

XXXVII Congresso nazionale SIFO

Società italiana di farmacia ospedaliera e dei servizi farmaceutici delle Aziende sanitarie

L'UTILIZZO DEI FARMACI HCV E LA PROGRAMMAZIONE DI CURA SOSTENIBILE ATTRAVERSO LA REAL WORLD EVIDENCE

Milano, 2 dicembre 2016

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO



**23 PAGINE
4 VIDEOINTERVISTE
4 ARTICOLI**



INDICE

→ Introduzione	3
→ Lo studio SSFO HCV 2015 e il contributo del farmacista all'utilizzo appropriato dei farmaci per l'epatite C	4
→ L'utilizzo e gli outcome dei nuovi farmaci per l'HCV nella Regione Lombardia	11
→ Gli strumenti di programmazione del trattamento per l'HCV secondo la prospettiva dei servizi sanitari regionali	18

INTRODUZIONE

Tratto dalla relazione della **Dr.ssa Domenica Di Benedetto**, direttrice di Farmacia, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

La disponibilità e l'utilizzo dei nuovi regimi terapeutici per la cura dell'HCV offrono l'opportunità di eradicare definitivamente il virus e limitare il forte impatto sociale ed economico delle complicanze della patologia.

Per dimostrare adeguatamente tali outcome si rende necessario produrre evidenze attraverso l'utilizzo dei dati di real life che permettono di osservare un numero di pazienti più grande rispetto ai trial clinici e che prendono in considerazione l'intera stratificazione della popolazione trattata e/o trattabile in correlazione alle risorse impiegate dalle aziende sanitarie.

Si evince, pertanto, come tale setting di analisi sia di particolare rilievo e interesse non solo sotto un profilo meramente clinico su pazienti precedentemente trattati o attualmente in trattamento, ma anche da un punto di vista economico-sanitario in quanto rende possibile una programmazione futura del trattamento dei pazienti da parte dei servizi regionali, definendo aree di investimento e disinvestimento e linee strategiche in materia di gestione della patologia.

In questo contesto, la sfida per il farmacista che lavora nelle strutture ospedaliere è quella di riuscire a supportare il medico affinché le scelte terapeutiche rientrino nei criteri di appropriatezza prescrittiva che il sistema individua per governare l'accesso ai farmaci.

I registri stanno diventando una realtà per tante terapie nell'ottica di utilizzare le risorse del SSN nel modo più appropriato. Oggi possiamo dire che per quanto riguarda l'epatite C, la collaborazione tra medico e farmacista ospedaliero ha fatto sì che neanche una compressa sia stata sprecata o gestita in modo inappropriato rispetto ai criteri di accessibilità.



 **GUARDA IL VIDEO**

Un'altra funzione del farmacista ospedaliero è quella di counseling. Nel momento in cui viene dispensata la terapia vengono rafforzate tutte le indicazioni che il medico ha già fornito al paziente, in modo che la terapia venga assunta nel modo più aderente alla modalità individuata per un determinato farmaco.

Il farmacista ospedaliero svolge anche attività di farmacovigilanza. Ha il compito di sensibilizzare i pazienti a segnalare le reazioni indesiderate associate ai trattamenti, per fare in modo che le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci siano utili a tutti. Per le terapie anti epatite C, le reazioni avverse segnalate finora sono state poche, confermando la sicurezza di questi trattamenti anche nella vita reale.

Sono stati questi i temi al centro del simposio dal titolo **“L'utilizzo dei farmaci anti HCV e la programmazione di cura sostenibile attraverso la real world evidence”**, che si è svolto a Milano il 2 dicembre 2016 in occasione del XXXVII Congresso nazionale SIFO, la Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie.

LO STUDIO SSFO HCV 2015 E IL CONTRIBUTO DEL FARMACISTA ALL'UTILIZZO APPROPRIATO DEI FARMACI PER L'EPATITE C

*Tratto dalla relazione della **dott.ssa Cecilia Borsino**, scuola di specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi di Milano.*

Quanto è appropriato l'impiego clinico dei nuovi farmaci per l'epatite C, gli antivirali ad azione diretta (DAA) di seconda generazione? Che contributo può dare il farmacista ospedaliero a un utilizzo appropriato di questi farmaci? A queste domande ha cercato di rispondere lo studio SSFO HCV 2015, uno studio multicentrico osservazionale sui nuovi farmaci per l'epatite C promosso dalla scuola di specializzazione in Farmacia Ospedaliera dell'Università di Milano. Lo studio ha coinvolto quattro centri lombardi (l'Ospedale San Paolo, l'Ospedale Luigi Sacco e l'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, e l'Ospedale civile di Legnano) e si proponeva di valutare da un lato l'appropriatezza della prescrizione dei nuovi farmaci per il trattamento dell'epatite C cronica e dall'altro l'andamento della patologia epatica a 12 mesi dalla fine del trattamento, analizzando i comportamenti dei prescrittori in relazione sia ai criteri di eleggibilità al trattamento definiti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) sia a quelli per la scelta della terapia ottimale stilati dall'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), e analizzando anche i dati clinici dei singoli pazienti registrati in cartella clinica. Sono stati raccolti i dati di 567 pazienti adulti affetti dalla patologia, tutti afferenti ai centri partecipanti, ai quali il medico curante aveva prescritto per decisione autonoma un DAA di seconda generazione tra l'1/1/2015 e il 31/12/2015, e il data base è stato chiuso il 29/2/2016. I risultati presentati fanno parte di una prima analisi ad interim; infatti, lo studio è ancora in corso e prevede di arruolare circa 1600 pazienti, anche se si può già



affermare che i pazienti analizzati finora possono essere considerati sufficientemente rappresentativi della popolazione lombarda trattata con i nuovi DAA.

Il profilo del campione e gli obiettivi dello studio

In totale sono stati analizzati i dati di 545 pazienti su 567 arruolati, perché 22 sono stati esclusi dall’analisi in quanto trattati come uso compassionevole o partecipanti ad altri studi clinici. Dall’analisi è emerso che nel periodo considerato circa il 90% del campione è stato trattato con un DAA di seconda generazione perché rientrava nei criteri di rimborsabilità 1 e 4 definiti dall’AIFA (**figura 1**). Solo una minoranza rientrava nei criteri 2, 3 e 7, mentre nessuno aveva le caratteristiche previste dai criteri 5 e 6.

criterio	descrizione	N (%)
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.	384 (67,7%)
2	Epatite ricorrente HCV-RNA positiva del fegato trapiantato in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione	26 (4,6%)
3	Epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV-correlate (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B).	20 (3,5%)
4	Epatite cronica con fibrosi METAVIR F3 (o corrispondente Ishack)	113 (19,9%)
5	In lista per trapianto di fegato con cirrosi MELD <25 e/o con HCC all'interno dei criteri di Milano con la possibilità di una attesa in lista di almeno 2 mesi.	–
6	Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo con fibrosi METAVIR ≥2 (o corrispondente Ishack).	–
7	Epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-F2 (o corrispondente Ishack) (solo per simeprevir).	2 (0,4%)
Totale studiati per endpoint dello studio		545
Uso compassionevole		15 (2,6%)
Studi clinici		7 (1,2%)
Totale arruolati		567

Figura 1. Profilo del campione in relazione ai criteri prescrittivi AIFA.

L’obiettivo principale della ricerca era valutare l’appropriatezza prescrittiva rispetto ai criteri AIFA e una prescrizione è stata considerata appropriata se i dati clinici del singolo paziente erano conformi con i criteri AIFA. Il secondo obiettivo era stabilire la verificabilità dell’appropriatezza rispetto a quanto presente effettivamente nelle cartelle cliniche e per ogni soggetto si sono esaminate tutte le variabili richieste dal singolo criterio AIFA scelto dal clinico all’atto della valutazione dell’eleggibilità al trattamento, verificandone l’effettiva presenza in cartella. Se tali variabili non erano riportate, la prescrizione si assumeva come appropriata, ma l’appropriatezza non era verificabile, se presenti, invece, la prescrizione era ritenuta appropriata e l’appropriatezza verificabile.





GUARDA IL VIDEO

Appropriatezza elevata, bassa verificabilità

Complessivamente, nel campione analizzato, l'appropriatezza prescrittiva è risultata del 94%, superiore al benchmark dell'80% che era stato posto come obiettivo iniziale; il risultato non è stato, invece, altrettanto soddisfacente per la verificabilità, che è risultata solo del 18% (**tabella 1**).

Nel nostro studio, quindi, si è osservato un significativo disaccordo tra appropriatezza e verificabilità. Il grado di verificabilità è risultato molto ridotto e ciò può dipendere dal fatto che molte delle variabili richieste nel criterio AIFA di norma sono ritenute scontate dal clinico e quindi non riportate in cartella clinica, se non in casi davvero molto specifici.

Va rilevato che se si fosse utilizzata la convenzione della *quality assurance*, secondo la quale tutto ciò che non è indipendentemente verificabile non può essere classificato come appropriato, sicuramente l'appropriatezza sarebbe stata molto più bassa del 94%. Le motivazioni di questa discrepanza sono da ricercare nel fatto che i dati non vengono registrati in cartella clinica in modo completo e coerente con quanto richiesto dal criterio

appropriato	verificabile		totale
	sì	no	
sì	87 (16,0%)	425 (78,0%)	512 (93,9%)
no	13 (2,4%)	20 (3,7%)	33 (6,1%)
totale	100 (18,3%)	445 (81,7%)	545

Tabella 1. Grado di appropriatezza e di verificabilità dell'appropriatezza della prescrizione dei DDA di seconda generazione.

AIFA e, allo stesso tempo, i criteri AIFA sono spesso scritti in modo ambiguo e lasciati alla singola interpretazione del clinico. Per esempio, espressioni come “la malattia epatica sia determinante per la prognosi”, presente nel criterio 1, o “paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione”, contenuta nel criterio 2, raramente sono riportate tal quali in cartella perché il clinico le dà ovviamente per scontate, ma quest'omissione ha portato la verificabilità prossima allo 0 nella valutazione effettuata. L'analisi ha quindi evidenziato, tra l'altro, la difficoltà di associare i criteri AIFA con la normale prassi clinica quotidiana.

Scelta della terapia ottimale in relazione ai criteri AIFA e AISF

Un altro aspetto evidenziato dall'analisi è stata la scelta della terapia ottimale rispetto ai criteri AIFA, ma anche ai criteri AISF. Si sono presi come riferimento l'ultima versione del documento di indirizzo AISF, pubblicata nel dicembre 2015, l'algoritmo informatico messo a punto da AIFA per coadiuvare il clinico nella scelta delle opzioni terapeutiche ottimali per le categorie di pazienti per le quali è prevista la rimborsabilità in Italia e, naturalmente, i registri AIFA sull'utilizzo dei DDA di seconda generazione. Si è quindi valutato il comportamento dei prescrittori considerando come variabili il criterio di eleggibilità secondo AIFA (da 1 a 7) indicato dal prescrittore stesso, il genotipo virale,

il DAA prescritto, la durata prevista per il trattamento con il DAA (in settimane), ma anche l'utilizzo o meno della ribavirina come terapia coadiuvante e la durata di quest'ultima (in settimane). Su 545 schemi terapeutici considerati, 150 sono risultati non ottimali e il motivo principale di ciò è da ascrivere soprattutto al numero di prescrizioni ingiustamente elevato di sofosbuvir; infatti, su 113 prescrizioni registrate, solo 39 risultavano ottimali (**tabella 2**).

antivirale	osservati; N	ottimale; N
SOF	113	39
SOF+LDV	139	127
SOF+SMV	142	101
SOF+DCV	54	47
PAR/OMB/RTV	11	10
PAR/OMB/RTV+DAS	86	71
totale	545	395

LEGENDA: SOF: sofosbuvir; SOF + LED: sofosbuvir + ledipasvir; SOF + SMV: sofosbuvir + simeprevir; SOF + DCV: sofosbuvir + daclatasvir; PAR/OMB/RTV: paritaprevir/ombitasvir/ritonavir; PAR/OMB/RTV + DAS: paritaprevir/ombitasvir/ritonavir + dasabuvir

Tabella 2. Proporzione di pazienti sottoposti a trattamento ottimale, stratificati per DAA.

		criterio AISF		totale
		ottimale	non ottimale	
criterio AIFA	appropriato	371 (68.1%)	141 (25.9%)	512 (93.9%)
	non appropriato	24 (4.4%)	9 (1.7%)	33 (6.1%)
	Totale	395 (72.5%)	150 (27.5%)	545 (100.0%)
κ (P)		0.001 (P=0.974)		

Tabella 3. Accordo tra classificazione secondo AISF e AIFA.

Inoltre, il risultato osservato dipende in parte dall'eterogeneità della classificazione, legata all'utilizzo di diverse versioni dei documenti di riferimento, che sono stati in continuo aggiornamento per tutto il 2015. Poiché i criteri AIFA e i criteri AISF dovrebbero derivare dalle stesse evidenze scientifiche, nello studio ci si è posti anche il problema di valutare il grado effettivo di accordo tra queste due classificazioni e il risultato è stato in parte deludente, in quanto è emerso che pazienti con prescrizioni ritenute appropriate secondo i criteri AIFA in realtà hanno poi ricevuto un trattamento considerato non ottimale secondo i criteri AISF (**tabella 3**).

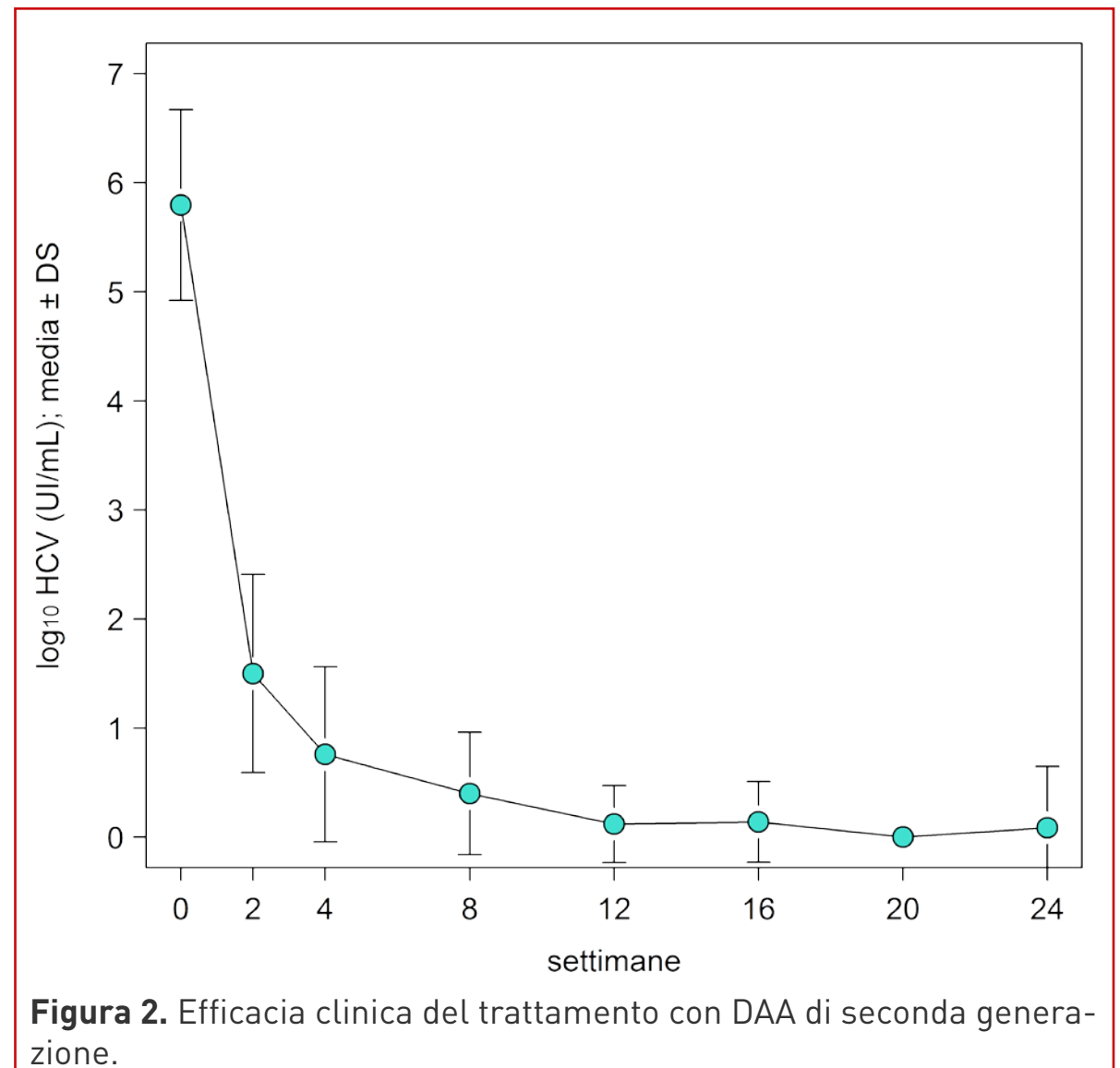
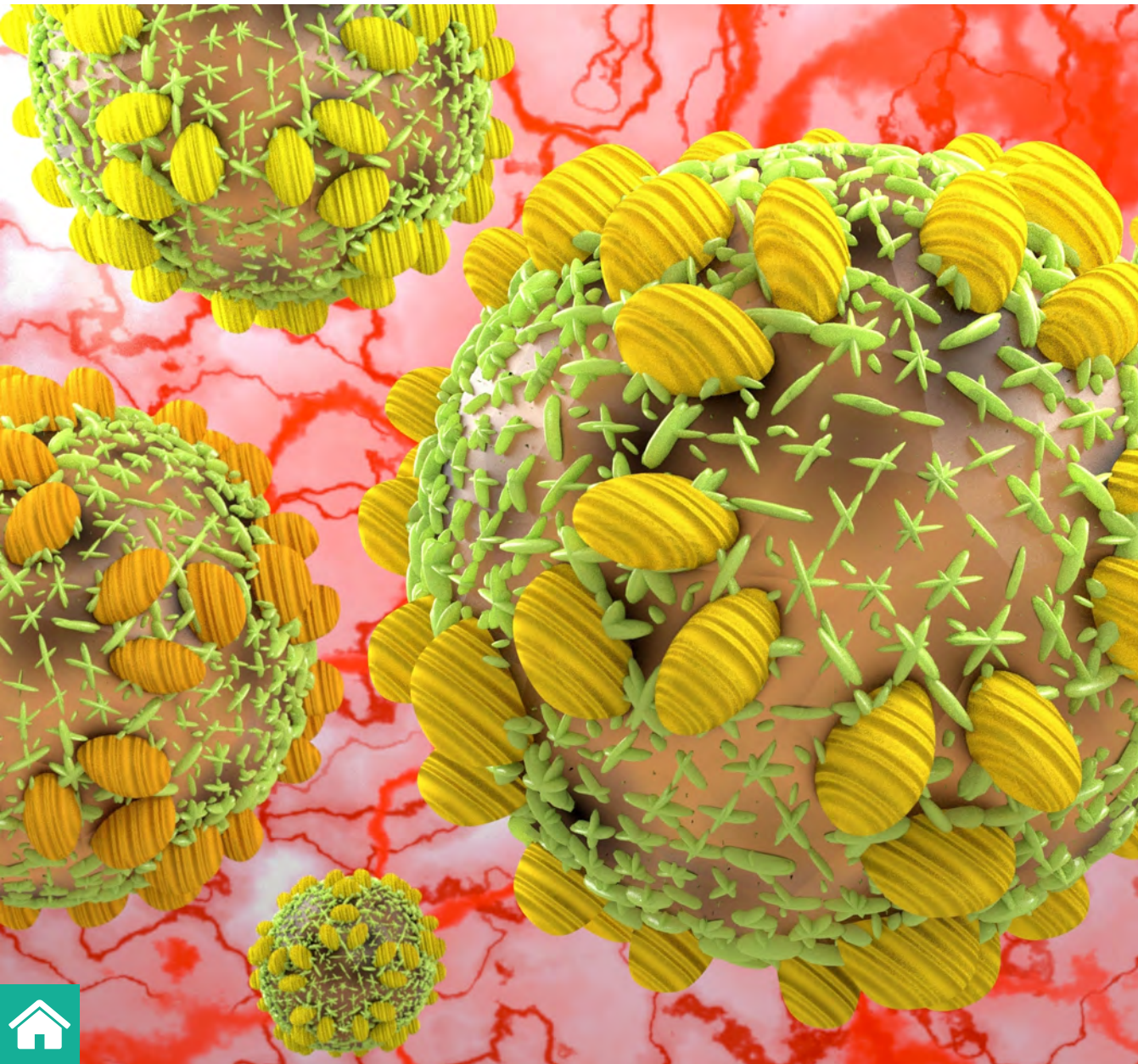
Nel complesso, la terapia ottimale secondo i criteri AISF è stata scelta in più del 70% dei casi, una percentuale inferiore all'obiettivo prefissato dell'80%; inoltre, nel 4,4% dei casi la terapia prescritta era da considerarsi non appropriata secondo i criteri AIFA. Le motivazioni alla base di queste discordanze sono sicuramente molteplici. Tra queste, ci sono situazioni procedurali che impongono al clinico la scelta di una durata di trattamento in realtà superiore a quella desiderabile, per cui molti trattamenti sono stati interrotti precocemente per successo terapeutico. Per esempio, nei pazienti con genotipo 2 che rientrano nel criterio 1 AIFA, il trattamento con sofosbuvir e ribavirina per 16 settimane, indicato come ottimale dai criteri AISF, in realtà è impossibile da selezionare nei registri informatici AIFA, per cui il prescrittore era costretto a selezionare l'opzione 24 settimane e poi a interrompere a 16, quindi a interrompere precocemente il trattamento per successo terapeutico, anche se questo non era consentito a priori. Un altro esempio è il fatto che, per i pazienti trattati con l'associazione sofosbuvir/simeprevir, l'uso della ribavirina nel trattamento dei genotipi 1 e 4 nelle prime versioni del documento AISF era ritenuto opzionale, mentre nelle versioni successive è diventato obbligatorio. Una terza possibilità è legata al fatto che ribavirina non sempre veniva prescritta, il che è dovuto probabilmente a casi di intolleranza o controindicazione, ma non lo si può affermare con certezza in quanto non sono

state raccolte informazioni sull'intolleranza al principio attivo né sono state fornite alternative basate sull'evidenza. Un'ulteriore motivazione riguarda le prescrizioni di sofosbuvir, che è stato il primo DAA a entrare in commercio nel periodo preso in esame dallo studio. Per questo motivo, è probabile che molte delle prescrizioni di questo farmaco siano state effettuate, perché era l'unico presente, anche a pazienti per i quali poi successivamente sono entrate in commercio altre alternative terapeutiche con efficacia presumibilmente maggiore. Nella prima versione del documento AISF, infatti, sofosbuvir era indicato come unica terapia per i pazienti con genotipo 1 e 4, ma dal maggio 2015 sono diventate disponibili altre alternative terapeutiche, come l'associazione ombitasvir/paritaprevir/ritonavir più dasabuvir.

Efficacia clinica, anche a 12 settimane post-trattamento

Nell'analisi ad interim dello studio SSF0 HCV 2015 si è anche valutato l'esito dei trattamenti. Dei 545 pazienti analizzati, complessivamente il 71% aveva ricevuto anche ribavirina come terapia coadiuvante, che ha avuto un ruolo importante nelle interruzioni del trattamento dovute a reazioni avverse, ma anche in quelle legate a successo terapeutico, risultate significativamente più frequenti rispetto a quanto atteso.

L'efficacia dei DAA di seconda generazione è risultata decisamente alta: infatti, più del 83% dei pazienti ha eradicato il virus a fine trattamento (**figura 2**).



Il livello dell'HCV è diminuito rapidamente durante il trattamento e già alla quarta settimana di trattamento la viremia si era ridotta di cinque ordini di grandezza.

Per quanto riguarda l'efficacia a 12 settimane dalla fine del trattamento, al momento dell'analisi erano disponibili i risultati virologici solo di 166 pazienti, 162 dei quali (oltre il 97%) hanno mantenuto la negativizzazione ottenuta a fine trattamento, mentre solo quattro hanno avuto una recidiva (erano negativi a fine trattamento, ma sono poi risultati positivi dopo 12 settimane) e non ci sono stati casi di *non responder*.

Per quanto riguarda il follow up, invece, sono disponibili i risultati di 279 pazienti seguiti per 102 giorni in media dopo la fine del trattamento e in questo gruppo si è registrata una percentuale

di successo terapeutico (negativizzazione del virus a fine follow up) di circa il 93% e una percentuale di fallimenti (comprendenti i casi di recidiva) di circa il 7%.

Il ruolo del farmacista ospedaliero e l'importanza degli studi clinici

La nostra analisi evidenzia come la figura del farmacista ospedaliero abbia senz'altro un ruolo importante nel controllo dell'appropriatezza prescrittiva. Infatti, inserito naturalmente in un team multidisciplinare, il farmacista è colui che meglio può mediare tra le esigenze del clinico, il quale spesso propende per il nuovo, senza però tenere conto delle risorse disponibili, e l'amministratore, che deve far quadrare i conti e rispettare i



budget delle aziende ospedaliere. Se il clinico resta il responsabile ultimo della prescrizione e deve poter effettuare la scelta terapeutica più appropriata e nello stesso tempo ottimale per il paziente, al farmacista è affidato il compito chiave della valutazione dell'appropriatezza prescrittiva, al fine non solo di controllare la spesa e allocare le risorse in modo appropriato, ma anche di garantire al paziente la migliore opzione terapeutica disponibile per il suo caso. La collaborazione tra queste due figure è, dunque, fondamentale e dal momento che l'approvvigionamento della terapia è vincolato all'inserimento dei dati clinici del paziente nel registro AIFA per la valutazione dell'eleggibilità, in questa fase il farmacista può sicuramente aiutare il clinico nella scelta del trattamento sì più efficace, ma, a parità di efficacia, anche a minor costo. Sarebbe opportuno, quindi, creare in ogni ospedale un archivio digitale *ad hoc* per i pazienti con epatite C condiviso fra il clinico e il farmacista, che consenta in ogni momento di fare un controllo incrociato della completezza delle informazioni e di verificare il rispetto dei criteri di prescrizione. A tal fine, è importante sviluppare sistemi informatici che siano standardizzati, affidabili e continuamente aggiornati.

Infine, va sottolineato che i criteri di eleggibilità e la scelta della terapia dovrebbero essere sempre basati sull'evidenza, evidenza che resta insufficiente perché non di rado i dati degli studi e dei registri non vengono pubblicati. Per colmare questa lacuna è sicuramente importante promuovere studi osservazionali come l'SSFO HCV 2015, in modo tale da poter valutare nella pratica clinica quotidiana l'utilizzo dei farmaci su una popolazione che è diversa da quella degli studi registrativi - sicuramente più ampia, meno selezionata e in molti casi con comorbidità -, poter seguire il paziente per un tempo sicuramente maggiore rispetto a un trial clinico, che ha sempre una durata limitata, e, da ultimo, valutare anche l'accesso a questi farmaci, soprattutto nel caso di agenti molto costosi come quelli per il trattamento dell'epatite C.



- Lo studio SSFO HCV 2015 è uno studio osservazionale su 567 pazienti adulti con epatite C cronica, trattati con DAA di seconda generazione tra l'1/1/2015 e il 31/12/2015 presso quattro centri lombardi.
- Obiettivi dello studio erano valutare l'appropriatezza della prescrizione dei nuovi DAA rispetto sia ai criteri di rimborsabilità definiti dall'AIFA sia a quelli dell'ASIF per la scelta della terapia ottimale, e l'andamento della patologia epatica a 12 mesi dalla fine del trattamento.
- L'appropriatezza prescrittiva è risultata del 94% (superiore al benchmark dell'80% posto come obiettivo iniziale), mentre la verificabilità dell'appropriatezza rispetto a quanto presente nelle cartelle cliniche è risultata solo del 18%.
- La terapia ottimale secondo i criteri ASIF è stata scelta in più del 70% dei casi (percentuale inferiore all'obiettivo prefissato dell'80%) e nel 4,4% dei casi la terapia prescritta era da considerarsi non appropriata secondo i criteri AIFA.
- L'efficacia dei DAA di seconda generazione è risultata elevata: più del 83% dei pazienti ha eradicato il virus a fine trattamento, oltre il 97% ha mantenuto la negativizzazione dopo 12 settimane dalla fine del trattamento e circa il 93% dei pazienti analizzabili è risultato negativo alla fine del follow up.
- Il farmacista ospedaliero ha un ruolo importante nel controllo dell'appropriatezza prescrittiva, perché può mediare tra le esigenze del clinico, che deve garantire al paziente la terapia ottimale e più appropriata per il suo caso, e quelle dell'amministratore, che deve tenere conto delle risorse disponibili e rispettare i budget delle aziende ospedaliere.

L'UTILIZZO E GLI OUTCOME DEI NUOVI FARMACI PER L'HCV NELLA REGIONE LOMBARDIA

Tratto dalla relazione del **professor Giuliano Rizzardini**, Dipartimento Malattie Infettive, Ospedale Luigi Sacco, Milano

La gestione dei pazienti con epatite cronica C (HCV) è una delle sfide mediche più affascinanti che siano state affrontate, e vinte, in questi ultimi anni. L'arrivo dei nuovi farmaci contro l'HCV, gli antivirali ad azione diretta (DAA) di seconda generazione, ha in un primo momento sollevato numerose domande tra i medici specialisti, in quanto non vi erano direttive precise su come gestire queste nuove risorse (per esempio, quale fosse il budget a disposizione, quali pazienti trattare per primi ecc.).

Con il passare del tempo, sono arrivati anche i risultati relativi all'utilizzo di questi agenti nella vita reale, risultati che vanno confrontati con quelli ottenuti negli studi registrativi. Questi ultimi, infatti, hanno dato risultati di efficacia quasi sempre superiori al 90% ed è stato logico chiedersi se tali percentuali così elevate sarebbero poi state confermate nella pratica clinica quotidiana. In altri settori della medicina, infatti, i numeri ottenuti nella vita reale sono risultati a volte del tutto diversi e non così positivi rispetto a quelli ottenuti nei trial randomizzati e controllati.

Prima di analizzare i dati, vanno presi in considerazione alcuni fattori che possono averli influenzati, come la disponibilità dei nuovi antivirali. Non tutti i nuovi DAA, infatti, sono stati da subito disponibili per trattare i pazienti, in contrapposizione con la pressione dell'opinione pubblica per concedere a tutti i malati il diritto al trattamento con questi agenti. Inoltre, all'inizio alcuni pazienti sono stati trattati in maniera subottimale, per cui i dati della vita reale, in alcuni casi, sono un po' distorti dal ricorso a trattamenti non del tutto appropriati nelle fasi iniziali.



 **GUARDA IL VIDEO**

Quali i criteri di accesso a queste nuove terapie?

Come si evince dal sito dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), al fine di favorire l'accesso alle nuove terapie da parte dei pazienti affetti da epatite C cronica e garantire al tempo stesso la sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale (SSN), inizialmente si è reso necessario individuare una strategia di accesso modulata sulla base dell'urgenza clinica del trattamento.

Di conseguenza, l'AIFA, tramite la sua Commissione Tecnico Scientifica (CTS), ha individuato i criteri prioritari di rimborsabilità per il trattamento con i nuovi DAA sulla base dei risultati emersi dai lavori del Tavolo tecnico sull'epatite C istituito presso l'agenzia stessa.

I criteri di assegnazione della priorità stabiliti da AIFA hanno individuato sette gruppi di pazienti aventi diritto al trattamento con i nuovi DAA a carico dell'SSN (tabella 1). Al fine di garantire

il più ampio accesso a questi trattamenti innovativi, l'agenzia è impegnata in una continua e tempestiva verifica delle nuove evidenze scientifiche e delle possibilità di una rimodulazione dei vigenti criteri di eleggibilità al trattamento con i DAA.

Il primo DAA ad essere disponibile in terapia è stato sofosbuvir (con attività pangenotipica, rimborsabile dal 6 dicembre 2014), che ha fatto un po' la storia di questa nuova modalità di cura della malattia; di seguito si sono poi resi disponibili DAA sviluppati da altre quattro aziende impegnate nella lotta all'HCV (**figura 1**). All'inizio non era nemmeno ben chiaro quale fosse il numero dei pazienti che sarebbe stato necessario trattare; si parlava di 2 milioni di individui infetti, poi il numero è sceso a un milione e in realtà oggi si stima che i casi con veri segni clinici di epatite C siano circa 350 mila. È per questo motivo che AIFA ha deciso di introdurre i sette criteri sopra citati, allo scopo di definire le caratteristiche del paziente avente diritto al trattamento con DAA di nuova generazione rimborsati dall'SSN (**tabella 1**).

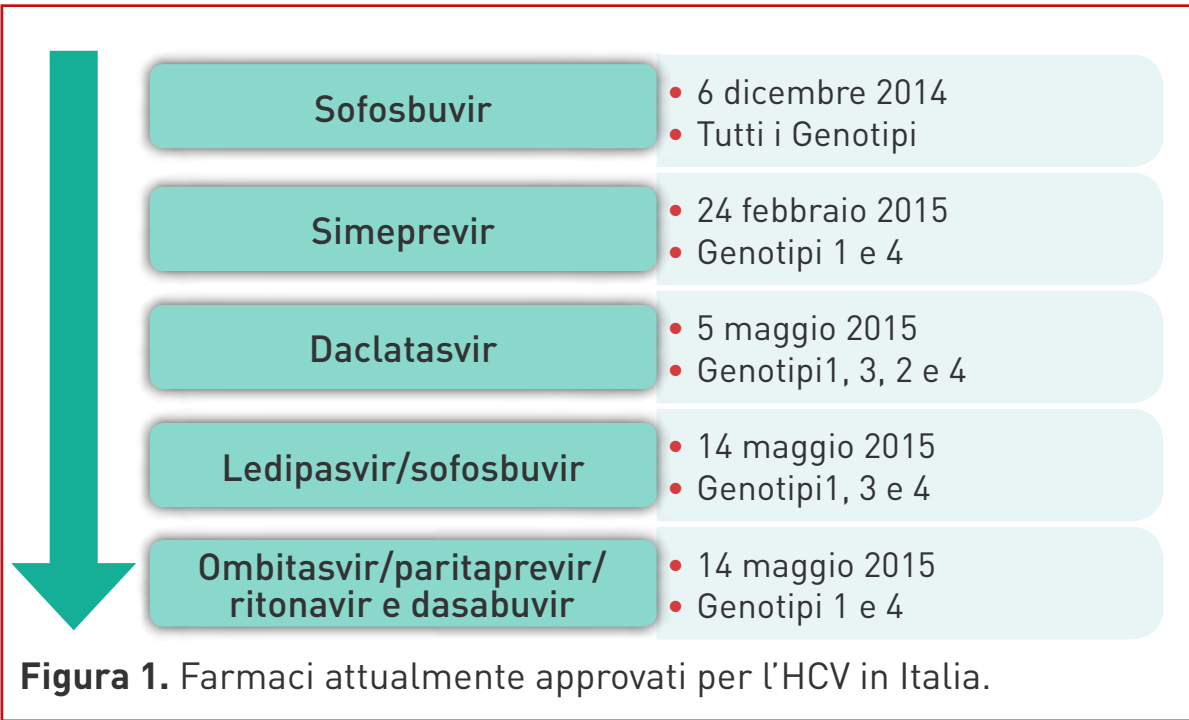


Tabella 1. Criteri di prioritizzazione al trattamento (rimborsato) con antivirali ad azione diretta di seconda generazione.	
1.	Pazienti con cirrosi in classe di Child A o B e/o con HCC con risposta completa a terapie resettive chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapianto epatico, nei quali la malattia epatica sia determinante per la prognosi
2.	Epatite ricorrente HCV-RNA positiva del fegato trapiantato in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione
3.	Epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV-correlate (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B)
4.	Epatite cronica con fibrosi METAVIR F3 (o corrispondente Ishack)
5.	In lista per trapianto di fegato con cirrosi MELD < 25 e/o con HCC all'interno dei criteri di Milano, con la possibilità di una attesa in lista di almeno 2 mesi
6.	Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione (decisione CTS del 05/04/2016); in precedenza "Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo con fibrosi METAVIR≥2 (o corrispondente Ishack)"
7.	Epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-F2 (o corrispondente Ishack) (solo per simeprevir)

Trattamenti avviati per criterio (dati riferiti all'aggiornamento AIFA del 21 novembre 2016)

I dati più importanti sono quelli riferiti ai criteri 1, che definisce i pazienti cirrotici, e 4, il quale identifica i pazienti con fibrosi di tipo 3 che sono senz'altro da trattare.

Un dato interessante è il trend cumulativo dei trattamenti avviati (**figura 2**). Ad oggi (dicembre 2016) sono stati trattati in Italia oltre 63 mila casi.

Tutti questi dati derivano dall'aggiornamento settimanale AIFA, che fornisce informazioni sul trend cumulativo dei trattamenti avviati, i trattamenti avviati per ciascun criterio e un mosaico regionale cioè la frequenza dei trattamenti per Regione e per criterio.

Per quanto riguarda la suddivisione numerica dei pazienti nei diversi criteri, il gruppo più consistente, con 39.739 casi, è quello dei soggetti ricadenti nel criterio 1 (i cirrotici più gravi), seguito da quello dei pazienti che soddisfano il criterio 4 (15.606 casi); seguono gli altri gruppi, con numeri decisamente più bassi. Nella **figura 3** è mostrato il numero di trattamenti avviati per ognuno dei sette gruppi di rimborsabilità.

Distribuzione dei trattamenti avviati nelle diverse Regioni italiane e impegno economico

È interessante osservare la distribuzione sul territorio nazionale del consumo dei nuovi farmaci anti epatite C suddivisa nelle varie Regioni. La Lombardia conta quasi 11 mila casi, mentre la Sicilia, quinta in classifica, presenta 4545 casi e il 58% dei pazienti risulta essere stato trattato in sole cinque Regioni (Lombardia, Campania, Puglia, Lazio, Sicilia).

Se si considera la situazione della Lombardia, si impone una riflessione: il numero dei pazienti trattati non è proporzionale alla popolazione totale della Regione; per fare un'analisi corretta, il

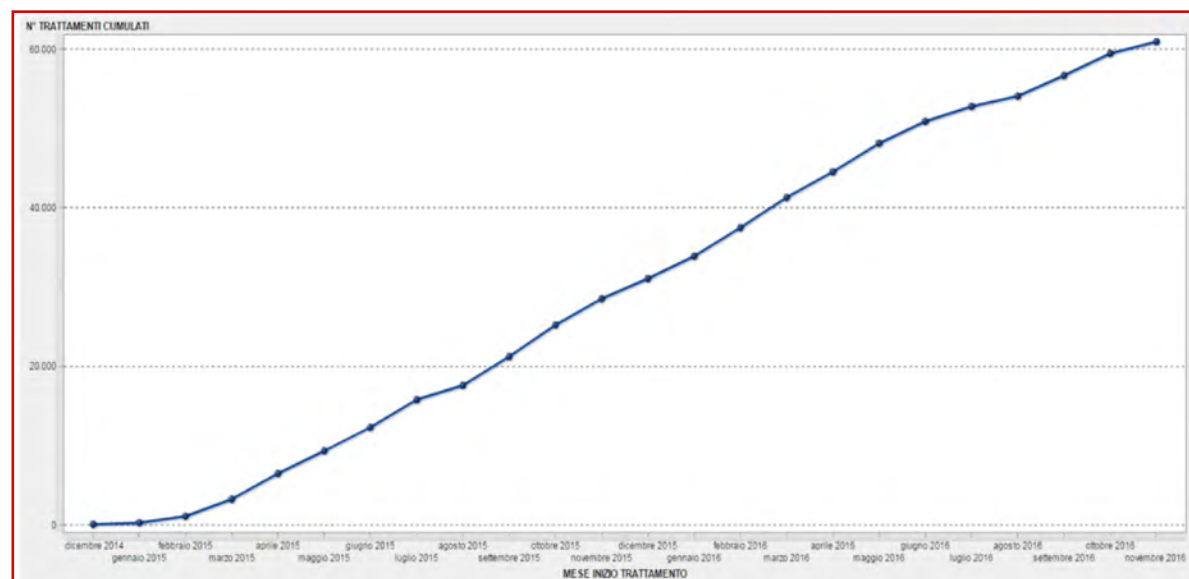


Figura 2. Trend cumulativo dei trattamenti avviati in Italia.



Figura 3. Trattamenti avviati per ciascun criterio.

numero di pazienti trattati andrebbe rapportato alla popolazione totale tenendo conto anche della prevalenza dell'epatite C, che è diversa da Regione a Regione.

Inoltre, va osservato che l'impegno economico sostenuto dalla Lombardia per trattare i suoi quasi 11 mila casi è ben diverso rispetto a quello, per esempio, della Valle D'Aosta, dove risultano essere stati trattati 72 pazienti affetti da epatite C. È dunque evi-



dente che c'è una diversa distribuzione regionale di cui tenere in conto, anche dal punto di vista dei trattamenti farmacologici e delle aziende produttrici coinvolte.

Per il calcolo dei rimborsi a volume è importante considerare i casi conclusi: per esempio, degli 11 mila pazienti lombardi che hanno iniziato una terapia anti-epatite C, al 21 novembre di quest'anno 7608 avevano ultimato il trattamento.

Per quanto riguarda la durata delle terapie con i vari farmaci, molti trattamenti sono stati protratti fino a 24 settimane, nonostante le linee guida normalmente indichino di effettuare la terapia farmacologica fino a 12 settimane; in Italia, infatti, è possibile proseguire la terapia anche per 24 settimane con un costo per la cura che rimane invariato. In pratica, 24 settimane di terapia costano come 12; perciò, spesso, per avere maggiori garanzie di efficacia si è provveduto a prolungare la terapia fino a 24 settimane, anche in considerazione del fatto che i DAA sono farmaci sicuri e ben tollerati.

L'AIFA fornisce, tra gli altri, anche i dati relativi al rapporto tra trattamenti avviati e conclusi per ogni singolo criterio di rimborsabilità. Per il criterio 1 (pazienti cirrotici), al 21 novembre 2016, le cifre indicano una percentuale pari al 69%, segno che in questo gruppo ci sono diversi pazienti tuttora in trattamento. È molto più facile, invece, terminare i trattamenti per i pazienti rappresentati dal criterio 4, perché si tratta di soggetti con fibrosi F3 e, quindi, sottoposti a trattamenti di durata inferiore.

Che cosa è successo in Lombardia?

Nella caso della Regione Lombardia, c'è stata una discussione molto accesa per decidere quanti centri inserire nella rete degli ospedali autorizzati a prescrivere i nuovi agenti per l'HCV. In Sicilia, per esempio, quelli che controllano la prescrizione di questi farmaci per tutta la Regione sono solo due.

La scelta della Lombardia è stata di identificare inizialmente 28 centri prescrittori, saliti poi a 38, secondo la proporzione 0,38

centri ogni 100 mila abitanti. Per la precisione, i 38 centri selezionati sono centri erogatori, perché i centri prescrittori sono in realtà tre in più: questi ultimi sono ospedali privati che, non potendo erogare direttamente il servizio, si appoggiano su altri ospedali (l'Humanitas sull'Ospedale San Paolo, il San Raffaele sull'Ospedale Sacco e il San Giuseppe sul Policlinico), al fine di diffonderlo il più possibile sul territorio. Questa modalità di assistenza ha permesso, in effetti, il trattamento di un numero elevato di pazienti. Al Tavolo tecnico dell'AlFA, tuttavia, si sta attualmente discutendo se convenga ridurre i centri prescrittori o continuare ad averne un numero ampio per raggiungere il maggior numero di pazienti possibile.

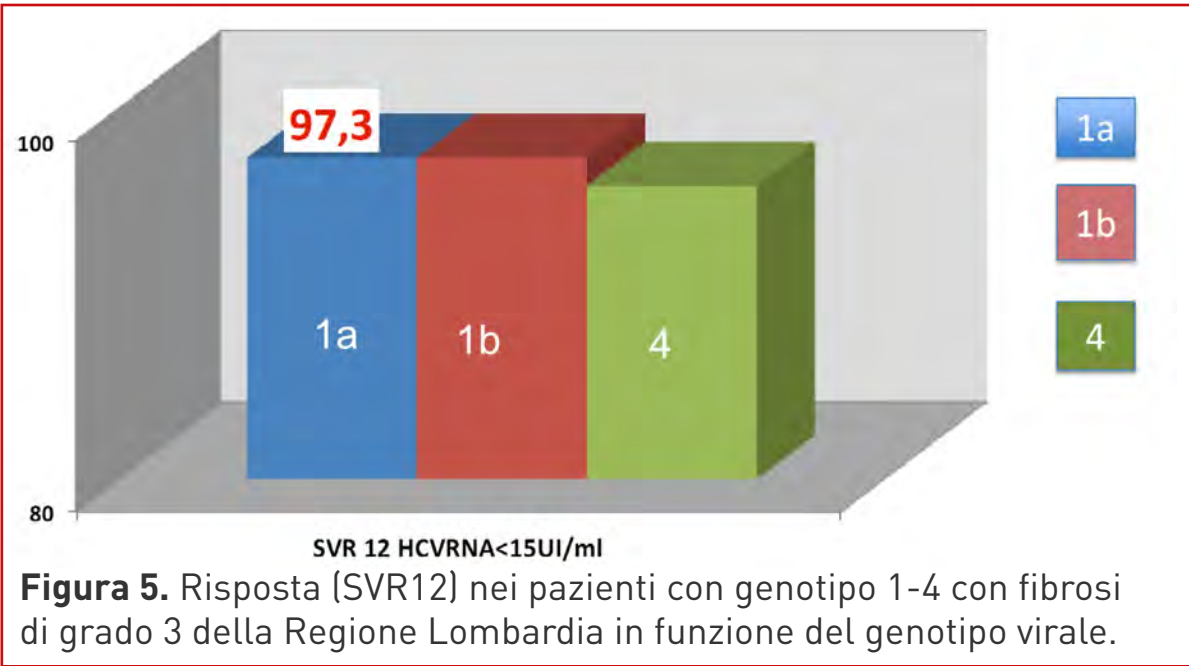
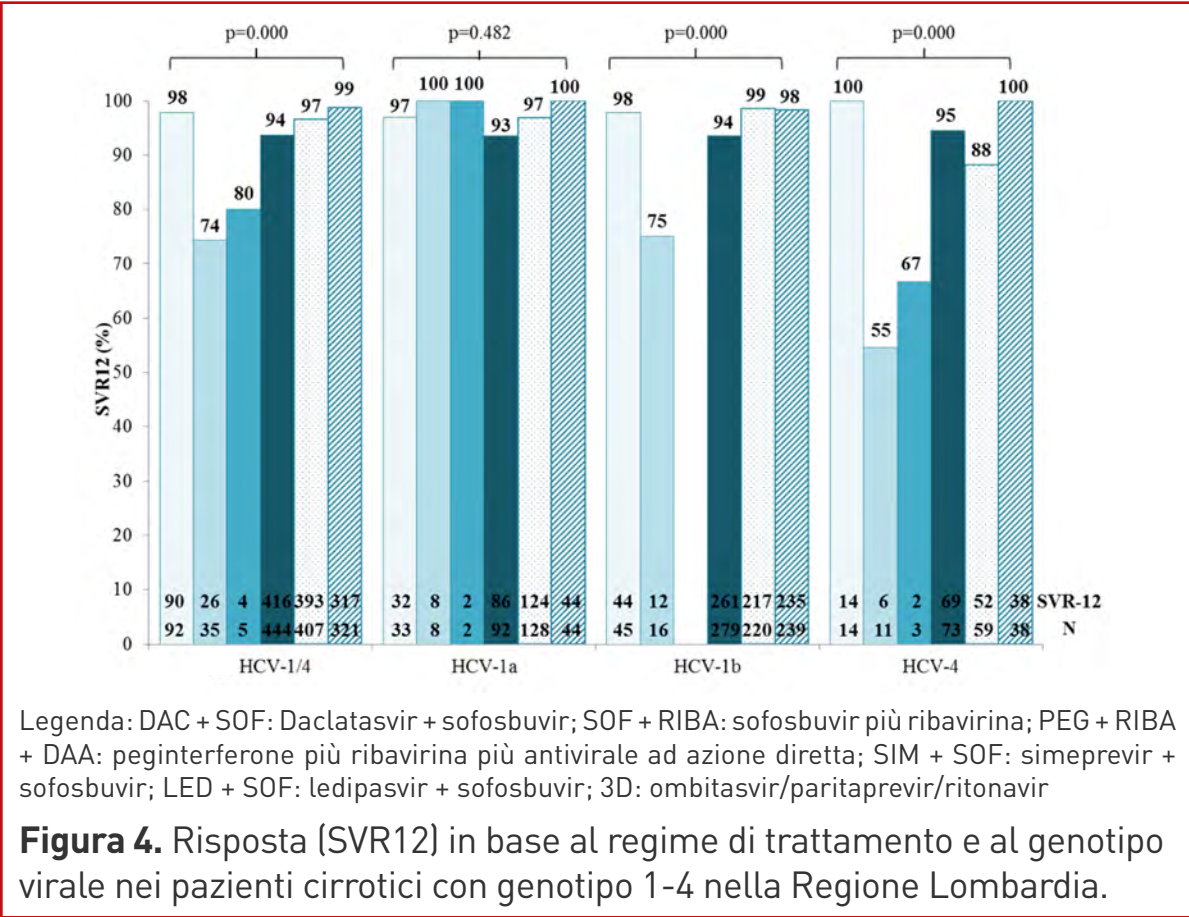
La Regione Lombardia, con il finanziamento di alcune aziende, è riuscita a creare un database, facente capo all'AO Papa Giovanni XXIII di Bergamo, in cui vengono registrati i casi. Degli 11mila pazienti lombardi con epatite C trattati con DAA, sono già registrati in questo database circa 6mila pazienti di cui si hanno dati

disponibili. I primi dati si riferiscono ai pazienti con genotipo 1 e 4, cioè quelli che sono stati maggiormente trattati e per i quali si hanno i dati più interessanti. Su 4252 pazienti con genotipo 1-4, 2155 (il 51%) erano in cirrosi.

Nei pazienti cirrotici, facendo riferimento sempre ai dati della Regione Lombardia, sono state ottenute percentuali di risposta dell'86-89%, vicine, quindi, al 90% osservato negli studi registrati. Si tratta di un ottimo risultato, anche alla luce del fatto che in molti casi, come sottolineato in precedenza, si era cominciata la cura con terapie subottimali.

In questi pazienti, le risposte osservate nei diversi genotipi (1a, 1b e 4) in termini di SVR12 sono state molto elevate per tutti i regimi utilizzati, anche nei pazienti più difficili da trattare (come quelli con genotipo 1a), e senza effetti collaterali rilevanti (figura 4).

Va sottolineato che in Italia sono stati ottenuti risultati migliori rispetto al resto d'Europa grazie alla possibilità di protrarre il trattamento sino a 24 settimane allo stesso costo delle 12 settimane. Sono interessanti anche i risultati relativi ai pazienti con genotipo 1-4 con fibrosi di grado 3, rappresentato in Lombardia da 1516 casi, di cui 1179 hanno ultimato il trattamento e 688 han-



no terminato le 12 settimane post-trattamento, per cui possono essere analizzati. Ricordiamo che un paziente si considera guarito quando, dopo 12 settimane dalla fine del trattamento, non è più possibile rilevare tracce del virus a livello ematico (negatività dell’HCV-RNA). Nei pazienti di questo tipo con genotipo 1a i dati indicano percentuali di risposta virologica sostenuta (SVR) a 12 settimane intorno al 97,3% (**figura 5**).

La stessa analisi è stata fatta per i pazienti coinfectati dall’HIV e anche in questo caso le SVR sono apparse molto elevate. Si è visto, infatti, che i pazienti HIV-positivi hanno risultati altrettanto buoni rispetto a quelli dei pazienti non coinfecti. Poiché nei soggetti coinfecti la malattia epatica progredisce più velocemente, al Tavolo AIFA si è aperta di recente una discussione sulla possibilità di trattare pazienti coinfecti con grado di fibrosi inferiore a rispetto a quelli finora ammessi alla rimborsabilità di questi farmaci.

Dall’analisi dei dati lombardi emerge anche come i nuovi DAA si siano dimostrati sicuri anche nella vita reale, oltre che negli studi registrativi. A dimostrarlo è la percentuale di eventi avversi gravi, che è risultata solo dell’1,5% considerando il totale dei trattamenti con le diverse opzioni terapeutiche disponibili.

Genotipo	N. pazienti	N. SVR (ITT analysis)	%
1 a	160	156	97,5
1b	1446	1309	90,5
2	183	157	85,5
3	124	99	79,8
4	81	73	90,1
Total	1994	1794	90

Tabella 2. Efficacia di regimi con DAA “ottimali” in 1994 pazienti della Regione Sicilia.

I dati della Regione Lombardia sono sostanzialmente confermati anche dall’analisi effettuata sui dati della Sicilia, che si riferiscono a un campione più ristretto, formato da 1994 pazienti seguiti in due centri: Messina e Palermo (**tabella 2**); nella casistica siciliana si sono ottenute percentuali di risposta intorno al 90% e, addirittura, del 97,5% nei pazienti con genotipo 1a. I risultati peggiori si sono ottenuti sul genotipo 2 e 3, perché all’inizio si usavano terapie subottimali.

Nella casistica di Assago, utilizzando le terapie attuali - combinazioni che in un primo tempo non erano approvate da AIFA - si riesce oggi a ottenere per i genotipi 2 e 3 percentuali anche in questo caso superiori al 90%, così come per il genotipo 1a e 1b. Nel genotipo 1a con cirrosi, che è il più difficile da trattare, è stata associata la ribavirina, un farmaco destinato a scomparire nel prossimo futuro a causa della sua tollerabilità non ottimale. Questo farmaco dà, infatti, anemia e altri effetti collaterali, per cui probabilmente non verrà più inserito nei nuovi regimi. Le stesse considerazioni valgono per il genotipo 1b con cirrosi avanzata.

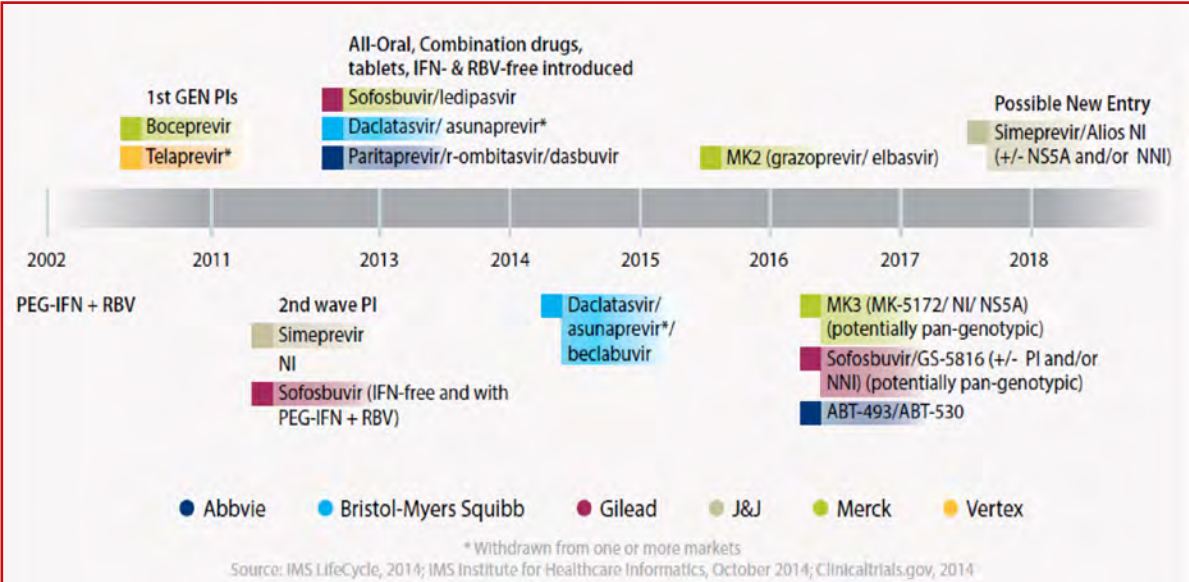


Figura 6. Roadmap HCV.

Roadmap HCV...il futuro e i problemi ancora aperti in Italia per l'accesso ai nuovi DAA

Per quanto riguarda il futuro (figura 6), c'è molta competizione tra le varie aziende impegnate in questo settore, il che rappresenta un fatto positivo perché contribuirà in modo determinante a contenere il prezzo dei DAA. Inoltre, l'obiettivo di tutte le aziende è arrivare a ridurre la durata della terapia a 8 settimane.

Volendo fare un confronto fra i criteri di rimborsabilità dei DAA nei vari Paesi europei, va osservato che il comportamento prescrittivo non è uniforme e ognuno ha i propri. Va, comunque, riconosciuto che l'AIFA ha sottoscritto con le aziende produttrici di DAA un accordo molto valido, perché in nessun'altra nazione europea sono stati trattati 60 mila pazienti. Stati come la Francia

e la Germania, ai quali solitamente guardiamo come modello, ne hanno trattati sicuramente meno, e con risultati inferiori. Tra i problemi ancora irrisolti nel nostro Paese, relativamente all'accesso ai nuovi DAA, vi sono i costi elevati delle terapie, destinati, molto probabilmente, a ridursi nel prossimo futuro, la frammentazione regionale, la scarsa disponibilità dei farmaci in alcune strutture ospedaliere, lunghi tempi di attesa per l'inizio della terapia in alcune Regioni, mancanza di fondi per l'acquisto da parte delle strutture sanitarie.

Recentemente, inoltre, si è riaperto un Tavolo tecnico presso l'AIFA per la revisione dei criteri di rimborsabilità, al fine di ampliare ulteriormente l'accesso alle cure con terapie che si sono dimostrate estremamente efficaci.



- I dati AIFA raccolti fino al novembre 2016 parlano di oltre 60 mila pazienti con HCV trattati in tutta Italia, di cui circa il 60% trattato in cinque Regioni, con la Lombardia al primo posto.
- L'AIFA ha definito sette categorie per la prioritizzazione del trattamento; i criteri più importanti sono l'1, che include pazienti cirrotici, e il 4, che comprende pazienti con fibrosi F3.
- Lombardia, Campania, Lazio e Sicilia sono le Regioni che, ad oggi, hanno trattato la maggior parte dei pazienti; anche il Veneto e l'Emilia Romagna sono state virtuose in tal senso.
- I dati di efficacia osservati in Italia nella vita reale sono sovrapponibili, se non superiori, a quelli ottenuti nei trial clinici registrativi, anche grazie alla possibilità, nel nostro Paese, di prolungare la terapia fino a 24 settimane.
- Nei pazienti con genotipo 2-3, i dati della vita reale, con alcune combinazioni, sono addirittura migliori rispetto a quelli trial degli studi registrativi, per esempio, in Lombardia, si sono registrate SVR del 94-95%.
- I genotipi una volta difficili da trattare, come il 2 e il 3, con l'avvento di nuove combinazioni di DAA sono diventati di più facile gestione.
- Le sfide odierne sono rappresentate dal trattamento di popolazioni difficili, come i pazienti con infezione da HIV, nei quali si possono verificare interazioni farmacologiche, o i pazienti con insufficienza renale. Altra sfida importante è la riduzione della durata del trattamento. In alcuni studi stanno valutando le 8 settimane di trattamento e la possibilità di eliminare la ribavirina dal regime terapeutico, a causa della sua tossicità.

GLI STRUMENTI DI PROGRAMMAZIONE DEL TRATTAMENTO PER L'HCV SECONDO LA PROSPETTIVA DEI SERVIZI SANITARI REGIONALI

Tratto dalla relazione del **Prof. Davide Croce**, Direttore Centro di ricerche in economia e management in sanità e nel sociale, Università Carlo Cattaneo LIUC

Per capire che cosa è successo nel trattamento dell'HCV dall'arrivo dei nuovi trattamenti farmacologici DAA e cosa succederà nel prossimo periodo è necessario partire dai dati di utilizzo: i *real world data* (RWD) sono diventati strumenti indispensabili per la programmazione sanitaria. Nella diapositiva seguente possiamo vedere che cosa è successo in Regione Lombardia nel 2015.



Prof. Davide Croce

Epatite C, risultati di uno studio di budget impact condotto in Lombardia

Impatto sul budget, i costi in Regione Lombardia

Andamento spesa annua pazienti HCV, totale pazienti trattati HCV e suddivisione per residenza del paziente anni 2012 – 2013 – 2014 – 2015

HCV	2012	2013	2014	2015
N° pz. HCV trattati	3.119	2.919	2.380	6.520
Spesa pro capite pz. HCV trattati [€]	454,09 (1) 351,12 (2)	2.823,48 (1) 272,16 (2)	3.389,85 (1) 262,08 (2)	46.483,09 (1) 44.852,84 (2)
Spesa totale pz. HCV trattati [€]	1.416.296	8.241.735	8.067.842	303.069.776

Rilevante, pari al bilancio di un ospedale di medie/grandi dimensioni

Fonte: Regione Lombardia

GUARDA IL VIDEO

La diapositiva riporta la serie storica 2012 - 2015 della spesa per trattamenti farmacologici destinata all'epatite C e si può osservare come la crescita della spesa in Regione Lombardia (prima del *pay back*, cioè il flusso di cassa delle Aziende Ospedaliere autorizzate) sia pari al bilancio di un nosocomio: come se il Servizio Sanitario regionale fosse cresciuto di una nuova azienda ospedaliera, introdotta nel bilancio della Regione nel 2015. È un evento importante dal punto di vista del pagatore, anche se analizzando i dati delle regioni non è stato il più importante fenomeno in Italia perché i circa 10.000 pazienti trattati in Regione Lombardia sono inferiori percentualmente ai pazienti trattati in Campania (cioè rapportati alla popolazione totale residente).

I costi in Regione Lombardia

Andamento spesa pazienti HCV trattati da un unico presidio per principio attivo in Regione Lombardia anni 2012 – 2013 – 2014 – 2015

Principio attivo	2012		2013		2014		2015	
	Spesa totale	Inc. %	Spesa totale	Inc. %	Spesa totale	Inc. %	Spesa totale	Inc. %
Boceprevir	-	-	€ 1.838.367	22%	€ 3.299.762	41%	161.001	0,06%
Ribavirina	€ 1.402.437	100%	€ 948.818	12%	€ 638.971	8%	790.394	0,32%
Telaprevir	-	-	€ 5.454.550	66%	€ 3.680.683	46%	64.897	0,03%
Sofosbuvir	-	-	-	-	€ 339.166	4%	144.459.709	57,83%
Daclatasvir							18.139.029	7,26%
Dasabuvir							1.588.399	0,64%
Ombitasvir- Paritaprevir- Ritonavir							23.057.709	8,45%
Iedipasvir + sofosbuvir							66.079.351	26,45%
Simeprevir							18.498.733	7,41%
Totale complessivo	€ 1.402.437	100%	€ 8.241.735	100%	€ 7.958.582	100%	272.835.103	100,00%

Impatto sul budget, gli ospedali

Totale spesa e numero pazienti HCV trattati da un unico presidio suddivisi per struttura erogante – 2015

Struttura erogante	Spesa totale [€]	N° pz. HCV	Spesa pro capite [€] – media	Spesa pro capite [€] – mediana
962-030905 - OSPEDALI RIUNITI - BERGAMO	30.172.999	542	55.669,74	58.764,16
954-030906 - PRES. OSPEDAL. SPEDALI CIVILI BRESCIA	31.414.070	640	49.084,48	44.850,20
966-030916 - OSPEDALE L. SACCO - MILANO	32.786.365	658	49.827,30	44.877,89
924-030924 - OSPEDALE POLICLINICO S. MATTEO - PAVI	26.528.871	495	53.593,68	54.543,84
925-030925 - FONDAZ. POLICLINICO, MANGIAGALLI, REG. EL	24.769.929	604	41.009,82	40.791,46
967-030913 - OSPEDALE CA GRANDA-NIGUARDA - MILANO	22.389.860	471	47.536,86	44.901,36
970-030914 - OSPEDALE S. PAOLO - MILANO	17.164.764	351	48.902,46	44.933,00
977-030909 - S. GERARDO - MONZA	15.806.566	336	47.043,35	44.886,88
953-030004 - OSPEDALE DI CIRCOLO - BUSTO ARSIZIO	12.661.072	251	50.442,52	44.964,06
973-03028101 - OSPEDALE CIVILE DI LEGNANO	9.140.380	181	50.499,34	44.873,50
960-030903 - OSPEDALE DI CIRCOLO - LECCO	7.817.430	164	47.667,26	45.041,67
959-030902 - OSPEDALE S. ANNA - COMO	5.784.877	129	44.844,01	44.814,36
965-030907 - PRESIDIO OSPEDALIERO C. POMA - MANT	5.728.847	140	40.920,33	40.768,47
980-030042 - OSPEDALE CIVILE - SONDRIO	3.981.296	73	54.538,30	58.416,68
951-03090101 - OSPEDALE DI CIRCOLO E FONDAZIONE MA	3.880.081	76	51.053,70	56.906,92
957-030908 - ISTITUTI OSPITALIERI - CREMONA	3.931.773	88	44.679,24	44.770,32
978-030067 - OSPEDALE	3.602.780	82	43.936,34	34.832,00
958-030209 - OSPEDALE	2.467.240	58	42.538,62	44.808,57
Totale 18 strutture	260.029.200	5.339	48.703,73	44.885,83
Altre strutture (47)	12.805.903	607	21.097,04	400,68
Totale	272.835.103	5.946	45.885,49	44.814,42

Osservando i dettagli di consumo riportati nella seconda diapositiva si vede che il totale della spesa per pazienti presi in carico da una sola struttura ospedaliera è di oltre 272 milioni di Euro contro gli oltre 303 milioni di Euro riportati nella diapositiva 1 perché oltre 600 pazienti sono migrati ad altra struttura erogante, cioè hanno ricevuto trattamenti da due diverse strutture. La diapositiva seguente mostra i dettagli di spesa dei principali ospedali autorizzati lombardi.

Occorre specificare che nell'elenco sono presenti solo strutture pubbliche perché i trattamenti DAA possono essere prescritti dai centri autorizzati, sia pubblici che e privati, ma erogati solo dai centri autorizzati di natura pubblica. Nel caso specifico ad esempio, i 32 milioni di Euro di spesa per farmaci erogati dall'ospedale Sacco di Milano comprendono anche le prescrizioni effettuate dall'ospedale San Raffaele, centro autorizzato di natura privata. Si osserva che tutte le altre strutture ospedaliere eroganti in Regione non presenti nella lista in diapositiva, sono in

numero di 47 e hanno consegnato trattamenti per un valore pari al solo 4,69% del totale, e questo rappresenta uno dei temi principali di programmazione regionale: in 18 strutture si concentra il 95,31% della spesa dell'anno.

Il secondo dato importante per il decisore regionale è che per l'azienda ospedaliera Sacco (oggi Azienda Sociosanitaria Territoriale – ASST - Fatebenefratelli Sacco) gli oltre 32 milioni di Euro di spesa per trattamenti HCV prima del *pay back* rappresentano quasi il 12% del conto economico di esercizio, come il 6% circa per il Papa Giovanni XXIII di Bergamo e per il Policlinico di Milano, e queste sono percentuali rilevanti ed importanti nell'economia dell'anno di un ospedale.

Considerata l'importanza economica del tema per le aziende ospedaliere, Il CREMS ha realizzato, uno studio di analisi di *Budget impact*, attraverso logiche dei *real world data*, utilizzando i dati regionali sulle terapie disponibili fino ad aprile del 2016. I dati di costo per trattamento sono stati ricavati dalle determine

Analisi retrospettiva – pre Aprile 2016 Pay back VS Sconti

Stima su un campione di 5.000 pazienti	Pazienti trattati	Costo totale	Costo pro capite
Pazienti trattati con OBV/PTV/r/DSV - SSR	915	€ 20.375.611	
Pazienti trattati con OBV/PTV/r - SSR	140	€ 2.868.173	
Totale trattamenti con farmaci Abbvie - SSR	1.055	€ 23.243.785	€ 22.032
Pazienti trattati con SOF + PegIFN- α + RBV - SSR	40	€ 1.480.000	
Pazienti trattati con SOF + RBV - SSR	810	€ 29.970.000	
Pazienti trattati con SOF + SIM - SSR	765	€ 42.075.000	
Pazienti trattati con SOF + DCV - SSR	760	€ 41.040.000	
Pazienti trattati con SOF + LDV - SSR	1.550	€ 63.722.222	
Totale trattamenti Gilead - SSR	3.925	€ 178.287.222	€ 45.423
Pay-back totale trattamenti Gilead – SSR		€ 72.951.401	€ 18.586
Risultato trattamenti con farmaci Gilead - SSR		€ 105.335.821	€ 26.837

Analisi prospettica – post Aprile 2016

Analisi di costo per SVR nella situazione post aprile 2016

Base dati sulle terapie utilizzate: dati regionali (Regione Lombardia)

Dati di efficacia (SVR a 12 settimane) da letteratura

Dati di costo: costo terapie da determine AIFA e sconti previsti dagli accordi negoziali

	Costo
Risultato pro capite	16.393
Costo per paziente in SVR	17.360
Costo per paziente in SVR - OBV/PTV/r/DSV	12.604
Costo per paziente in SVR - OBV/PTV/r	12.120

Aifa e dagli sconti previsti dagli eventuali accordi negoziali. Il dato di costo effettivo viene evidenziato nella diapositiva seguente per l'analisi retrospettiva pre Aprile 2016.

Quest'analisi retrospettiva di confronto pre-Aprile 2016 degli accordi negoziali *payback* verso sconto mostra quanto pochi allora avevano considerato, cioè che il costo pro-capite dei trattamenti AbbVie erano inferiori agli altri trattamenti per circa 4.000 Euro. Successivamente, il meccanismo di sconto progressivo nell'accordo prezzo volume ha modificato questo rapporto iniziale, che risulta oggi differente.

La dispositiva seguente mostra il risultato di costo collegato all'*outcome* (SVR) del trattamento farmacologico.

E mostra come anche l'SVR per i trattamenti AbbVie abbia un ottimo rapporto di costo.

L'impatto sul budget degli ospedali lombardi sarebbe potuto essere inferiore. Ad esempio per l'ospedale Sacco di Milano sa-

rebbe potuto essere minore di circa 5 milioni di Euro (dati pre aprile 2016).

Un'altra problematica già segnalata è quella dell'eccessiva numerosità dei centri prescrittori rispetto all'attività di erogazione dei trattamenti farmacologici per l'epatite C effettivamente realizzata. Già segnalato dai precedenti relatori, una prima selezione dei centri prescrittori in regione Lombardia ne aveva individuati circa 20, successivamente c'è stata la classica reazione da organizzazione professionale con la richiesta a toni vibranti di rientrare nella lista, e la logica di servizio della Regione Lombardia (che ha sempre avuto reti diffuse) ha prevalso, allargando il numero dei centri anche per la necessità di garantire copertura a tutti i territori. Dalle analisi effettuate è emerso che alcuni centri prescrittori in realtà hanno erogato pochi trattamenti e quindi risulterebbe possibile dare maggiore efficienza alla rete. Valutando il dato dal punto di vista del paziente, ci si potrebbe interrogare anche sul *know how* della struttura con poca esperienza, risultando preferibile trasferirsi nei centri maggiori, garanti di esperienza clinica

più consolidata. Si osservi che i centri che hanno trattato numeri maggiori di pazienti rischiano paradossalmente di non avere più pazienti eleggibili al trattamento secondo i criteri AIFA, pazienti che sono invece rimasti in cura nei centri minori, con conseguente rischio iniquità di trattamento, risultando diversa la probabilità di essere curato a seconda del centro cui è preso in carico).

Dagli esempi riportati si può comprendere come gli studi di *real world data* (RWD) abbiano il pregio di rappresentare la realtà in maniera puntuale rispetto agli RCT, senza evidentemente poterli sostituire. La trasparenza dei dati è quindi un importante miglioramento del Servizio Sanitario: per l'efficienza dell'assistenza, per il paziente e la sua libertà di scelta, per il confronto (*benchmarking*) tra strutture sanitarie. Senza RWD la gestione e la scelta sono basate sulla percezione e sull'abilità oratoria degli specialisti clinici.

L'impatto sul budget è stato pesante per il Servizio Sanitario, che ha fatto sforzi non indifferenti di contenimento di risorse su altre attività. Passato il 2015 e gli impegni finanziari realizzati possiamo dire che oggi l'impatto del trattamento farmacologico dell'epatite C è ad assorbimento di risorse finanziarie decrescente (a parità di condizioni di pazienti trattati), mentre se saranno modificati i criteri di eleggibilità al trattamento sul grado di fibrosi la questione si presenterebbe in maniera diversa. Ovviamente esiste anche un problema di competizione tra azioni, e quindi di scelta di priorità tra le diverse azioni di trattamento immunoncologico, di epatite C, di nuove disponibilità farmacologiche nell'area terapeutica respiratoria, ecc..

Considerate le importanti ricadute a livello economico e sociale di queste scelte, il 2017 probabilmente sarà un anno di svolta su questi temi.



- In Lombardia, la spesa del 2015 per i farmaci antiepatite C ha generato una spesa di circa €300 milioni, paragonabile a quella di un grande ospedale.
- Le strutture ospedaliere della Lombardia autorizzate alla distribuzione dei farmaci antiepatite inizialmente 20 sono poi diventati 47.
- Il numero di centri prescrittori della Lombardia risulta sovradimensionato anche perché in 18 di essi si concentra il 95% della spesa.
- Uno studio di budget impact del CREMS ha analizzato la spesa con i vari regimi anti epatite C evidenziando un costo inferiore di €4k con i regimi di AbbVie (dati riferiti ad aprile 2016). Successivamente, il meccanismo di sconto progressivo nell'accordo prezzo volume ha modificato questo rapporto iniziale, che risulta oggi differente.

PHARMASTAR

www.pharmastar.it

Registrazione al Tribunale di Milano

n° 516 del 6 settembre 2007

EDITORE

MedicalStar

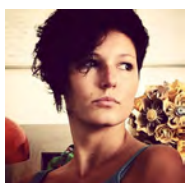
Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano

info@medicalstar.it - www.medicalstar.it



DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano



PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan

www.franbe.it

AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

HANNO COLLABORATO ALLO SPECIALE SIFO



Elisa Spelta



Alessandra Terzaghi



Emilia Vaccaro

SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT