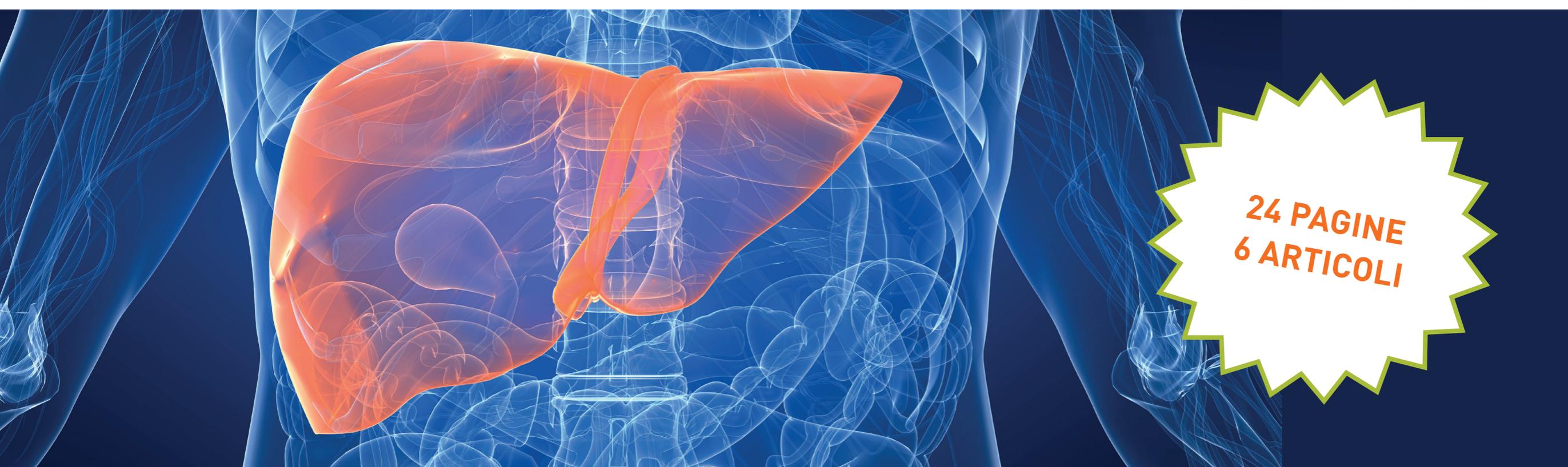


Economia e farmaci in epatologia

# Stato dell'arte in Italia e proposte concrete di implementazione del piano di eradicazione dell'infezione da HCV: urgenza clinica e sostenibilità economica

PDF INTERATTIVO



**24 PAGINE  
6 ARTICOLI**

# Il piano di eradicazione europeo e la situazione italiana

**Antonio Gasbarrini** Professore Ordinario di Gastroenterologia, Facoltà di Medicina, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma

## 1) Lotta all'HCV a livello globale

La lotta all'HCV è una priorità a livello globale. Ne è prova il fatto che l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha pubblicato il documento "GLOBAL HEALTH SECTOR STRATEGY ON VIRAL HEPATITIS 2016-2021 TOWARDS ENDING VIRAL HEPATITIS (WHO)", che pone come obiettivo l'eradicazione della minaccia del virus dell'epatite entro il 2030 (1).

La strategia contenuta all'interno del documento rilasciato dall'OMS nel mese di maggio del 2016 pone come visione l'era-

dicazione dell'epatite virale in termini di problematica di salute pubblica, con l'obiettivo di ridurre, entro il 2030, del 90% le nuove infezioni e del 65% i decessi dovuti all'epatite virale.

I Paesi possono contribuire all'eliminazione dell'epatite agendo con sufficiente determinazione per raggiungere una lista di obiettivi ambiziosi per il 2020 e il 2030 (**Tabella 1**).

I Paesi sono chiamati a sviluppare, non appena possibile, degli obiettivi ambiziosi a livello nazionale, prendendo in considerazione il contesto del Paese, e quindi includendo nella valutazione la natura e le dinamiche dell'epidemiologia nazionale, le popolazioni affette, la struttura e la capacità del sistema sanitario e comunitario e le risorse che possono essere mobilitate. Gli

Area Target	Baseline 2015	Obiettivi 2020	Obiettivi 2030
<i>Obiettivi d'impatto</i>			
<b>Incidenza: nuovi casi di infezione virale cronica da epatite C</b>	Riduzione dell'80% delle infezioni da epatite C	Riduzione del 30%	Riduzione del 90%
<b>Mortalità: decessi causati dall'epatite C</b>	Riduzione del 65% dei decessi causati da epatite C	Riduzione del 10%	Riduzione del 65%
<i>Obiettivi di copertura del servizio</i>			
<b>Diagnosi</b>	Sono diagnosticate <5% delle infezioni di epatite cronica	30%	90%
<b>Trattamento</b>	<1% ricevono un trattamento adeguato	3 milioni di persone trattate in modo adeguato per eradicare il virus dell'HCV	L'80% delle persone idonee al trattamento trattate in modo adeguato per eradicare il virus dell'HCV

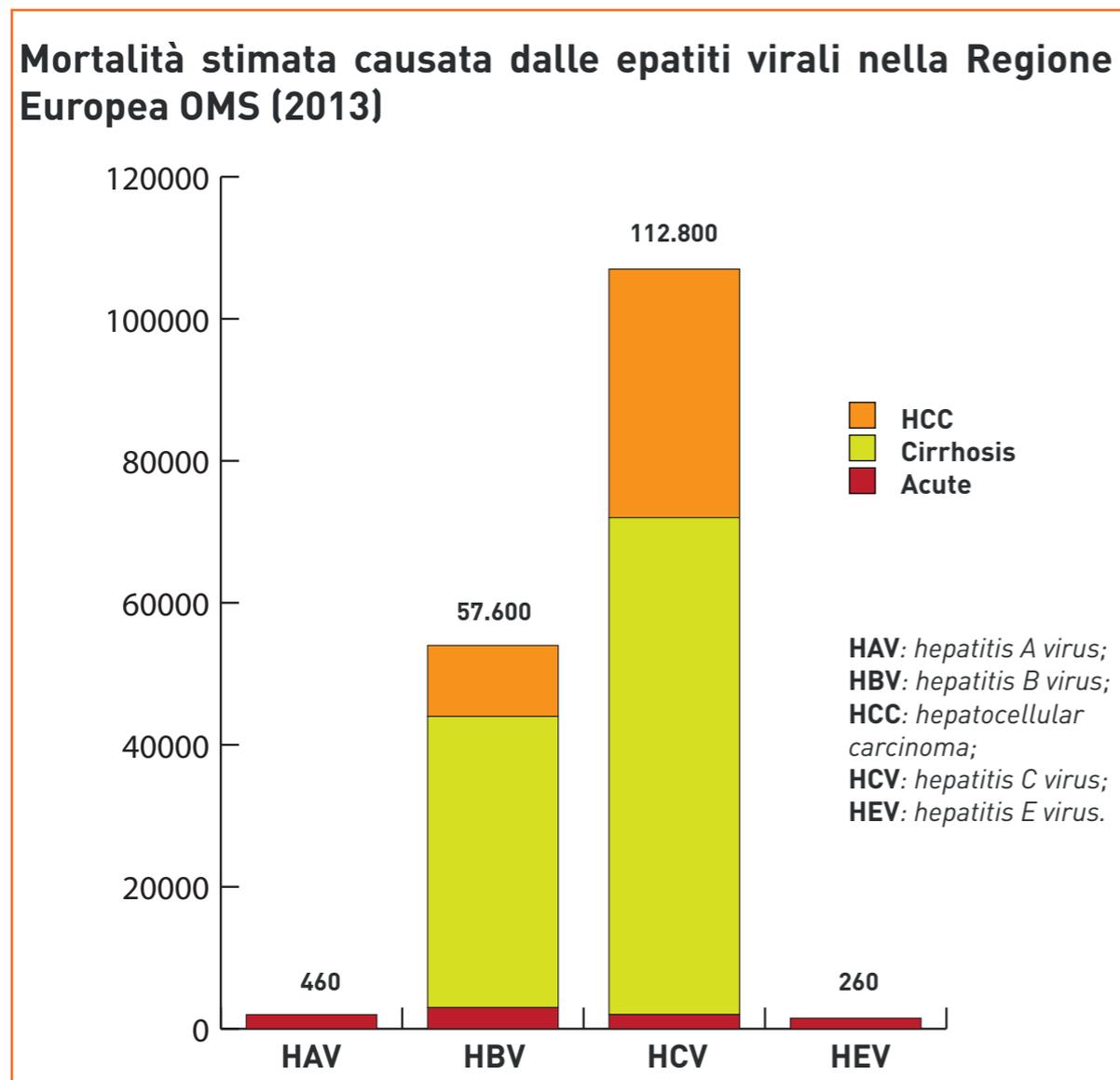
**Tabella 1.** Obiettivi 2020 e 2030.

World Health Organization. (2016). Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis. World Health Organization. <http://www.who.int/iris/handle/10665/246177>

obiettivi devono essere sostenibili e sviluppati in base alla realtà e ai dati del Paese e devono essere monitorati attraverso un set di standard e indicatori misurabili.

## 2) Lotta all'HCV a livello europeo

In seguito alla pubblicazione del documento sopra descritto, nel 2017 l'ufficio regionale per l'Europa dell'OMS ha rilasciato un piano d'azione per il settore sanitario per l'eradicazione delle epatiti in Europa (2) denominato "Action plan for the health sector re-



**Figura 1.** Naghavi M, Wang H, Lozano R, Davis A, Liang X, Zhou M et al. Global, regional and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;385:117–19. doi:10.1016/S0140-6736(14)61682-2.

sponse to viral hepatitis in the WHO European Region". Il documento è suddiviso in 5 temi strategici: informazione sul tema per un'azione mirata, interventi d'impatto, garanzia dell'equità di accesso, finanziamenti per garantire la sostenibilità e innovazione per garantire l'accelerazione dell'eradicazione del virus.

Il documento fornisce inoltre un quadro dell'epidemiologia europea e l'onere che porta con sé l'epatite virale. Nel 2013, i decessi stimati causati dal virus dell'epatite C sono stati 112.800 (se si considerano anche i decessi da HBV, il totale ammonta approssimativamente al 2% dei decessi totali) (Figura 1) (3).

L'epidemiologia dell'epatite C in Europa varia in modo sostanziale, passando da una prevalenza molto bassa (< 0,5%) in alcuni Paesi dell'Europa del nord, ovest e centrale, ad una prevalenza alta (> 5%) in alcuni paesi dell'Europa del sud e dell'est. Il carico di epatite C cronica è sproporzionatamente elevato tra persone che si iniettano droghe (PWID) e uomini che fanno sesso con uomini (MSM) nelle popolazioni infette da HIV. Infatti, l'uso di droghe iniettabili rappresenta l'80% delle nuove infezioni da HCV.

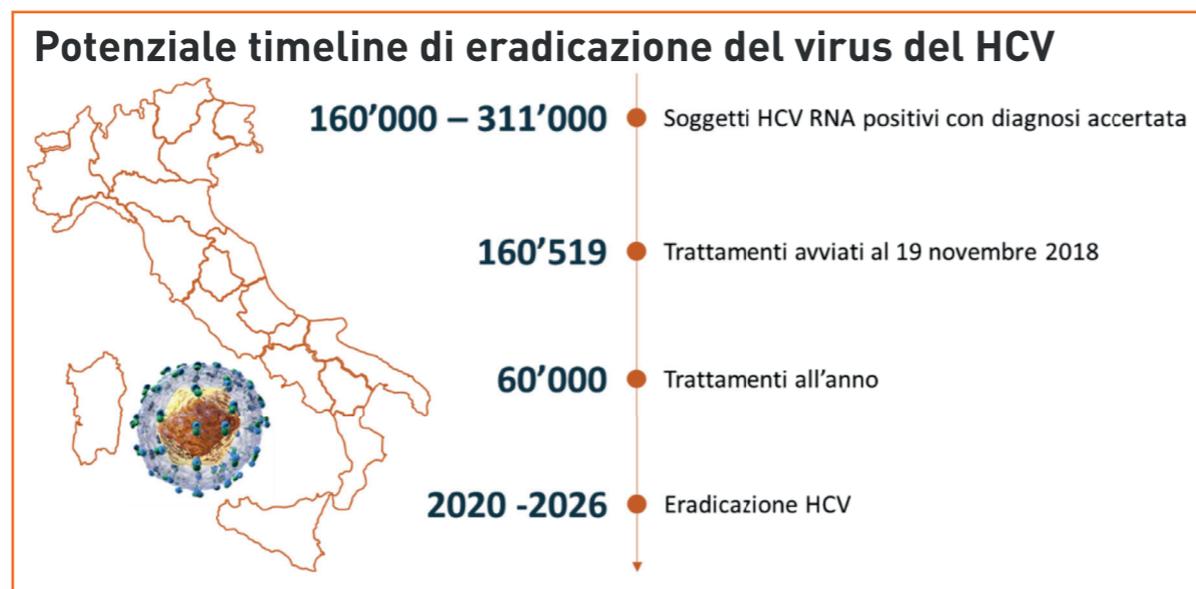
Gli obiettivi del piano europeo per il 2018 includono la redazione di un **piano nazionale**, con obiettivi chiari, o un piano di risposta all'epatite virale da integrare in una più ampia strategia o piano di azione sanitario.

## 3) La situazione italiana

L'Italia è stata una delle Nazioni che ha reagito con maggiore impatto all'emergenza HCV: in seguito alla pubblicazione della risoluzione dell'OMS, infatti, il 27 ottobre 2015 è stato pubblicato il Piano Nazionale per le Epatiti Virali (PNEV) con l'obiettivo di mettere le basi per un accesso omogeneo alle cure, equità e appropriatezza di cura e accesso graduale ai trattamenti antivirali, nel rispetto della sostenibilità del SSN (4). Un aggiornamento del PNEV è attualmente in revisione.

Il PNEV è suddiviso in 5 linee di indirizzo, ciascuna suddivisa in obiettivi:

- 1) Linea di indirizzo 1: Epidemiologia
- 2) Linea di indirizzo 2: Prevenzione
- 3) Linea di indirizzo 3: Sensibilizzazione, Informazione, Formazione



**Figura 2.** *Giannini GE, How the interplay among scientific societies, medicines agency, and patients associations favoured drug price negotiation and allowed universal treatment of HCV: the Italian experience. World Hepatitis Summit 2017*

4) Linea di indirizzo 4: Cura, Trattamento e Accesso

5) Linea di indirizzo 5: Impatto Sociale

La tempestività di azione a livello nazionale, insieme alla partnership creatasi tra Società Scientifiche, Associazioni Pazienti e AIFA, che ha consentito di ampliare i criteri di eleggibilità al trattamento, ha fatto sì che ad oggi siano stati avviati 160.519 trattamenti (5).

Secondo l'aggiornamento 2018 "Epatite C: stima del numero di pazienti con diagnosi nota e non nota residenti in Italia" (6), al 1° gennaio 2018, la stima del numero di pazienti con diagnosi nota in attesa di essere curati era di circa 240mila (variazione massima tra 192mila e 311mila pazienti), mentre al 1° gennaio 2019 la stima del numero di pazienti con diagnosi nota in attesa di essere curati si prevede sia di circa 160mila (variazione massima tra 159.133 - 170.133 pazienti).

Tuttavia, a causa di una mancata allocazione di risorse per l'implementazione del PNEV a livello nazionale, le Regioni si sono

Esempi di delibere regionali pubblicate recentemente sul tema del HCV			
Regione	Delibera	Ente	Data pubblicazione
Veneto	Avvio nella Regione del Veneto di un programma di eliminazione dell'epatite C (HCV). Istituzione Cabina di regia.	Giunta regionale	19 giugno 2018
Emilia Romagna	Antivirali diretti nella terapia dell'epatite C cronica	Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare	Maggio 2018
Toscana	Progetto per la realizzazione di un programma per il controllo dell'epatite cronica C in Toscana	Giunta regionale	9 aprile 2018
Campania	Decreto 65 "Piano Eradicazione HCV"	Regione Campania	13 dicembre 2017
Lazio	Utilizzo dei farmaci antivirali ad azione diretta nella terapia dell'epatite C cronica.	Regione Lazio: Salute e Politiche Sociali	19 giugno 2017

**Tabella 2.**

trovate a dover agire ognuna per conto proprio, sottolineando l'importanza della pubblicazione di un aggiornamento del PNEV, per rendere omogeneo l'intervento a livello nazionale e non solo regionale. Nella **Tabella 2** sono riportate le delibere più recenti, regione per regione.

## Conclusioni

Le priorità a livello nazionale si possono riassumere in due punti essenziali:

- 1) occorre tornare a rendere operativo il PNEV. Nonostante sia un'opera in corso, a cui gli esperti del settore stanno attivamente lavorando, è prioritario pubblicare quanto prima un aggiornamento e implementare i contenuti a livello nazionale e regionale;
- 2) occorre consolidare il fondo per i farmaci innovativi, continuando in questo modo a garantire le risorse necessarie per un accesso **equo** e **sostenibile** alle cure.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) World Health Organization. (2016). *Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis*. World Health Organization. <http://www.who.int/iris/handle/10665/246177>
- 2) World Health Organization – Regional Office for Europe (2017). *Action plan for the health sector response to viral hepatitis in the WHO European Region*. [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0008/357236/Hepatitis-9789289052870-eng.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/357236/Hepatitis-9789289052870-eng.pdf?ua=1)
- 3) Naghavi M, Wang H, Lozano R, Davis A, Liang X, Zhou M et al. *Global, regional and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. *Lancet* 2015;385:117-19. doi:10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
- 4) Giannini GE, *How the interplay among scientific societies, medicines agency, and patients associations favoured drug price negotiation and allowed universal treatment of HCV: the Italian experience*. *World Hepatitis Summit 2017*
- 5) AIFA. *Aggiornamento dati Registri AIFA DAAs – Epatite C cronica*. 19 Novembre 2018. Ufficio Registri di Monitoraggio. [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Aggiornamento\\_dati\\_Registri\\_AIFA\\_DAAs\\_19.11.2018.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Aggiornamento_dati_Registri_AIFA_DAAs_19.11.2018.pdf)
- 6) *Epatite C: stima del numero di pazienti con diagnosi nota e non nota residenti in Italia (EpaC Onlus, aggiornamento 2018)*



# Epidemiologia ed emersione del sommerso

**Roberto Bruni, Anna Rita Ciccaglione, Giovanni Rezza**  
*Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità*

## Il contesto mondiale

L'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) rappresenta un grave problema di salute pubblica. Circa 115 milioni di persone (range: 92-149) in tutto il mondo presentano anticorpi anti-HCV e 80 milioni (range: 64-103) hanno un'infezione cronica da HCV (HCV RNA positivi), una parte significativa dei quali sviluppa cirrosi o cancro del fegato (1). Stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) indicano che ogni anno le morti dovute a queste complicazioni siano circa 400.000 (2).

Un aspetto importante dell'epidemia è rappresentato dal cosiddetto "sommerso": una quota elevata di infezioni da HCV (70-80%) è infatti totalmente asintomatica e per questo motivo l'epidemia viene definita "silente". È importante sottolineare che anche le persone con infezione asintomatica possono trasmettere il virus e sviluppare cirrosi e cancro del fegato. La stima del "sommerso", proprio a causa della natura asintomatica dell'infezione, può essere effettuata soltanto mediante studi epidemiologici.

In risposta all'epidemia mondiale, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha elaborato nel 2016 una strategia globale di eliminazione delle epatiti virali che mira ad una riduzione drastica dei nuovi casi entro il 2030 (3). Tale obiettivo appare attualmente raggiungibile grazie alla disponibilità dei nuovi farmaci, caratterizzati da altissima efficacia (> 99%). La strategia dell'OMS si basa su due importanti azioni: promuovere le conoscenze sull'epidemiologia dell'infezione e facilitare la diagnosi e l'accesso alle cure (3).

## L'infezione da HCV in Italia

In Italia non è attualmente disponibile uno studio di prevalenza dell'infezione da HCV rappresentativo dell'intera popolazione generale nazionale.

Gli studi riportati in letteratura, sin dai primi anni '90, sono stati eseguiti su campioni di popolazione limitati ed il campionamento è stato effettuato per lo più localmente, in piccoli centri, ed in poche Regioni, prevalentemente nel Sud Italia. I valori di prevalenza medi riportati variano tra 8-16% degli anni '90 (4-7) e 2,6-6,5% degli studi successivi (8-11). Le limitazioni di questi studi ed il periodo in cui sono stati realizzati rendono impossibile utilizzare tali valori di prevalenza per effettuare stime attuali.

Nel 2018 sono stati pubblicati i dati di uno studio che, seppur non rappresentativi della popolazione nazionale, sono più recenti. L'indagine è stata effettuata nel 2015 in cinque aree metropolitane, una al Nord, una al Centro e tre al Sud. Lo studio è basato su un campionamento di discreta ampiezza (quasi 5.000 persone arruolate) e riporta nelle diverse aree valori medi tra 1,6% e 2,6%, con picchi tra 3,2% e 8,6% nella fascia d'età >70 anni (12). La maggior prevalenza d'infezione in persone con età più avanzata è un dato solido e confermato da tutti gli studi, anche quelli del passato; proprio in tali classi di età è ben evidente un gradiente Nord-Sud di prevalenza.

In definitiva, i dati di prevalenza disponibili per il nostro Paese non consentono di definire con certezza la reale diffusione dell'infezione da HCV: consentono solo di evidenziare l'esistenza (a) di un gradiente crescente di prevalenza d'infezione da Nord a Sud e (b) di valori di prevalenza maggiori nelle fasce d'età più avanzate (superiori a 65-70 anni).

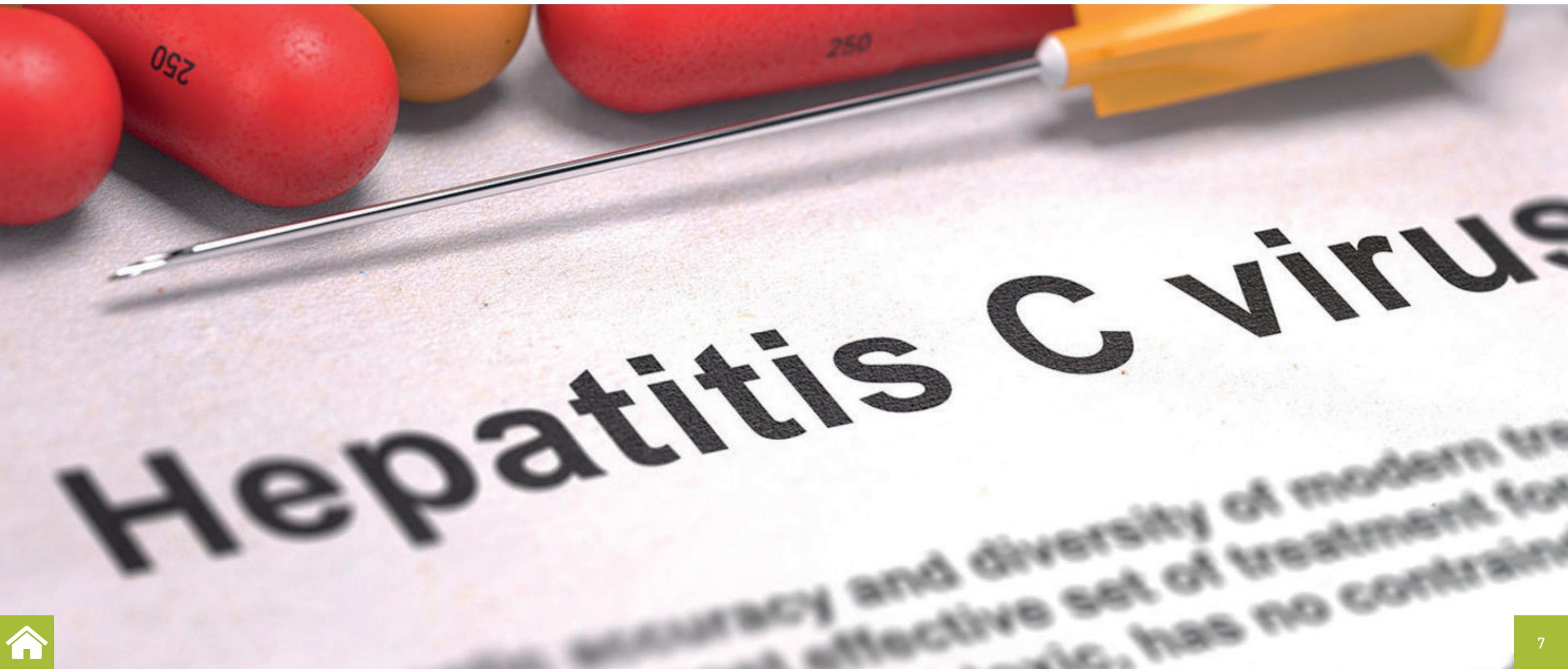
## Pazienti con diagnosi nota e stima del sommerso

Sebbene esista un registro dell'AlFA aggiornato che riporta il numero totale, cumulativo, di "trattamenti avviati" per la cura dell'epatite cronica C con i nuovi farmaci DAAs (Direct Acting Antivirals) (160.519 trattamenti avviati al 19-11-2018 (13), dei quali circa 60.000 nell'ultimo anno), stime ufficiali del numero totale di pazienti ancora da trattare non sono disponibili. L'incertezza è in gran parte determinata dalla complessità organizzativa e dalla variabilità nella raccolta dei dati osservate nelle diverse realtà del territorio nazionale.

Un'indagine conoscitiva dell'associazione pazienti EpaC Onlus stima che il numero di pazienti con diagnosi nota ancora da avviare al trattamento sia di circa 160.000 al 1 gennaio 2019 (14). Tale valore presenta tuttavia un certo grado di approssimazio-

ne causato dall'incertezza dei dati e delle fonti informative e da una serie di assunzioni nell'elaborazione, come anche affermato dagli stessi autori. EpaC afferma inoltre l'esistenza di criticità che riguardano sia il numero di centri prescrittori sul territorio (che andrebbe incrementato per raggiungere l'obiettivo di curare 80.000 pazienti l'anno), sia una variabilità di prestazioni dei singoli centri. Tali criticità tendono infatti ad ostacolare l'accesso universale ai farmaci e a rallentare l'effettiva presa in carico del paziente.

Sebbene il numero di pazienti trattati annualmente sia andato incontro a progressivo miglioramento, la risoluzione delle criticità nel territorio rappresenta un obiettivo ineludibile per garantire l'accesso universale alle cure dei pazienti con diagnosi nota in tempi brevi.



Per quanto attiene invece al tema delle infezioni asintomatiche, che riguarda le persone inconsapevoli del loro stato infettivo e che costituiscono il cosiddetto “sommerso” dell’epatite C, la situazione è ancor meno definita. È importante ricordare che oltre il 70% delle infezioni totali è asintomatica e rappresenta la parte sommersa dell’iceberg. Una quota di queste persone possono comunque trasmettere l’infezione e andare incontro a cirrosi e cancro del fegato: identificarle e trattarle è quindi fondamentale sia nel rispetto del diritto alla salute di ciascun individuo, sia nell’ottica del raggiungimento dell’obiettivo OMS di eliminazione dell’infezione entro il 2030.

Campagne di screening su larga scala, rivolte a gran parte della popolazione generale ed a persone con comportamenti ad alto rischio d’infezione, rappresentano uno strumento per l’identificazione del sommerso, ma le ingenti risorse necessarie rendono questo approccio difficilmente attuabile in questo momento in Italia.

Per quanto riguarda la popolazione generale, una possibile strategia alternativa prevede l’iniziale identificazione delle fasce di popolazione con maggior prevalenza d’infezione, attraverso uno studio epidemiologico nazionale e la successiva organizzazione di campagne di screening mirate proprio a quelle fasce. A tal proposito risulta importante definire la prevalenza d’infezione nelle singole Regioni, in maniera da permettere una programmazione accurata delle risorse regionali, che rispecchi la particolare situazione territoriale. Tale strategia appare maggiormente sostenibile e, di conseguenza, realizzabile nel nostro Paese.

## Bibliografia

1. Gower E, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014 Nov;61(1 Suppl):S45-57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027.
2. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
3. Strategia OMS: WHO Global health sector strategy on Viral hepatitis, 2016–2021. Towards ending viral hepatitis. Link: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1>
4. Stroffolini T, et al. High prevalence of hepatitis C virus infection in a small central Italian town: lack of evidence of parenteral exposure. *Ital J Gastroenterol.* 1995;27:235-8.
5. Stroffolini T, et al. A population based survey of hepatitis B virus infection in a southern Italian town. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1997;29:415-8.
6. Maio G, et al. Hepatitis C virus infection and alanine transaminase levels in the general population: a survey in a southern Italian town. *J Hepatol.* 2000 Jul;33(1):116-20.
7. Di Stefano R, et al. Endemic hepatitis C virus infection in a Sicilian town: further evidence for iatrogenic transmission. *J Med Virol.* 2002 Jul;67(3):339-44.
8. Pendino GM, et al. Prevalence and etiology of altered liver tests: a population-based survey in a Mediterranean town. *Hepatology.* 2005;41:1151-9.
9. Fabris P, et al. Changing epidemiology of HCV and HBV infections in Northern Italy: a survey in the general population. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:527-32.
10. Cozzolongo R, et al. Epidemiology of HCV infection in the general population: a survey in a southern Italian town. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2740-6.
11. Guadagnino V, et al. Hepatitis C virus infection in an endemic area of Southern Italy 14 years later: evidence for a vanishing infection. *Dig Liver Dis.* 2013;45:403-7.
12. Andriulli A, et al. Declining prevalence and increasing awareness of HCV infection in Italy: A population-based survey in five metropolitan areas. *Eur J Intern Med.* 2018 Jul;53:79-84. doi: 10.1016/j.ejim.2018.02.015.
13. [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Aggiornamento\\_dati\\_Registri\\_AIFA\\_DAAAs\\_19.11.2018.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Aggiornamento_dati_Registri_AIFA_DAAAs_19.11.2018.pdf)
14. <https://www.epac.it/notizie/ultime-notizie/epatite-c-nuova-stima-sui-pazienti-ancora-da-curare-con-diagnosi-nota-e-non-nota-potrebbero-essere-dai-270-ai-330-000>

# Gli strumenti clinici per l'eliminazione dell'HCV

**Fabio Cartabellotta** *Responsabile Unità di cura per le malattie croniche di fegato da Virus C, Ospedale Buccheri La Ferla Fatebenefratelli, Palermo*

L'approccio all'infezione da HCV è radicalmente cambiato negli ultimi tre anni in seguito all'introduzione nella pratica clinica dei nuovi DAA (Antivirali ad Azione Diretta).

I DAA attualmente approvati ed utilizzati in Italia rientrano in due sottocategorie:

- i regimi a base di sofosbuvir che includono la combinazione di un inibitore della polimerasi NS5B (SOF) più un inibitore di NS5A velpatasvir (VEL) e la combinazione dei due con l'aggiunta di un inibitore della proteasi, voxilaprevir (VOX), approvato soltanto per i pazienti con fallimento ad altre terapie;
- i regimi senza SOF che includono un inibitore della proteasi, grazoprevir (GZR), più un inibitore di NS5A, elbasvir (EBR), e la combinazione di un inibitore della proteasi, glecaprevir (GLE), ed un inibitore della NS5A, pibrentasvir (PIB).

I regimi a base di SOF e la combinazione GLE/PIB hanno un'attività su tutti i 6 genotipi di HCV (pangenotipici), mentre GZR/EBR è attivo sui genotipi 1 e 4. SOF/VEL/VOX e GLE/PIB sono impiegati senza ribavirina (RBV); la combinazione SOF/VEL necessita di RBV nel paziente con cirrosi scompensata e può essere impiegata con RBV nel paziente cirrotico con genotipo 3. È inoltre richiesta l'aggiunta di RBV nei pazienti con genotipo 1 e 4 con un'alta carica virale (HCV-RNA > 800.000 UI/ml) trattati con GZR/EBR (1) (vedi **Figura 1**).

Ad oggi, se possibile, è preferibile scegliere regimi terapeutici senza RBV visti gli effetti collaterali del farmaco.

La maggior parte dei regimi terapeutici oggi disponibili consentono di trattare la quasi totalità dei pazienti in un tempo variabile tra le 8 e le 12 settimane; la terapia di 16 settimane è riservata a situazioni particolari di malattia avanzata ed a peculiari genotipi.

Genotipo	Regimi Pangenotipici			Regimi Genotipo-specifici
	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX*	GZR/EBR
Genotipo 1a	SI	SI	SI	SI
Genotipo 1b	SI	SI	SI	SI
Genotipo 2	SI	SI	SI	NO
Genotipo 3	SI	SI	SI	NO
Genotipo 4	SI	SI	SI	SI
Genotipo 5	SI	SI	SI	NO
Genotipo 6	SI	SI	SI	NO

\*solo nei pazienti con precedenti fallimenti terapeutici

Schema modificato da Linee Guida EASL ed AISF

**Figura 1.** Regimi approvati ed utilizzati in Italia nel 2018

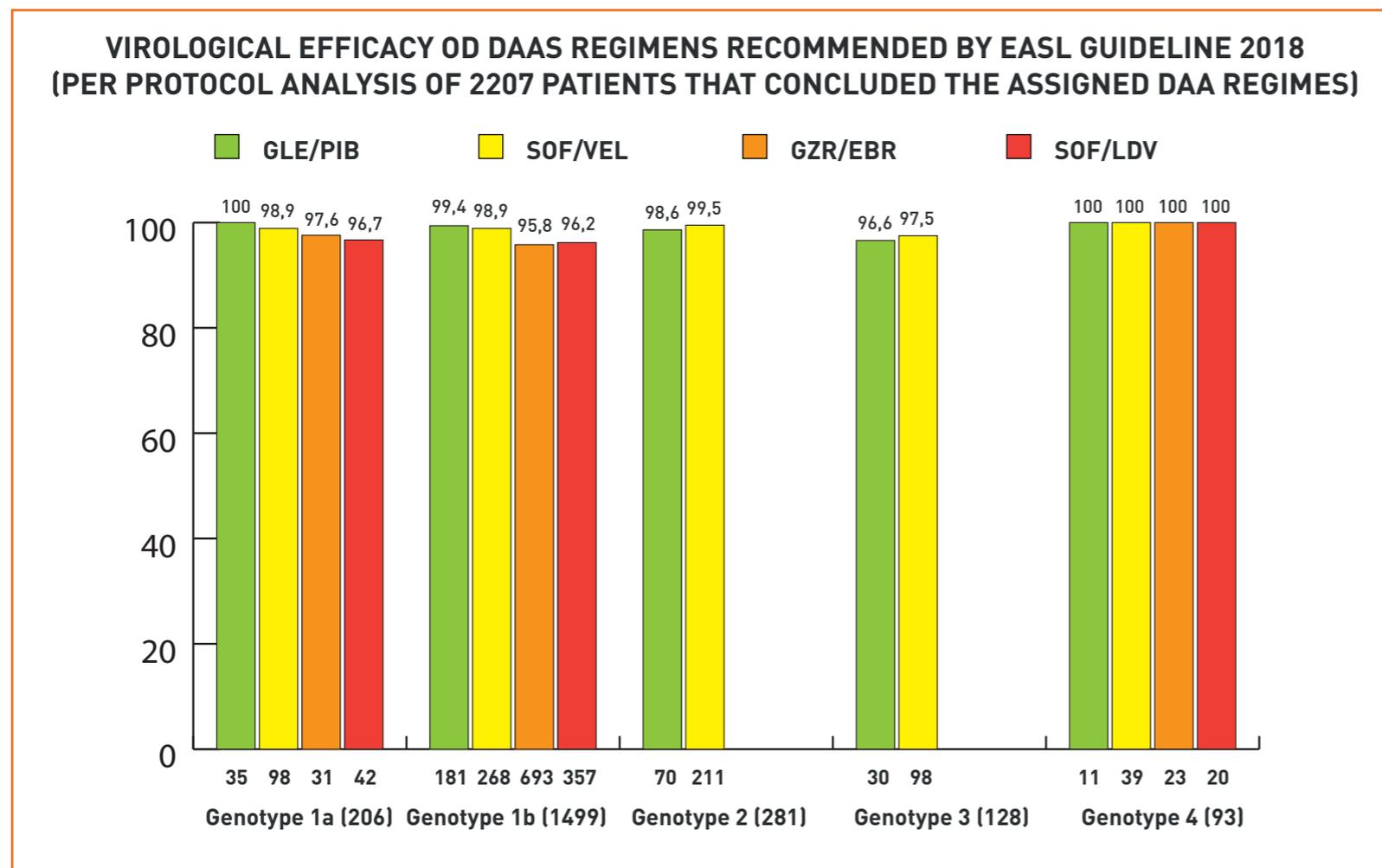
Tutti i DAA possono essere somministrati in assoluta sicurezza in tutti i pazienti con epatite cronica ed in quelli con cirrosi epatica compensata, classe A di Child-Pugh (CP); devono essere somministrati con attenzione nei pazienti con cirrosi epatica in classe B di CP, mentre è inibito il loro utilizzo in quelli in classe C se non all'interno di studi clinici randomizzati.

È da segnalare a tal proposito che gli inibitori della NS5A e della NS5B mantengono per farmacocinetica la concentrazione invariata nei pazienti in classe B e C di CP; è quindi da considerare sicuro il loro utilizzo in questi pazienti, mentre le concentrazioni plasmatiche degli inibitori della proteasi aumentano con il grado di disfunzione epatica, determinando un peggioramento della funzione fino al possibile scompenso e, quindi, fino alla

morte. Questi farmaci devono quindi essere evitati nei pazienti con classe funzionale B e C di CP.

Anche la funzione renale influenza la scelta del farmaco, in pazienti con stima del filtrato glomerulare < a 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> i regimi raccomandati sono GBR/ELB o GLE/PIB, l'impiego di regimi contenenti SOF non è raccomandato in prima scelta in questi pazienti, perché il metabolita attivo aumenta fino a 20 volte.

Il raggiungimento della SVR (assenza di carica virale dopo 12 settimane dalla fine della terapia) corrisponde alla guarigione dall'infezione da HCV e si associa a normalizzazione delle transaminasi ed al miglioramento o alla risoluzione dell'infiammazione e della fibrosi nei pazienti senza cirrosi.



I DAA hanno ampiamente dimostrato elevata efficacia e sicurezza anche nei pazienti con malattia avanzata, nel DATABASE di RETEHCVSICILIA (Resist -HCV), che include 12.000 pazienti trattati, i dati di efficacia sui regimi raccomandati dalle Linee Guida EASL sono vicini al 100% per tutti i pazienti trattati con questi regimi terapeutici (2.207 pazienti) (vedi **Figura 2**).

Si determina regressione e riduzione del rischio di complicanze al raggiungimento della SVR e nei pazienti con malattia avanzata correla con il miglioramento della funzione epatica.

A sconfessare i dati preliminari che indicavano un incremento di epatocarcinoma nei pazienti trattati con DAA, gli studi più recenti condotti sul database Resist - HCV

**Figura 2.**

Da Database Resist -HCV Selezione Terapia Rete Sicilia



su una coorte di importante dimensione hanno dimostrato una riduzione tempo-correlata di incidenza di HCC nei pazienti cirrotici con SVR al contrario di quelli che non raggiungevano la SVR (2,3)(vedi **Figura 3**).

Con il tempo, si accumulano sempre più evidenze sull'impatto clinico delle manifestazioni extraepatiche da HCV (risposta clinica della vasculite crioglobulinemica in circa un terzo dei pazienti che raggiungono SVR).

## INCIDENCE OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN PATIENTS WITH HCV ASSOCIATED CIRRHOSIS TREATED WITH DIRECT-ACTING ANTIVIRAL AGENTS

### WHAT YOU NEED TO KNOW

### BACKGROUND AND CONTEXT

Studies have produced conflicting results of the incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with in hepatitis C virus (HCV)-associated cirrhosis treated with direct-acting antivirals (DAAs).

### NEW FINDINGS

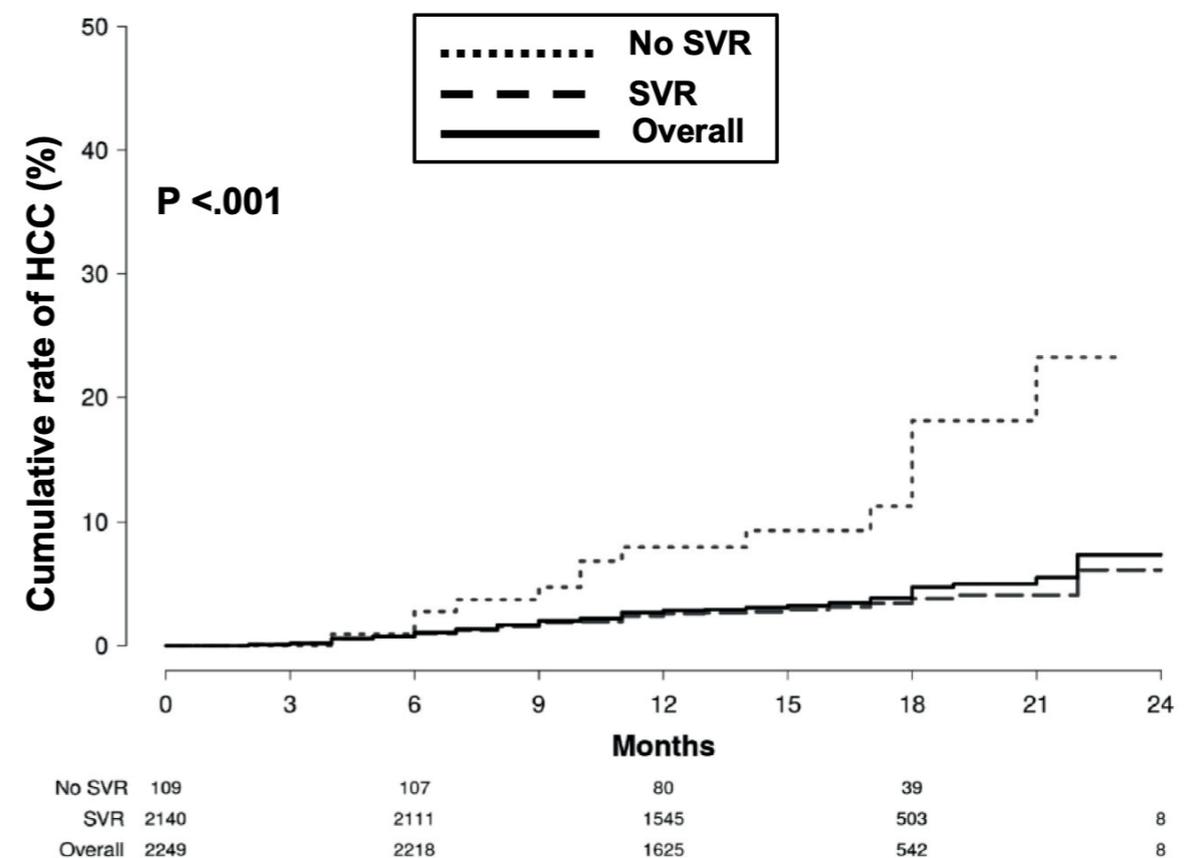
Sustained virological response (SVR) to DAA treatment was found to reduce the incidence of HCC over a mean follow-up of 14 months.

### LIMITATIONS

Short follow-up after SVR, and potential heterogeneity among participating clinical centers in terms of competence in the diagnosis of HCC.

### IMPACT

The early benefit of viral eradication in HCV cirrhosis persists throughout all stages of cirrhosis



Overall cumulative rate of hepatocellular carcinoma (HCC) according to sustained virologic response (SVR) status (P<.001 by log-rank test).

**Figura 3.**

Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, Petta S, Madonia S, Cartabellotta et al. et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients with HCV-associated Cirrhosis Treated with Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*. 2018 Apr 12. pii: S0016-5085(18)30441-4. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.008.



Effetti positivi si producono anche in termini di controllo glicemico nei pazienti con diabete (4) e di riduzione della placca aterosclerotica a livello carotideo (5).

Tale rivoluzione terapeutica si è accompagnata ad una sostenibilità assoluta dei costi delle terapie.

Nonostante l'eccellente efficacia dei DAA, si possono verificare fallimenti virologici associati a sviluppo di resistenza la quale può essere verificata attraverso un test di resistenza ai DAA; ad oggi comunque l'approccio più razionale per la gestione dei pazienti falliti, raccomandato dalle Linee Guida AASLD/IDSA 2017 e EASL 2018 (1), è l'impiego della combinazione di SOF/VEL/VOX per 12 settimane che consente di ottenere una risposta virologica in più del 90 % di questi pazienti. In presenza di un complesso profilo di resistenza e di predittori di risposta sfavorevoli (malattia avanzata, cicli multipli di DAA, viremia elevata) è ragionevole considerare il potenziale impiego di GLE in associazione a SOF per 12 settimane.

A completamento della descrizione degli strumenti clinici a disposizione, è importante segnalare che tutti i farmaci sono utilizzabili in pazienti adulti (età > 18 anni) e sofosbuvir/ledipasvir ha ottenuto l'autorizzazione EMA all'estensione delle indicazioni di utilizzo negli adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni con la stessa posologia raccomandata per gli adulti.

## Bibliografia

- 1) European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018 Apr 9. pii: S0168-8278(18)31968-8.
- 2) Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, Petta S, Madonia S, Cartabellotta et al. et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients with HCV-associated Cirrhosis Treated with Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*. 2018 Apr 12. pii: S0016-5085(18)30441-4. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.008.
- 3) Cabibbo G, Petta S, Calvaruso V, Cacciola I, Cannavò MR, Cartabellotta F., et al. Is early recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV cirrhotic patients affected by treatment with direct-acting antivirals? A prospective multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:688-695.
- 4) Ciancio A, Bosio R, Bo S, Pellegrini M, Sacco M, Vogliotti E, et al Significant improvement of glycemic control in diabetic patients with HCV infection responding to direct-acting antiviral agents. *J Med Virol*. 2018;90:320-327.
- 5) Petta S, Adinolfi LE, Fracanzani AL, Rini F, Caldarella R, Calvaruso V, et al. Hepatitis C virus eradication by direct-acting antiviral agents improves carotid atherosclerosis in patients with severe liver fibrosis. *J Hepatol*. 2018 Mar 2.

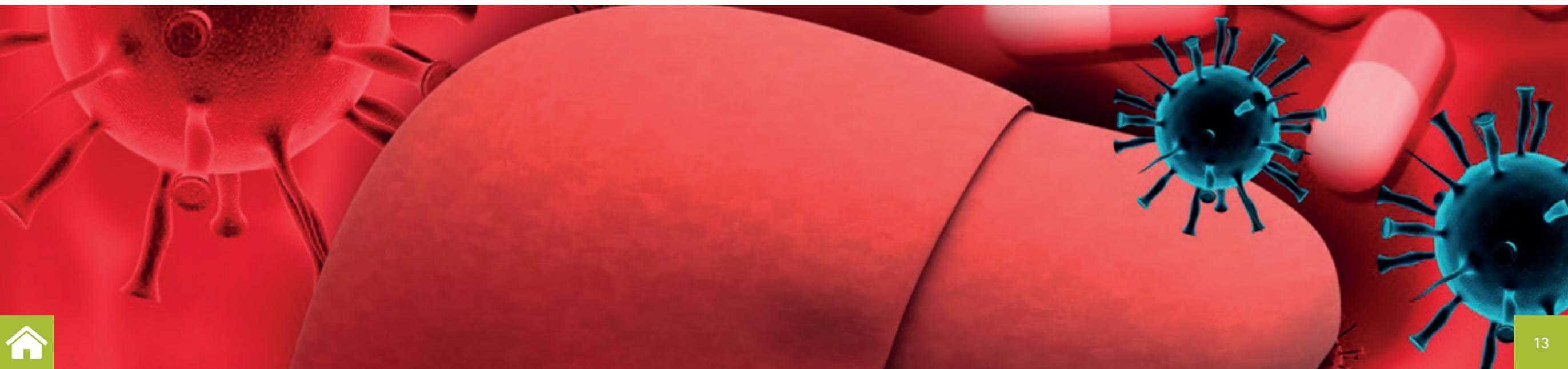
# Un progetto di microeliminazione regionale: il Veneto

**Alfredo Alberti** *Senior Professor, Università di Padova*

L'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) ha rappresentato negli ultimi 40-50 anni la principale causa di malattia cronica del fegato, di cirrosi con le sue gravi complicanze, di epatocarcinoma e di morbidità e mortalità epatiche in tutti i Paesi Occidentali, compresa l'Italia. Nel nostro Paese, in effetti, la patologia HCV-correlata presenta prevalenze particolarmente elevate, con importante impatto di salute pubblica e di spesa sanitaria. La Regione Veneto non fa eccezione in tal senso, anche se i tassi di prevalenza dell'infezione HCV sono fortunatamente inferiori rispetto a quelli riportati in altre Regioni Italiane, in particolare del Sud (1).

Caratteristica clinica peculiare dell'epatite C è la spiccata tendenza a un decorso cronico asintomatico prolungato nel tempo, con tardiva comparsa di sintomi solo nelle fasi più avanzate di malattia. Ciò comporta che in molti soggetti (forse il 50% del totale) l'infezione non è stata ancora identificata.

La terapia dell'infezione cronica da HCV è stata di recente profondamente rivoluzionata dall'introduzione dei nuovi farmaci orali ad azione antivirale diretta, divenuti disponibili in Italia alla fine del 2014. Questi farmaci, utilizzati nelle opportune combinazioni, permettono oggi di eradicare definitivamente il virus C in oltre il 95% dei pazienti trattati. In considerazione dell'elevato costo iniziale di questi farmaci e del gran numero di pazienti stigmati in attesa di terapia in Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) decise inizialmente di introdurli restringendone la rimborsabilità ai pazienti con le patologie epatiche ed extra-epatiche da HCV più gravi e progressive. Sin da fine 2014, la Regione Veneto ha quindi organizzato la prima Rete regionale per la terapia dell'epatite C con DAA, strutturata in Centri HUB e SPOKE collegati tra loro attraverso una piattaforma informatizzata (la piattaforma NAVIGATORE) che registra i flussi di pazienti che afferiscono ai Centri ed i trattamenti con DAA erogati, ne rende omogenei gli algoritmi e ne registra gli esiti virologici e clinici a medio e lungo termine.



Da dicembre 2014 sino ai primi mesi del 2017 la piattaforma NAVIGATORE ha registrato in Veneto circa 5.000 trattamenti con DAA, evidenziando ottimi tassi di efficacia e di tollerabilità, e contribuendo anche in modo determinante a confermare il beneficio clinico della terapia, con una riduzione estremamente significativa delle complicanze e della mortalità HCV-correlate rispetto a quanto atteso in pazienti non trattati (vedi **Tabella 1**).

<b>COMPLICANZE REGistrate IN PAZIENTI CON CIRROSI CHILD A TRATTATI CON DAAs NEL DATABASE VENETO NAVIGATORE</b>		
<b>Esiti</b>	<b>Trattati* (3.750 casi)</b>	<b>Non trattati**</b>
Sanguinamento GI	0,51%/anno	1,5%/anno
Ascite	1,6%/anno	3%/anno
Scompenso epatico	2,1%/anno	4,2%/anno
Epatocarcinoma	1,6%/anno	3%/anno
Decesso per causa epatica	0,39%/anno	1-3%/anno

**Tabella 1.** \*Navigatore; \*\*D'Amico et al: *Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25 year inception cohort study of 494 patients. Aliment. Pharmacol. Ther. 2014, 39 : 1180-93.*

Esaurita questa prima fase, eticamente dedicata al trattamento dei casi più gravi ed urgenti, e grazie anche all'importante ridimensionamento dei prezzi dei DAA in Italia, frutto di una efficace strategia negoziale da parte di AIFA, tra febbraio e marzo 2017 l'Agenzia ha annunciato l'importante decisione della estensione della rimborsabilità dei DAA a TUTTI i pazienti con infezione HCV, indipendentemente dal grado di malattia associata. Si è trattato di una decisione che colloca ora l'Italia tra i Paesi in grado di affrontare l'infezione HCV nella sua globalità, con l'ambizioso obiettivo di raggiungerne la "eliminazione".

La Regione Veneto ha immediatamente recepito questa opportunità e ha quindi deciso di varare, attraverso iniziative istituzionali (Delibera Regionale, insediamento di una Cabina di Regia "ad hoc" e coinvolgimento di tutte le Aziende Sanitarie), un progetto di eliminazione dell'Epatite C (2).

Il progetto si articola in fasi successive, con il coinvolgimento progressivo ed organico di tutte le componenti rilevanti per la presa in carico del paziente con epatite C. Queste componenti riguardano in particolare:

- a)** le Unità Operative Cliniche autorizzate alla prescrizione dei DAA (Centri HUB);
- b)** le Unità Operative Cliniche che gestiscono pazienti con patologie a significativa prevalenza o co-patogenicità di HCV;
- d)** i Ser.D.;
- e)** le Unità Operative di Sanità Penitenziaria che garantiscono l'assistenza sanitaria all'interno delle Carceri;
- f)** i Medici di Medicina Generale;
- g)** le Farmacie Ospedaliere e i Servizi Farmaceutici Territoriali;
- h)** le Farmacie di comunità.

Le fasi del progetto possono essere così riassunte:

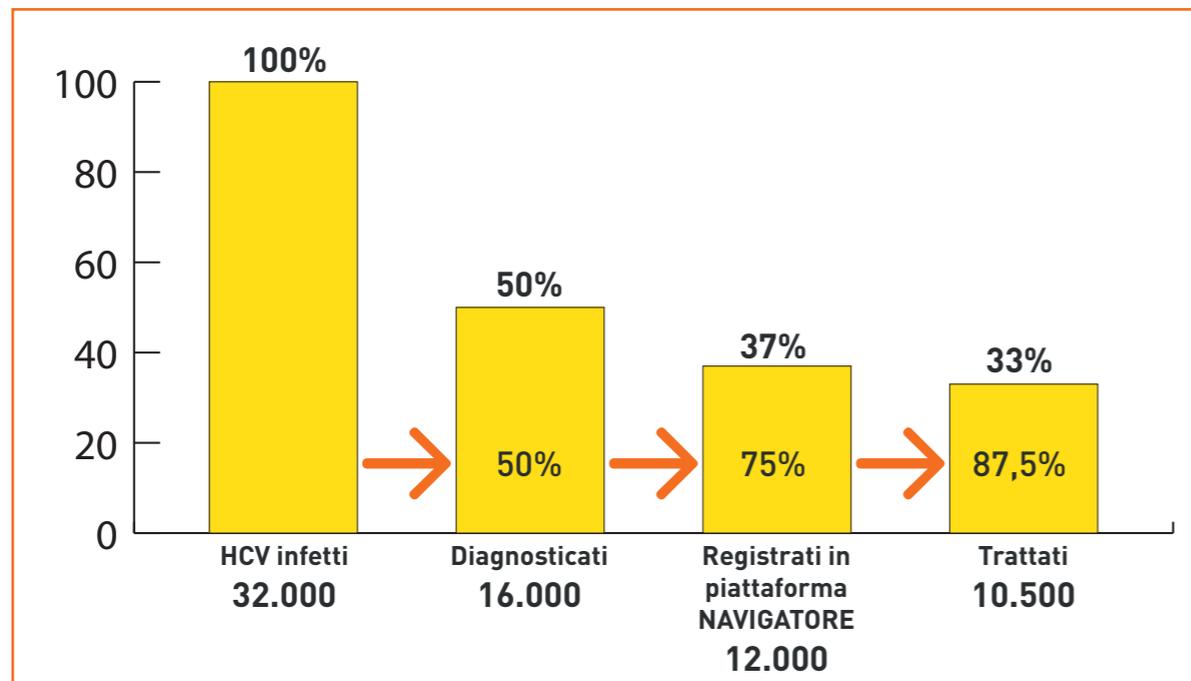
## **FASE 1**

Ridefinizione dell'attuale epidemiologia regionale dell'infezione HCV attraverso:

- a)** la revisione analitica e sistematica dei dati epidemiologici disponibili nella popolazione generale, al fine di generare un modello attualizzato di incidenza e prevalenza, con stratificazione anche per fasce d'età e stadio di malattia, con stima dei casi non ancora diagnosticati, già diagnosticati e già trattati, avvalendosi anche di analisi a campione di database dei Medici di Medicina Generale;

- b)** la definizione dell'attuale epidemiologia dell'epatite C nei principali gruppi a rischio, in particolare nei Ser.D. e nelle Carceri del Veneto, anche qui con la stima del sommerso, e dei casi già diagnosticati e trattati, avvalendosi anche di analisi a campione con test rapidi;
- c)** la definizione del peso epidemiologico e patogenetico della infezione HCV in pazienti del Veneto con patologie ritenute a maggior prevalenza virale e/o nelle quali l'HCV è potenzialmente coinvolto come cofattore patogenetico, utilizzando al proposito i dati già disponibili o mediante screening mirati a campione in Reparti di Reumatologia, di Diabetologia e Malattie del Ricambio, di Ematologia, di Nefrologia-Emodialisi e di Oncologia Medica.

La **Figura 1** descrive i risultati ottenuti per quanto riguarda la popolazione generale.



**Figura 1.**

Ad inizio 2015, tempo 0 per la disponibilità in Italia dei DAA, la prevalenza di portatori attivi di HCV in Veneto, è stata stimata al 0.8-1.2% (40.000-60.000). Fissando gli obiettivi di eliminazione

alla identificazione del 90% degli infetti, con trattamento anti virale nel 80% dei diagnosticati (3), è stato quindi calcolato un target di 32.000 soggetti. Di questi, 16.000 sono stimati già diagnosticati, 12.000 dei quali risultano già registrati in piattaforma NAVIGATORE e 10.500 già trattati con DAA.

Un'analisi simile è attualmente in corso per i gruppi a rischio, nei Ser.D e nelle carceri del Veneto.

La Figura 1 evidenzia come il “gap” più importante è attualmente quello tra casi HCV stimati e diagnosticati, mentre meno marcata è la differenza tra diagnosticati e già riferiti ai Centri della rete HCV. Si è quindi ritenuto prioritario avviare immediatamente campagne di sensibilizzazione della Cittadinanza e contemporaneamente dei Medici di Medicina Generale, per favorire l'emergenza del sommerso e al tempo stesso promuovere l'afflusso ai Centri della Rete HCV dei casi già diagnosticati ma non ancora presi in carico.

La sensibilizzazione diretta della Cittadinanza prevede la distribuzione capillare di brochure e locandine focalizzate su:

- epatite C come infezione/malattia che può essere definitivamente sconfitta
- il peso clinico della patologia e le gravi conseguenze per la salute
- i principali fattori di rischio, chi deve fare il test HCV, cosa fare se positivi
- la grande efficacia e tollerabilità della attuali terapie, oggi disponibili per tutti
- la rete HCV del Veneto con indirizzi e contatti telefonici diretti

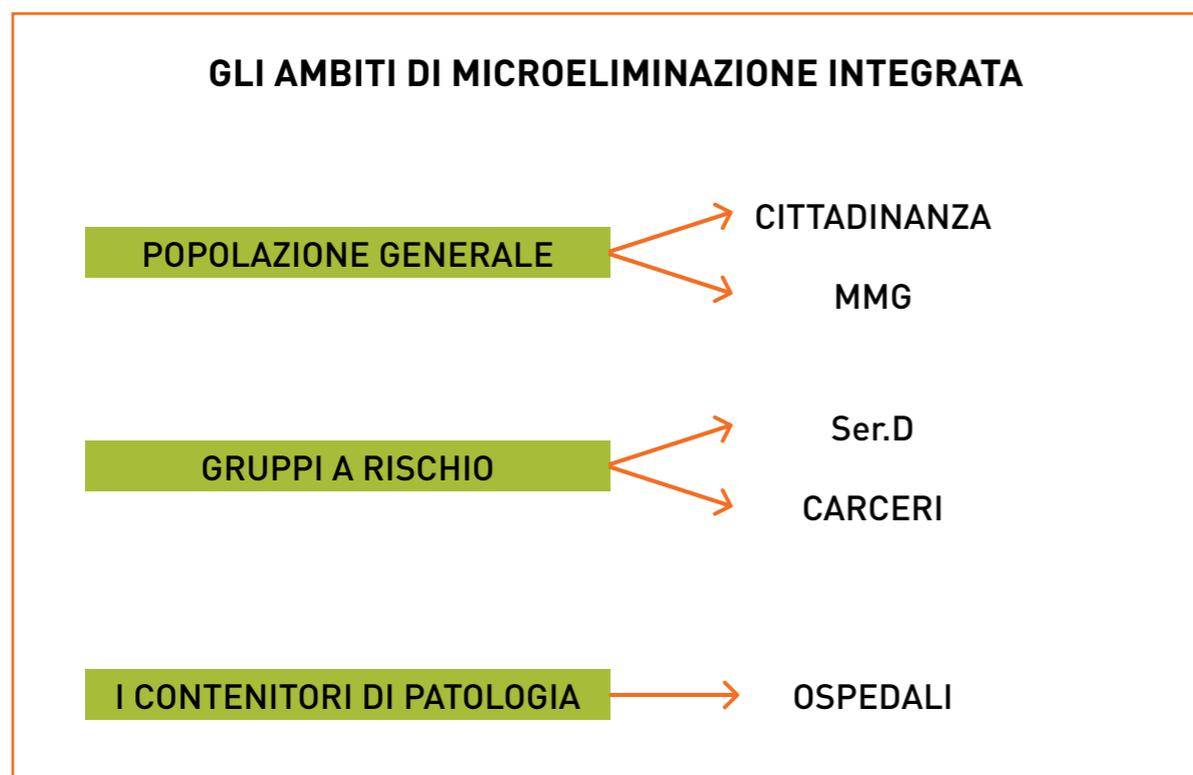
L'iniziativa è condivisa con l'Associazione Pazienti EpaC Onlus, il cui Presidente è membro della Cabina di Regia Regionale.

La campagna rivolta ai Medici di Medicina Generale e sviluppata con la collaborazione di SIMG e FIMMG e con la Federazione

degli Ordini dei Medici, componenti tutte rappresentate nella Cabina di Regia Regionale, prevede Newsletter, Formazione a Distanza e Corsi residenziali con l'obiettivo di raggiungere il maggior numero di Medici e fornire loro gli strumenti conoscitivi e operativi più efficaci per contribuire al progetto di eliminazione.

## FASE 2

Definita l'attuale dimensione del problema HCV in Veneto ed identificati gli ambiti epidemiologici più significativi in termini di prevalenza, incidenza e circolazione del virus, il progetto prevede di stabilire una gerarchia di priorità di intervento per raggiungere in un determinato periodo di tempo l'eliminazione di HCV nel Veneto attraverso programmi di "microeliminazione" integrati tra loro (vedi **Figura 2**).



**Figura 2.**

È pertanto prevista la definizione di algoritmi di presa in carico del paziente HCV nei diversi contesti (MMG e territorio, Ser.D, Carceri, Ospedali e Reparti Specialistici). In tale ambito il progetto prevede l'implementazione di una nuova piattaforma informatizzata su Web (NAVIGATORE-2) strutturata in una sezione ad accesso libero, contenente tutte le informazioni epidemiologiche e gli algoritmi di gestione del paziente HCV nei diversi contesti, ed una parte ad accesso riservato (mediante username e password personale) che permetterà all'utente registrato di iscrivere i pazienti identificati e di inserirli nel percorso diagnostico-terapeutico in un Centro specialistico/prescrittore di riferimento, anche attraverso l'istituzione di agende informatiche riservate. Questa strutturazione faciliterà la presa in carico e l'accesso alla terapia per i pazienti HCV positivi identificati nei diversi ambiti epidemiologici, permettendo al tempo stesso un monitoraggio dei flussi e degli esiti.

### Bibliografia

- 1) Alberti A et al : Prevalence of liver disease in a population of asymptomatic persons with chronic hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 137,961,2002
- 2) <https://bur.regione.veneto.it/BurVServices/pubblica/DettaglioDgr.aspx?id=371998>
- 3) [http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/Draft\\_global\\_health\\_sector\\_strategy\\_viral\\_hepatitis\\_13nov.pdf](http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/Draft_global_health_sector_strategy_viral_hepatitis_13nov.pdf)

# I vantaggi dell'early treatment

**Matteo Ruggeri** *Professore di economia sanitaria, Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

Sono passati circa 7 anni dall'inizio della rivoluzione che ha consentito ai malati di HCV dei Paesi sviluppati di vedere le loro speranze di guarigione realizzate.

E d'altro canto sembra passata un'epoca ben più lunga se consideriamo gli enormi passi in avanti che sono stati fatti per rispondere a questa importante sfida di sanità pubblica. Nel 2011 l'introduzione di telaprevir e boceprevir fu solo l'inizio. Le raccomandazioni delle più importanti agenzie di HTA europee, prima fra tutte il NICE britannico, si espressero favorevolmente rispetto al rapporto costo-efficacia di questi nuovi trattamenti. Anche con riguardo al contesto italiano, la costo-efficacia fu dimostrata (1). Effettivamente, non era così difficile intuirlo. Nei genotipi eleggibili, a fronte di una percentuale di risposta incrementata del 30%, si verificava una riduzione dei costi per le complicanze (come la cirrosi scompensata e l'epatocarcinoma), con l'associato guadagno in termini di QALYs. Il costo, variabile a seconda della scontistica applicata di € 20.000 - 30.000, avrebbe reso la nuova alternativa di trattamento sostenibile dal punto di vista economico. Eppure in Italia il dibattito che coinvolgeva decisori, pazienti, clinici, economisti, farmacologi e bioeticisti, era piuttosto serrato. La questione, infatti, non riguardava tanto la sostenibilità in termini di rapporto-costo efficacia quanto l'impatto complessivo sulla spesa farmaceutica a carico del SSN, data la prevalenza della malattia in questione, di gran lunga più alta rispetto ad altri Paesi. In quella fase, fu cruciale identificare la popolazione target da trattare con priorità, stante la consapevolezza che a breve sarebbero stati introdotti farmaci ancora migliori

dal punto di vista dell'efficacia e della gestione di eventi avversi ed effetti collaterali. In un lavoro pubblicato nel 2013 su Value in Health (2), insieme ai miei coautori, dimostrammo come la strategia di mappare i soggetti a rischio immediato tramite una campagna di screening, si sarebbe rivelata sostenibile su tutto il territorio italiano. Negli anni successivi, con riguardo alla seconda generazione di trattamenti, che vedeva la probabilità di risposta salire oltre il 90%, il dibattito divenne ancora più acceso. Infatti, non si trattava più di eleggere al trattamento i soggetti ad immediato rischio di complicanze (con livello di fibrosi F3 ed F4), ma di dare a tutti i pazienti una concreta possibilità di guarire. Questo, tuttavia, rendeva problematica la sostenibilità del programma di cura che, inevitabilmente, avrebbe visto la platea degli eleggibili al trattamento estendersi in maniera drammatica. Dall'altro lato, i prezzi dei trattamenti rimanevano proibitivi rispetto ad una strategia di estensione dei criteri (3).

Eppure, con uno sforzo importante, sia a livello istituzionale che da parte dell'industria farmaceutica, ed anche grazie al lavoro di sensibilizzazione dei decisori svolto sia dai clinici che dalle Associazioni Pazienti, si è riusciti a raggiungere accordi di scontistica progressiva e dipendente dall'estensione della platea eleggibile al trattamento, che ha reso il programma di eradicazione dell'HCV in Italia finalmente una strategia di sanità pubblica sostenibile dal punto di vista economico (4-5).

Queste poche righe - vogliono scusarmi in anticipo gli addetti ai lavori per aver riassunto solo nei tratti salienti una vicenda invece molto più complessa - rendono solo in parte l'idea dello sforzo che è stato sostenuto da tutti gli attori che ho citato sopra. Eppure, avendo partecipato da giovane economista sanitario a praticamente tutte le fasi che ho raccontato, posso testimoniare

come il dibattito sia stato molto acceso e a tratti drammatico. Basti pensare che negli anni in cui si muovevano i primi passi di questa “rivoluzione”, l’Italia era ad un passo dal default economico come conseguenza della grande crisi del 2008. Questo rendeva l’introduzione di tali trattamenti ancora più problematica a causa dell’inevitabile peso economico e finanziario che tale programma avrebbe comportato.

La lezione da trarre rispetto a questa esperienza è stata duplice. Da un lato, anche con tutte le difficoltà del caso, il nostro Paese è riuscito a fare “squadra”, diventando uno dei primi ad estendere i criteri per il trattamento anti-HCV anche ai soggetti in “early stage” (F0-F2). È bene ricordare ciò anche da un punto di vista “metodologico” in quanto il caso HCV è stata un’ottima palestra di implementazione dell’approccio di Health Technology Assessment, che negli ultimi anni è maturato a tutti i livelli, anche grazie a questa esperienza.

Dall’altro lato è bene ricordare che gli sforzi fatti per rendere applicabile il programma di eradicazione dell’HCV rischiano di essere resi vani a causa di problematiche nella gestione del fondo di finanziamento per i farmaci non oncologici che è stato messo a disposizione a partire dall’anno 2017 con una cifra complessiva di € 500 milioni/anno, a cui aggiungere risorse provenienti dal sistema di pay-back.

Secondo i numeri, il programma dovrebbe includere complessivamente 250.000 - 260.000 pazienti da trattare nei tre anni di attivazione del fondo. Purtroppo, le più recenti stime danno l’implementazione del programma in grande ritardo. A fronte degli almeno 80.000 da trattare nel 2017, primo anno di implementazione del programma, ne sono stati trattati solo 44.000 e, allo scorso giugno, i pazienti trattati nel 2018 erano 29.000. Eppure, in un modello di simulazione costruito da ALTEMS, abbiamo stimato che le risorse messe a disposizione per il programma di

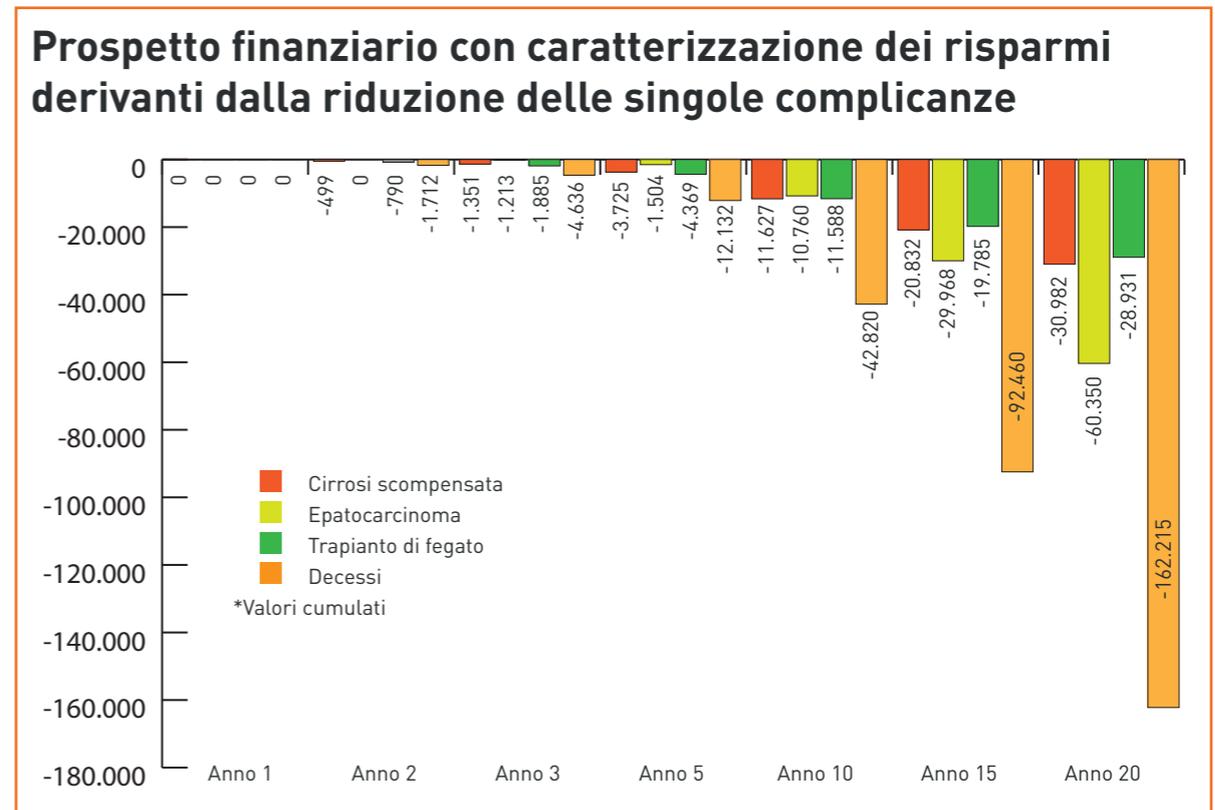
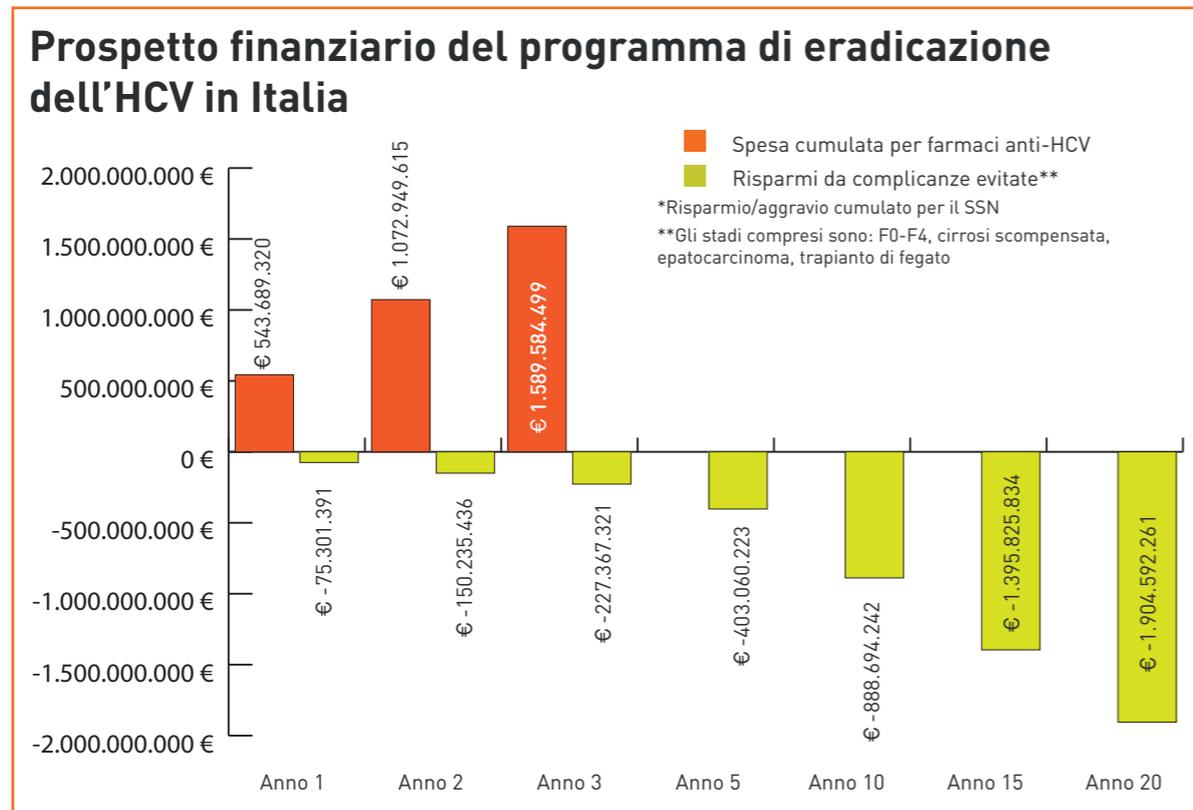


Figura 1.

Figura 2.

M. Ruggeri, A. Cicchetti. Il fondo per i farmaci innovativi. Quali prospettive per l’HCV? Relazione orale presentata al WEF-E 2018 – OTTAVO WORKSHOP DI ECONOMIA E FARMACI IN EPATOLOGIA – LE NUOVE SFIDE IN EPATOLOGIA” - ROMA, 12 GIUGNO 2018



eradicazione dell'HCV, complessivamente € 1,5 mld in tre anni, genererebbero un "ritorno" in termini di risparmi dovuti alla diminuzione delle cirrosi, degli epatocarcinomi e dei trapianti, di circa € 1,9 mld in 20 anni (vedi **Figure 1 e 2**).

Il modello consente di effettuare le stime anche a livello regionale ed i nostri risultati riferiscono un trend di "sottoutilizzazione" del fondo con conseguenti minori risparmi, in tutte le Regioni italiane. Dal punto di vista delle Regioni, l'urgenza al trattamento è fondamentale in termini di sostenibilità in quanto, con la perdita del requisito di innovatività dei DAA nel 2020, le Regioni non potranno più contare sul fondo per i farmaci innovativi. L'utilizzo "pieno" del fondo rappresenterebbe una iniezione di risorse all'interno del sistema sanitario che potrebbero, negli anni, essere utilizzate per raggiungere nuovi obiettivi di salute. In merito a questo, di particolare importanza sarebbe l'utilizzazione di parte delle risorse che si libereranno, in favore della costruzione di un sistema di monitoraggio basato su politiche di screening, per impedire un nuovo aumento dei casi da HCV sopra la media attuale dei Paesi europei. Si potrebbe obiettare che tali ritorni in termini di minori complicanze si verifichino in un lasso di tempo troppo lungo e non osservabile dai decisori attuali, ma è un dato di fatto che tale programma rappresenti uno dei pochi a generare risparmi oltre che ad aumentare in maniera significativa i livelli di salute della popolazione. Tale aspetto non deve essere messo da parte nelle nostre considerazioni. Si è cercato, non da ultimo durante un dibattito da me avuto con un referee in sede di pubblicazione di un articolo scientifico sul tema, di

argomentare la non sostenibilità dell'estensione dei criteri di trattamento per l'HCV con il fatto che i soggetti in "early stages" siano asintomatici. Eppure, bisognerebbe ricordare che pazienti diagnosticati con HCV hanno importanti ripercussioni negative su almeno due delle dimensioni della qualità di vita, così come espresse nel sistema di stima più utilizzato ad oggi (5). Esse sono attività abituali e stress/ansia. Stime recenti attribuiscono a tali decrementi di salute un valore relativo variabile fra il 15% ed il 22%. Dovrebbe essere primario interesse dei decision-maker quello di non perdere di vista, in favore della realizzazione di obiettivi di breve respiro, quelli strategici che coinvolgono l'aumento dei livelli di benessere di una collettività, in coerenza con i dettami costituzionali.

### Bibliografia

1. Cammà C, Petta S, Cabibbo G, Ruggeri M et al. (2013) Cost effectiveness of boceprevir or telaprevir for previously treated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology* Oct; 59(4):658-66.
2. Ruggeri M, Coretti S, Gasbarrini A, Cicchetti A (2013) Economic assessment of an anti HCV program in Italy. *Value in Health* 16: 965-972.
3. Ruggeri M, Cicchetti A, Coretti S, Gasbarrini A et al. (2014) Il modello WEF per la valutazione economica delle innovazioni terapeutiche in epatologia. *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*; 15(3): 75-84
4. Ruggeri M, Romano F, Coretti S, Kondili, Vella S, Cicchetti A. (2018) Economic evaluation of the HCV treatment extension to early stage fibrosis patients. Evidence from the PITER real world cohort. *Value in Health* 21:783-91
5. Kondili L, Romano F, Rolli FR, Ruggeri M et al. (2017) Modelling cost-effectiveness and health gains of a "universal" vs. "prioritized" HCV treatment policy in a real-life cohort. *Hepatology*. 2017 Jul 24. doi: 10.1002/hep.29399.

# Quale innovazione in HCV

**Americo Cicchetti** *Professore Ordinario di Organizzazione Aziendale, Direttore dell'Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

Le innovazioni che negli ultimi 5 anni hanno interessato l'ambito dell'HCV hanno permesso di affrontare evidenti bisogni di salute per i quali, fino a poco tempo fa, non esistevano soluzioni efficaci. Il caso dell'HCV, con i suoi farmaci "curativi", ha ridefinito lo scenario dell'innovazione e ridefinito gli standard di riferimento per i pazienti, i sistemi sanitari, i clinici e la società nel suo complesso.

L'evoluzione tecnologica promette oggi soluzioni altrettanto disruptive che, da un lato, sono in grado di contribuire significativamente al miglioramento della salute dei cittadini, ma dall'altro possono mettere a rischio la sostenibilità dei sistemi sanitari.

La nuova frontiera dell'innovazione riguarda oggi le così dette "terapie avanzate" e, tra queste, un capitolo importante sarà giocato dalle terapie geniche. Il filo rosso che lega queste nuove proposte è duplice: da un lato l'efficacia promessa (alcune di queste sono infatti curative, al pari dei trattamenti per l'HCV), dall'altro l'alto costo.

In questo contesto aumenterà certamente la "competizione" tra soluzioni innovative per accaparrarsi le risorse messe a disposizione dai sistemi sanitari che, seppur ingenti, sono per definizione limitate. In Italia, in particolare, la possibilità di dare accesso ai cittadini al più ampio range possibile di soluzioni innovative ha portato alla definizione di fondi dedicati alle innovazioni la cui dimensione e la cui continuità non sono affatto scontate.

Quante saranno le risorse disponibili nel futuro? Come saranno allocate, tra aree terapeutiche e diverse soluzioni tecnologiche? Quali criteri saranno utilizzati per questa allocazione? Quale innovazione nel campo dell'HCV troverà "spazio" in questo ambito?

Rispondere alla prima domanda significherebbe (a) lanciarsi in previsioni sul futuro ciclo economico (non solo nazionale ma globale) e (b) sviluppare considerazioni di carattere politico che qui non competono.

Mi concentrerò brevemente sugli altri aspetti che vedono al centro la questione del futuro dell'innovazione in HCV.

Per comprendere se l'HCV avrà spazio o meno nell'allocazione delle risorse, è fondamentale provare ad immaginare come valuteremo nel futuro l'innovazione e come, di conseguenza, allocheremo le risorse. Ad oggi il modello della valutazione dell'innovazione adottato dall'AIFA appare chiaro. Tre sono i criteri utilizzati per dare un giudizio circa l'innovatività di un farmaco e in questo modo per allocare l'utilizzo dei fondi ad oggi disponibili: unmet need, clinical added value, qualità delle prove scientifiche a supporto. Non sfugge, però, che questa modalità – ancorché cristallina nella sua formulazione – non aiuti nella fase di *pricing* della soluzione lasciando spazio all'applicazione di una seconda matrice di analisi del valore per la verità meno chiara della prima.

Il fatto che, in alcuni casi, si avverta uno scollamento tra prezzo pagato e valore acquisito, credo che porterà, anche l'AIFA, ad approfondire un tema che è al centro del dibattito a livello internazionale ovvero quello di modelli di analisi del valore della tecnologia (i così detti "value frameworks") (1).

In generale è possibile affermare che non esiste una definizione uniforme di valore. Dipende, ad esempio, dal background culturale degli autori che propongono questa o quella declinazione del concetto (ad esempio economia, medicina, psicologia, ecc.).

Non è questo il luogo per una analisi approfondita dei modelli di declinazione del valore seguito nei diversi contesti sanitari. È però certo che ogni Paese avrà bisogno di chiarire progressivamente il framework utilizzato per prendere decisioni sempre più complicate.

Possiamo però dire che i modelli di analisi del valore per le decisioni relative all'introduzione dei farmaci nella rimborsabilità sono fondamentalmente di due tipi:

- quelli basati sull'analisi del rapporto costo-efficacia (CEA), come ad esempio il modello del NICE britannico del costo per QALY;
- quelli basati sull'analisi del therapeutic added value (TAV) applicato in Germania (attraverso il modello AMNOG) e in Francia (l'ASMR) che implica quindi una valutazione comparativa della *relative effectiveness* (efficacia relativa o comparativa).

È di tutta evidenza che nei diversi Paesi questa distinzione fondamentale trova poi articolazioni diverse a seconda del contesto e si accompagna con l'analisi di ulteriori elementi in grado di influenzare le scelte finali di rimborsabilità.

In generale è possibile affermare che la maggior parte dei sistemi sanitari prende le decisioni di copertura / rimborso su qualche tipo di determinazione formale o informale del valore di una tecnologia sanitaria. I pagatori, tuttavia, percepiscono spesso il valore in funzione del beneficio clinico meno il costo da sostenere (la willingness to pay - WTP), in relazione all'incertezza sottostante all'introduzione della nuova tecnologia e ad altri fattori (2).

Gli aspetti considerati dai decisori riguardo alle decisioni di copertura includono tradizionalmente gli effetti diretti e indiretti, come il livello del beneficio clinico (rispetto allo standard attuale) e il costo-efficacia incrementale.

Towse e Barnsley suggeriscono che il modo migliore per individuare gli ulteriori elementi che compongono il concetto di valore sia osservare quali siano gli elementi che incidono sulle decisioni di rimborsabilità a livello di sistema. Questa analisi mette in evidenza alcuni aspetti che in molti sistemi vengono considerati, in particolare:

- la gravità della patologia e l'essere o meno in presenza di terapie di "fine vita";
- la capacità della tecnologia di incidere sulla qualità della vita;
- altri costi o benefici che possono essere analizzati in una prospettiva che va oltre quella del sistema sanitario, ovvero in una prospettiva sociale;
- il contenuto "innovativo" della tecnologia come un fattore che dà valore "in sé" in qualche modo indipendente dallo stesso valore terapeutico generato.

In buona sostanza a fianco degli effetti "diretti" si osserva, in alcuni contesti più avanzati, una tendenza a prendere in considerazione anche gli effetti non intenzionali o "nascosti" (ad esempio, le sfide dell'autonomia dei pazienti, i potenziali benefici e i danni per gli altri soggetti interessati) per consentire decisioni basate sul valore (3).

Ciò che emerge è una linea di tendenza chiaramente osservabile in tutti i sistemi sanitari avanzati e credo che sia necessario adottare questa matrice per meglio comprendere quali innovazioni nel campo dell'HCV troveranno spazio nei sistemi sanitari.

I payer - nel caso dell'HCV - si aspettano soluzioni in grado di dare copertura a quei bisogni non ancora completamente soddisfatti. Questi bisogni riguarderanno in primo luogo specifiche popolazioni di pazienti, come coloro rispetto ai quali gli attuali trattamenti hanno fallito e che quindi devono essere ri-trattati con soluzioni diverse. Un'ulteriore popolazione verso cui rivolgere l'attenzione è quella delle persone che hanno più di una infezione (es. HIV-HCV). Non è da sottovalutare, inoltre, l'effetto dell'invecchiamento della popolazione che porterà a dover risolvere le esigenze delle persone con epatite congiuntamente con quelle relative alla presenza di una o più patologie croniche.

Un secondo aspetto riguarda come definiremo il “*clinical added value*”; questo infatti dovrà essere misurato in un orizzonte più ampio rispetto a quello declinabile con il solo valore dell'SVR. L'innovazione sarà quella in grado di dimostrare degli effetti clinici duraturi e nel lungo termine. La conseguenza (terzo punto) è che gli endpoint clinici saranno diversi e più ampi con conseguenze sulle caratteristiche dei modelli di raccolta delle evidenze. In tutto questo sarà fondamentale rivolgere attenzione a quelle soluzioni che, al fianco di effetti diretti (es. riduzione dei costi dell'assistenza), impattano in modo più ampio sui malati, sui loro care-giver, sui costi del sistema pubblico più in generale (es. previdenza) così come sul sistema economico nel suo complesso (per effetto della produttività sul lavoro di malati e care-giver). Questo ultimo aspetto non deve essere sottovalutato in un contesto generale, come quello italiano, in cui il problema della crescita economica può potenzialmente mettere a rischio la stessa sopravvivenza del SSN.

Un'ultima dimensione del valore in HCV è di tipo etico e sociale; le nuove tecnologie per l'HCV dovranno favorire l'accessibilità e la tempestività dei trattamenti e considerare la dignità dei pazienti ponendoli realmente al centro del modello di cura.

C'è quindi ancora spazio per il riconoscimento dell'innovatività nell'HCV? La risposta è certamente positiva anche se i successi del passato hanno alzato l'asticella e disegnato un campo di azione più ampio, caratterizzato dalla presenza di più giocatori chiamati a “giocare” un gioco più sfidante di quello del passato.

### Bibliografia

- 1) Philipson, T.J, Shafrin, J. Are you just a number? How new value frameworks miss the point. Available via: <http://www.forbes.com/sites/tomasphilipson/2016/08/04/are-you-just-a-number-how-new-healthcare-value-frameworks-miss-the-point/#2e0b5924687f>
- 2) Towse A, Barnsley P. Approaches to identifying, measuring, and aggregating elements of value. *Int J Technol Assess Health Care*. 2013 Oct;29(4):360-4. doi: 10.1017/S0266462313000524. PubMed PMID: 24290325; PubMed Central PMCID: PMC3846379.
- 3) Tanios, N., Wagner, M., Tony, M., Baltussen, R., van Til, J., Rindress, D., Kind P., Goetghebeur, M.M., and the International Task Force on Decision Criteria. (2013). Which criteria are considered in healthcare decisions? Insights from an international survey of policy and clinical decision makers. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 29(4), 456-465. doi:10.1017/S0266462313000573.

## 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.

IN COLLABORAZIONE CON



via Marradi 3

20123 Milano

tel 02 36631574

fax 02 36631640

mail info@3psolution.it

web [www.3psolution.it](http://www.3psolution.it)

**PHARMASTAR**<sup>★</sup>  
il Giornale on-line sui Farmaci  
[WWW.PHARMASTAR.IT](http://WWW.PHARMASTAR.IT)

SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



[REDAZIONE@PHARMASTAR.IT](mailto:REDAZIONE@PHARMASTAR.IT)

CON IL SUPPORTO NON CONDIZIONATO DI

