono indici di aggravamento del danno epatico – come dovrebbe accadere – il paziente può interrompere i protocolli di sorveglianza. Uno degli obiettivi principali delle nuove terapie è proprio quello di togliere il paziente dalla necessità di dover accedere ai controlli periodici da parte del Servizio Sanitario, fatto salvo il paziente cirrotico che, pur beneficiando dell'eradicazione virale, che riduce notevolmente il rischio di sviluppare complicanze, dovrà comunque proseguire nei controlli.

NUOVE PROSPETTIVE DI ACCESSO ALLE TERAPIE

Curare i detenuti, un atto di Sanità pubblica



Intervista a **Sergio Babudieri**

Presidente della Società Italiana di Medicina e Sanità Penitenziaria

La disponibilità sul mercato di farmaci in grado di eradicare l'infezione da HCV offre nuove opportunità per trattare anche popolazioni particolarmente fragili dal punto di vista sociale e sanitario, come quella dei detenuti. Quanti sono in Italia i carcerati infetti da HCV?

In Italia, come in Europa, questi dati non esistono. Per questo abbiamo partecipato a un progetto di studio europeo, il PreHep, che aveva come obiettivo quello di analizzare la situazione e valutare quanti detenuti sono infetti e quanti siano eleggibili praticamente ai nuovi trattamenti. Come primo passo abbiamo quindi condotto uno *screening* sulla popolazione: i dati europei non sono ancora disponibili perché in molte nazioni non esiste una società come la nostra, dedicata allo studio e alla tutela della salute nelle carceri, ma noi siamo riusciti a raccogliere i dati provenienti da 4 istituti, che sono rappresentativi della situazione generale. Ebbene, i dati preliminari indicano che delle oltre 103.000 persone passate per il carcere nel 2014, almeno 10.800 avrebbero avuto bisogno di essere trattate per l'infezione da HCV. Bisogna dire che spesso i detenuti rifiutano lo *screening*, un atteggiamento che è frutto di diversi fattori: la mancata comprensione degli effetti della malattia, la paura dello stigma e quella di essere isolati all'interno del carcere, la scarsa fiducia nelle istituzioni.

Si tratta di casi che, in base alle categorie stabilite da AIFA, andrebbero curati con gli agenti antivirali ad azione diretta?

Questo è il secondo punto importante: capire quali sono i termini perché questo trattamento sia possibile nella pratica. Fra i criteri indicati dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) c'è la fibrosi di grado F3: questo è un dato che si ottiene sottoponendosi a un test condotto con un macchinario, il fibroscan, presente solo in pochi centri clinici. Affinché un detenuto si possa sottoporre a questo

test deve essere organizzato il trasferimento in ospedale, con evidenti stanziamenti di fondi e di personale, e un giudice deve firmare l'autorizzazione. Insomma, si tratta di un'operazione complessa, che quindi viene fatta di rado. In alcune Regioni si è pensato di far girare la macchina piuttosto che far muovere i detenuti, di portarla cioè nei diversi istituti di pena ed eseguire i test dentro le mura del carcere. Per cercare di ovviare a queste difficoltà, la nostra Società ha proposto di agire sulla base di analisi più semplici, ma che danno comunque una ragionevole certezza del fatto che un dato paziente abbia una malattia avanzata. Si tratta dei Fibrotest, cioè degli *scores* matematici che si calcolano sulla base di dati biochimici ottenuti grazie a un semplice esame del sangue, accettati dalla letteratura internazionale, con percentuali di sensibilità e attendibilità superiori al 75% nel predire una cirrosi epatica.

Perché è importante trattare la popolazione detenuta e quali sono le opportunità che si aprono con i nuovi farmaci?

Le persone che sono in carcere oggi sono i cittadini liberi di domani. Se li curiamo facciamo un atto di Sanità pubblica. Si tratta nella maggior parte dei casi di persone giovani – oltre la metà ha circa 40 anni – che una volta uscite possono essere veicolo di infezione. In più, grazie alle nuove terapie, abbiamo oggi l'opportunità di poter eradicare il virus e di farlo in un tempo relativamente breve. Il vantaggio è evidente: prima la terapia durava molto e poteva essere difficile gestirla se il detenuto veniva trasferito, magari solo temporaneamente. Oggi abbiamo terapie altamente attive, con ridotti effetti collaterali, che durano poche settimane e che quindi possono essere programmate in modo da essere gestite al meglio, ottenendo elevatissimi tassi di guarigione anche in un *setting* difficile come quello penitenziario.

CRITERI EQUI DI PROGRAMMAZIONE DEL SISTEMA SANITARIO

La bioetica di fronte all'economia sanitaria



*Intervista a **Dario Sacchini***

Esperto di Bioetica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

L'annuncio della disponibilità di tutte le specialità farmaceutiche in grado di eradicare il virus dell'epatite C (HCV) si scontra con le discussioni sui costi di questi medicinali e quindi sull'opportunità di rendere l'accesso possibile secondo criteri di gravità. Come si concilia il diritto di ogni singolo a ricevere la miglior cura con quello della comunità di garantire la salute di tutti?

Prima di tutto occorre comprendere che la migliore cura per una persona non è di per sé quella innovativa o tecnologicamente avanzata, bensì la terapia più appropriata per la sua concreta condizione clinica. La conciliazione tra le esigenze del singolo e quelle della comunità sta alla base del nostro sistema di *welfare* che si ispira a tre concetti: socialità, sussidiarietà e solidarietà.

Socialità, perché la salute è un bene anzitutto del singolo, ma anche sociale, di cui la società si fa carico; inoltre, se le persone custodiscono la propria salute psico-fisica, il "benessere sociale" aumenta diminuendo anche i relativi oneri economici per il Servizio Sanitario.

Sussidiarietà, perché la comunità viene incontro ai bisogni di chi non ce la fa con le proprie forze a superare un ostacolo alla realizzazione del proprio progetto di vita, come nel caso di una malattia.

Solidarietà, perché la salute del singolo ha un valore infinitamente più grande di qualsiasi valore economico, ragione per cui la cura, se esiste ed è appropriata, deve essere fornita a carico del Servizio Sanitario.

In questo scenario di tensione dialettica fra le esigenze della collettività e quella del singolo occorre dunque lavorare per cercare la migliore soluzione di volta in volta, senza abbandonarsi allo scontro tra le parti, bensì coinvolgendo tutti gli attori in un patto solidale e sostenibile di lungo periodo.

Istituzioni, pazienti, cittadini: l'intera collettività si trova davanti a un rebus da sciogliere. Quali sono le implicazioni da un punto di vista etico?

È evidente che in questo scenario si pone un quesito immediato di giustizia distributiva, cioè la richiesta di dare accesso in maniera omogenea a farmaci efficaci. Tuttavia, garantire un sistema equo non significa applicare un egualitarismo indifferenziato. La reale uguaglianza fra cittadini nel cosiddetto "diritto alla salute" richiede invece di guardare alle differenti esigenze di salute per stabilire chi in un dato momento ha più bisogno degli altri, e quindi può avere un accesso immediato alle cure, come nel caso in cui le risorse economiche non siano al momento bastanti per tutti.

Emblematica è, per l'appunto, la situazione relativa ai nuovi farmaci per l'HCV. Per un definito periodo di tempo si potrebbe dare accesso a chi ha un danno conclamato e quindi rischia più dei soggetti HCV-positivi in assenza di danno rilevante, al contempo rintracciando in tempi certi e non lesivi per la salute dei soggetti le risorse necessarie a erogare il trattamento a tutti i pazienti, evitando così il peggioramento della loro condizione clinica; non da ultimo, considerando l'onere economico per il Servizio Sanitario dovuto agli esiti clinici di una epatite C non efficacemente e precocemente curata. Questo si può giustificare eticamente con il principio di solidarietà: al momento chi è meno malato favorisce chi lo è più gravemente.

Inoltre, questa strategia solidale per essere eticamente giustificabile deve essere accompagnata anche da una campagna d'informazione istituzionale chiara, completa, realistica e condivisa, che spieghi cos'è l'infezione da HCV e come si è deciso di affrontarla. Infine, i criteri di priorità nella distribuzione delle cure vanno continua-

mente ridiscussi, alla luce, *in primis*, delle nuove evidenze scientifiche e poi delle disponibilità di budget.

La regionalizzazione del nostro Sistema sanitario non espone la popolazione a un rischio maggiore di iniquità?

Il federalismo sanitario è fonte di possibile iniquità interregionale, non c'è dubbio, ma possiamo trovare esempi di scarsa equità anche all'interno di uno stesso territorio regionale: non basta infatti che una Regione

abbia deciso di rendere accessibile una terapia, bisogna anche che essa venga erogata in maniera uniforme in tutto il territorio di competenza. Per essere equo e al contempo sostenibile il Sistema Sanitario Regionale deve essere adeguatamente organizzato: particolare attenzione va data all'individuazione e al monitoraggio dei Centri prescrittori e di quelli erogatori sul territorio, che permettano a tutti gli utenti di accedere realmente ai trattamenti.

POLITICHE REGIONALI PER LA LOTTA ALL'EPATITE C

Programmazione, organizzazione e stato dell'accesso nella Regione Lazio



*Intervista a **Lorella Lombardozzi***

Dirigente Area Politica del Farmaco, Regione Lazio

Nell'ambito dei criteri di trattamento previsti da AIFA, quali sono le necessità dei pazienti della Regione Lazio, sia in termini numerici che di caratteristiche cliniche?

Tutti i pazienti che rispondono ai criteri di eleggibilità stabiliti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) sono attualmente inseriti nel registro regionale e hanno avviato la terapia con i nuovi farmaci. Tramite il registro è possibile rilevare anche alcuni dati non presenti nel registro AIFA, ma che sono funzionali ad un più approfondito monitoraggio regionale.

Come annunciato dal Presidente Zingaretti il 1° luglio scorso, nella Regione Lazio sono oltre 1.200 i pazienti candidabili alle cure, dei quali oltre 1.100 stanno seguendo uno schema terapeutico basato sui nuovi farmaci. Circa l'80% dei pazienti in trattamento è affetto da cirrosi epatica e il 5% da tumore primitivo del fegato correlato all'HCV. Inoltre, a partire dal mese di marzo, il trattamento con i nuovi farmaci in regime di completa rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Regionale del Lazio si è reso disponibile anche per i pazienti non affetti da cirrosi epatica ma con uno stadio di fibrosi epatica avanzata.

A fronte del ritardo nella ripartizione delle risorse previste dal Fondo per i farmaci innovativi, la Regione come sta gestendo l'acquisto dei farmaci?

La Regione è in forte difficoltà a causa del grande impegno economico: sono circa 70 i milioni di euro che ha dovuto sostenere, sia per i pazienti residenti che per quelli extra-regione che sono stati presi in carico dagli 11 Centri di riferimento regionali. In particola-

re, oltre al ritardo nella ripartizione del Fondo per i farmaci innovativi, non si è ancora avuto accesso ai fondi collegati al raggiungimento delle fasce di sconto prezzo/volume derivanti dagli accordi negoziali.

Quali sono le stime di spesa per il 2015 e il 2016? Come state gestendo la programmazione della spesa, essendo gli sconti prezzi/volumi a scaglioni non noti?

Non è facile fare una stima di spesa in quanto le Regioni non conoscono il prezzo reale delle terapie, e ciò provoca evidenti difficoltà nella programmazione. Le scontistiche prezzo/volume sono note relativamente allo step raggiunto, ovvero avendo conseguito il primo traguardo dei 10 mila pazienti si ha diritto ad uno sconto del 40% sui secondi 5 mila pazienti. La seconda fascia di sconto sarà applicabile al raggiungimento, a livello Italia, dei 20 mila pazienti sui pazienti dal 10.001 al 20.000, ma la valorizzazione dello sconto non è ufficiale. Per gli step successivi non siamo a conoscenza dell'esatto valore dello sconto.

Quali sono i vantaggi organizzativi ed economici dell'aver identificato una centrale unica di acquisto? C'è la possibilità di stipulare accordi diretti con il produttore per ottenere risparmi?

L'aver individuato una centrale unica di acquisto determina, al momento, vantaggi di tipo organizzativo, in quanto uniforma l'erogazione delle terapie in termini di tempi e modalità di acquisto. Oltre alla sicurezza dell'accesso al farmaco in maniera uniforme su tutto

il territorio regionale, il centro unico di acquisto permetterà di avere un maggiore controllo sulla corretta corresponsione del *payback*, nonché di altre forme di condivisione della spesa derivanti da accordi negoziali. Lo stanziamento di un fondo e di un conto economico dedicato, cui far affluire anche *payback* e note di credito, consentirà un più attento monitoraggio della spesa. Quanto alla possibilità di stipula di accordi diretti con il produttore, al momento non si ritiene un'opzione praticabile, anche se è una strada da valutare dall'analisi puntuale della tipologia di pazienti trattati, nonché dall'efficacia reale dei diversi farmaci ora disponibili.

Qual è la sua opinione in merito alla posizione della Regione Toscana di mettere in gara il farmaco per garantire l'accesso a una popolazione più ampia rispetto a quella prevista dal piano nazionale AIFA?

Non esprimo giudizi in merito. Ogni Regione può bandire gare su qualsiasi categoria terapeutica e sarà importante valutare il reale risultato di risparmio derivante da queste procedure. Rifletteremo poi se potrà essere garantito un reale più ampio accesso alla popolazione e il ruolo di AIFA nell'individuazione delle categorie terapeutiche omogenee.

POLITICHE REGIONALI PER LA LOTTA ALL'EPATITE C

Una riflessione sui criteri di valutazione dei nuovi farmaci e sugli attuali assetti del *payback*



Intervista a **Giovanna Scroccaro**

Responsabile Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Regione Veneto

In un contesto di risorse limitate e a fronte di crescenti bisogni di salute, quali valutazioni devono essere fatte dai payers ai fini di una corretta allocazione delle risorse disponibili?

Ogni qual volta viene approvato un nuovo farmaco, in particolare se si tratta di terapie a elevato impatto di spesa, dovrebbero essere effettuate delle valutazioni sia di tipo sanitario che economico atte a verificare se, a fronte della spesa per l'acquisto dei farmaci, si produrranno reali benefici di salute per i pazienti e risparmi per il Sistema sanitario. A mio avviso è essenziale che venga fatta almeno una delle due valutazioni: l'analisi dovrebbe concentrarsi prioritariamente sul guadagno di salute per coloro che beneficeranno della terapia, rappresentato da un aumento della sopravvivenza, dalla guarigione o da un miglioramento significativo della qualità di vita. In questo caso è possibile utilizzare il parametro del costo/QALY, che misura la costo-efficacia in rapporto agli anni di vita guadagnati ponderati per la qualità di vita, o più semplicemente in rapporto ai mesi/anni guadagnati. L'ideale sarebbe associare a questo tipo di valutazione un'analisi economica che dimostri il risparmio sugli altri costi sanitari assistenziali, generato da una riduzione delle ospedalizzazioni, degli interventi chirurgici o, come ad esempio nel caso dell'epatite C, dei trapianti. Tuttavia, mentre le valutazioni di HTA (*Health Technology Assessment*) sono considerate prioritarie nel caso di farmaci per patologie ad alta prevalenza, per i quali quindi l'impatto di spesa è più significativo, non c'è la

stessa attenzione per le categorie terapeutiche di patologie a bassa prevalenza. È il caso di alcune malattie rare o di alcuni tumori rari, rispetto ai quali il Sistema sanitario sostiene di sovente una spesa molto elevata a fronte della quale non si ha né un consistente guadagno di salute, ma spesso soltanto un allungamento della sopravvivenza di pochi mesi, né un risparmio in termini economici.

Come si collocano i nuovi farmaci per il trattamento dell'epatite C nell'ambito di tale valutazione, anche rispetto ad altre categorie terapeutiche ad alto impatto di spesa?

In un contesto di risorse limitate come quello attuale – ricordiamo anche i recenti tagli alla Sanità fatti a carico delle Regioni – diventa fondamentale utilizzare dei criteri univoci e trasversali alle differenti aree terapeutiche per valutare la coerenza tra il denaro speso e i benefici ottenuti. È importante anche nell'ottica di realizzare un'equità di trattamento tra i pazienti. L'epatite C, patologia con una prevalenza elevatissima in Italia, ha senz'altro rappresentato un paradigma che ci ha fatto riflettere sull'importanza della valutazione economica dei farmaci, da esportare anche ad altre aree. È giunto il momento di fare una riflessione sulla spesa per i farmaci oncologici ed onco-ematologici, che rappresentano la prima categoria a maggior impatto sulla spesa farmaceutica a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), che incrementa sempre di più di anno in anno. Una rifles-

sione a parte meritano le malattie rare che hanno un impatto di spesa più basso in termini generali, dato il numero limitato di malati, ma molto alto se riferito al singolo paziente, il cui trattamento può costare anche 300 mila euro all'anno.

Qual è la sua opinione in merito alla richiesta delle Regioni di inserire il costo dei farmaci per l'epatite C nella spesa territoriale ai fini del *payback*, secondo quanto emerso dall'esame del decreto per la ripartizione del Fondo per i farmaci innovativi in Conferenza Stato-Regioni?

Si tratta di una richiesta precisa da parte delle Regioni che mi sento di condividere, anche perché ad oggi non ci sono norme che prevedono che questa voce non debba rientrare nel calcolo della spesa farmaceutica e del conseguente *payback*. Il punto è un altro, e cioè che è necessaria una riflessione generale sul meccanismo del *payback* e una modifica delle regole attualmente in uso, per far sì che le Regioni riescano effettivamente a introitare le somme a esse dovute. Basti pensare che, a causa delle reiterate sospensioni, le Regioni negli ultimi tre anni, compreso quello in corso, sono in credito di 1,5 miliardi di euro. Nello specifico, nel 2013 i *payback* complessivi della spesa ospedaliera ammontavano a circa 400 milioni di euro, di cui non è stato incassato nulla. Inoltre, la procedura per realizzare l'introito del 2014 non è stata ancora avviata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), e dubito che verrà avviata anche quella riferita al 2015. Questa situazione si sta traducendo in una perdita di risorse enorme per le Regioni.

Qual è la situazione attuale dell'accesso in Veneto? Come state gestendo l'acquisto dei nuovi farmaci?

Ad oggi in Veneto sono stati trattati circa 800 pazienti su un totale di 2500 persone che prevediamo di trattare entro l'anno. Nel secondo semestre ci aspettiamo un'accelerazione del reclutamento, dal momento che abbiamo ormai a disposizione tutti i farmaci che consentiranno di trattare tutti i genotipi e, non meno importante, anche a un costo più basso rispetto ai primi mesi dell'anno.

Quanto alla gestione degli acquisti, non abbiamo optato per una centralizzazione in quanto, per questi farmaci, non è possibile fare delle gare in concorrenza dal momento che le terapie non sono state dichiarate equivalenti dall'AIFA – tutti ricorderanno il caso della Toscana. Gli ospedali quindi scelgono i farmaci tenendo conto degli schemi terapeutici suggeriti dalle società scientifiche, dei prezzi applicati e delle personali caratteristiche di ogni paziente.

L'attuale organizzazione ci consente di controllare in maniera efficiente il calcolo del *payback*, in quanto in ogni momento la Regione verifica il reclutamento dei pazienti tramite il cruscotto AIFA, inoltre ogni mese le Aziende sanitarie inviano alla Regione i dati sulla spesa sostenuta, dunque la Regione è perfettamente in grado di monitorare i *payback* regionali. Da parte loro, i 14 ospedali, abilitati alla prescrizione ed erogazione dei farmaci, sono responsabilizzati a controllare successivamente e introitare – tramite i sistemi informatizzati del registro AIFA – i rispettivi *payback*.

HCView: UN APPUNTAMENTO CONDIVISO

Il think tank HCView a colloquio con il senatore Antonio Scavone

**Sen. Antonio Scavone**Membro della 12^a Commissione Igiene e Sanità, Senato della Repubblica

Riformare il Sistema sanitario per rispondere ai crescenti bisogni di salute dei cittadini, a partire da una riflessione su come coniugare innovazione e sostenibilità, tra le principali sfide per il cambiamento che abbiamo di fronte. È il messaggio emerso dalla relazione sul tema "La sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale con particolare riferimento alla garanzia dei principi di universalità, solidarietà ed equità"^[1], approvata nel giugno scorso dalla Commissione Igiene e Sanità del Senato. Un'analisi che ha evidenziato differenze regionali nell'accesso alle cure e all'assistenza sanitaria, che concorrono ad aggravare le già importanti diseguaglianze sociali e territoriali presenti nel Paese, e che si sono mostrate con particolare forza in questo ultimo anno in riferimento all'accesso alle cure per l'epatite C.

Una delegazione del think tank HCView ne ha discusso con il senatore Antonio Scavone, membro della Commissione che ha promosso l'indagine, soffermandosi sulla necessità di modificare l'approccio alla lotta all'epatite, alla luce delle riflessioni e delle argomentazioni portate avanti dal board nel terzo numero della rivista.*

***Maria Emilia Bonaccorso**, Giornalista Caposervizio Responsabile Salute ANSA

Nicola Caporaso, Professore ordinario di Gastroenterologia, Università di Napoli "Federico II"

Massimiliano Conforti, Vice Presidente EpaC Onlus

Francesco S. Mennini, Professore di Economia Sanitaria, Università di Roma "Tor Vergata"

UN APPROCCIO GLOBALE PER UNA RIVOLUZIONE EPOCALE

È opinione condivisa che stiamo vivendo una svolta storica in epatologia: l'arrivo delle nuove terapie consente di liberare dal virus una percentuale di pazienti altissima, oltre il 95%. Attualmente, però, sono solo i pazienti più gravi ad avere accesso alle nuove terapie. Un approccio controverso, quello di partire dal trattamento dei pazienti più seriamente compro-

messi, che, anche al netto delle considerazioni di carattere etico, non consente di sfruttare appieno l'efficacia della cura somministrata prima dello svilupparsi delle complicanze non solo in termini di salute ma anche di risparmio per il sistema. Agire sull'infezione in maniera radicale significa infatti arrestare l'evoluzione della malattia ed eliminare la spesa sanitaria che ne consegue, principalmente legata al trattamento di cirrosi ed epatocarcinoma.

Oggi i nuovi farmaci sembrano rappresentare un problema insormontabile, dimenticando il peso economico delle patologie HCV-correlate, che comportano costi di gestione della malattia molto elevati, poiché il paziente spesso è indirizzato verso un'assistenza sanitaria intensiva, che in alcuni casi prevede anche il trapianto d'organo. Costi diretti sostenuti dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN), ma anche costi indiretti a carico della società in termini di perdita di produttività causata dalla malattia. Senza dimenticare l'impatto sulla qualità di vita dei pazienti, del tutto indipendente dal grado di gravità della malattia epatica e legato alla natura infettiva della malattia di cui si è affetti.

È in questo quadro che deve essere valutato il carattere innovativo dei nuovi farmaci, anche in un'ottica di sostenibilità per il sistema di *welfare* nel suo complesso.

"Per un farmaco che può guarire una malattia, l'approccio deve essere globale". È questo il tema centrale della riflessione che il senatore Antonio Scavone ha voluto condividere con il tavolo di lavoro. "L'unica strada percorribile per conciliare innovazione e sostenibilità è una programmazione sanitaria con un investimento pluriennale che tenga conto non soltanto del costo della terapia, ma anche dei risparmi ottenibili nel medio periodo grazie alla mancata assistenza a una serie di patologie che vanno dall'infezione fino a gravi complicanze, che costituiscono il vero costo sanitario dell'epatite. È infatti molto più oneroso per il Sistema sanitario gestire un paziente cirrotico o con epatocarcinoma, per non parlare di trapianto ed eventuali reinfezioni dei pazienti trapiantati non correttamente trattati.

Proprio per questo motivo sarebbe stato più efficace arruolare i pazienti su scala nazionale nelle varie fasi della malattia, in maniera inversa rispetto all'attuale protocollo, evitando di far aggravare i malati prima di iniziare a trattarli. In mancanza di un approccio globale, si rischia di fare comunque un grosso investimento, ma senza avere il giusto ritorno".

D'altra parte, hanno sottolineato gli esperti, in passato sono state somministrate ai pazienti terapie il cui costo complessivo, considerando le ospedalizzazioni derivanti dai pesanti effetti collaterali, è superiore alle nuove terapie, oltre a impattare negativamente sulla qualità di vita dei pazienti. Appare un controsenso pensare che oggi con a disposizione terapie che abbattano la carica virale in tre settimane, con limitati effetti collaterali, la questione economica del prezzo dei farmaci per l'epatite C sia diventata preminente, e in maniera del tutto discriminante rispetto ad altre categorie di farmaci per la cura di differenti patologie. Pensiamo ai

farmaci oncologici che, secondo i dati dell'ultimo rapporto Osmed ^[2], rappresentano la prima categoria a maggior impatto sulla spesa farmaceutica a carico del SSN, sebbene producano, in molti casi, un allungamento della sopravvivenza dei malati di soli 20-30 giorni.

"L'epatite C può segnare una svolta epocale nella Sanità italiana, perché grazie a queste terapie estremamente innovative e risolutive, avremo la possibilità di incidere significativamente sui costi complessivi del welfare", ha affermato con convinzione Scavone. "Perché ciò sia possibile, è necessario mutare il paradigma di approccio al problema. L'attenzione non può essere incentrata sulla mera spesa farmaceutica, senza considerare che questa sarà ampiamente compensata dalla riduzione degli altri costi sanitari, in primis quelli per la gestione ospedaliera dei malati, e dei costi sociali, restituendo il paziente alla vita lavorativa".

ACCELERARE E UNIFORMARE L'ACCESSO

Nel frattempo, come denunciato dall'Associazione dei pazienti EpaC e verificato dall'analisi condotta sui singoli contesti regionali, l'accesso alle terapie, anche per i pazienti più gravi che ne hanno diritto, risulta ancora lento e disomogeneo sul territorio nazionale, con alcune Regioni ferme con l'erogazione dei farmaci, in attesa dello sblocco delle risorse stanziato con il Fondo per i farmaci innovativi.

I recenti tagli alla spesa sanitaria fatti a carico delle Regioni rappresentano il fulcro del problema. E proprio su questo punto il tavolo ha voluto aprire una riflessione: le Regioni stanno tardando a procedere con l'erogazione dei farmaci, perché sperano di poter utilizzare nei prossimi mesi parte dei fondi stanziati *ad hoc* per i farmaci anti-epatite per coprire buchi di bilancio dovuti ad altre voci di spesa.

"Ma i fondi per i farmaci innovativi non possono e non devono essere utilizzati per le spese ordinarie, tanto meno per far fronte a sprechi e inefficienze, giocando con la salute dei cittadini", ha condiviso pienamente Scavone.

È pur vero, hanno sottolineato gli esperti, che il meccanismo del *payback* e le fasce di sconto progressive in rapporto ai consumi nazionali creano non poche difficoltà alle Regioni, costrette ad anticipare la spesa dei farmaci a prezzo pieno, salvo poi ottenere il rimborso derivante dall'applicazione

della scontistica. Se da un lato va risolto il problema della contabilizzazione del farmaco secondo il prezzo indicato in Gazzetta Ufficiale, a fronte di un successivo costo effettivo più basso del 30-50%, tuttavia si tratta di scontistiche in buona parte note alle Regioni, che dunque sono in grado di fare previsioni di budget.

PROSPETTIVE FUTURE

Oggi possiamo dire di aver superato la fase critica iniziale, nella quale la mancata percezione reale del problema ha impedito di realizzare una programmazione strutturata. Nel mese di luglio erano oltre 14 mila i pazienti trattati e si inizia a dibattere sulla possibile apertura al trattamento a nuove categorie a rischio nei prossimi mesi. Ma serve uno sforzo più grande, una programmazione pluriennale supportata da adeguate risorse finanziarie, che consenta di eradicare il virus nel giro di 5-6 anni.

"Ancora una volta la politica dimostra di essere in ritardo nel dare risposte ai bisogni dei cittadini, nel rispetto dei principi di universalità della cura e dell'assistenza ai pazienti, che rappresentano i cardini del nostro Sistema sanitario. Bisogna invertire la rotta che oggi vede risorse limitate, un arruolamento limitato, una libertà data alle Regioni di gestire questo tipo di arruolamento. I decisori devono impegnarsi per trovare il giusto equilibrio tra la gestione dei malati più gravi e l'accesso alle cure ai pazienti meno gravi per evitare che sviluppino complicanze. Solo attuando queste politiche saremo in grado di produrre, in proiezione futura, importanti risparmi e di ridare dignità ai pazienti", ha affermato Scavone.

Un ultimo argomento portato all'attenzione del senatore per una primissima riflessione è quello dello *screening*, indicato anche tra gli obiettivi del Piano Nazionale per la prevenzione delle epatiti virali, e che sarà oggetto di un'analisi approfondita nel prossimo numero di *HCVView*. Si tratta di una questione estremamente rilevante ora che abbiamo la certezza della risposta terapeutica, ma anche impegnativa, che porterà alla luce nuovi casi da trattare e renderà necessaria un'organizzazione di sistema strutturata per dare risposte concrete ai pazienti. La costo-efficacia delle nuove terapie va letta anche come un'opportunità di efficientamento delle risorse allocate nell'ottica dell'implementazione di campagne di *screening*.

"Sono convinto che per ogni patologia lo screening sia la prima cosa da cui partire", ha affermato Scavone. "Lo screening è di per sé una procedura a basso costo. Il problema è principalmente di tipo organizzativo; bisognerà promuovere gli screening all'interno della rete delle malattie infettive e rilanciarli attraverso il territorio, con il coinvolgimento della medicina di base. Contestualmente, sarà necessario lanciare una grande campagna di screening per sensibilizzare la popolazione sull'argomento e promuovere l'adesione al test per l'HCV-RNA. Sarà importante tenere in considerazione i nuovi fattori di rischio per valutare le popolazioni a cui rivolgersi in fase di programmazione dello screening. È una battaglia che va fatta, così come pure bisogna intervenire politicamente per garantire che le strutture di cura non siano causa dell'insorgenza di nuove infezioni", ha concluso Scavone.

Bibliografia

1. Senato della Repubblica. Relazione della 12ª Commissione permanente Igiene e Sanità sullo "Stato e sulle prospettive del Servizio Sanitario Nazionale, nell'ottica della sostenibilità del sistema e della garanzia dei principi di universalità, solidarietà ed equità", 23 giugno 2015. Consultabile su: <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1302348.pdf>
2. OSMED-Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale anno 2014. Consultabile su: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2014_0.pdf

Realizzata con il contributo educativo di

abbvie

