

CARE

costi dell'assistenza e risorse economiche

regioni

EPATITE C: IL DIFFICILE TRADE-OFF
TRA OBIETTIVI DI SALUTE E SOSTENIBILITÀ

SUPPLEMENTO a

Care n. 6 ottobre-dicembre 2012

■ INCONTRI • Prospettive a confronto

Epidemiologia e nuove opzioni terapeutiche

Stefano Vella - Istituto Superiore di Sanità

2

Trattare per guarire: l'obiettivo del prossimo futuro

Carlo Federico Perno - Università Tor Vergata, Roma

4

Epatite C: l'importanza della formazione degli operatori sanitari

Pier Luigi Canonico - Presidente SIF e Università degli Studi del Piemonte Orientale 'Amedeo Avogadro' - Vercelli, Novara, Alessandria

6

Le aspettative dei pazienti e il ruolo dell'innovazione terapeutica

Ivan Gardini - Presidente EpaC, Associazione Onlus

8

Impatto economico indotto dalle patologie HCV-correlate

Francesco Saverio Mennini - Università Tor Vergata, Roma
e Kingston University, London, UK

10

Valutazione pre-HTA della triplice terapia in pazienti affetti da HCV

Americo Cicchetti, Matteo Ruggeri, Silvia Coretti - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

13

■ DALLA LETTERATURA INTERNAZIONALE

Gli studi di costo-efficacia in Europa e negli Stati Uniti

15

■ FOCUS REGIONI

LOMBARDIA - Miroso Dellagiovanna, Silvia Vecchio, Michele Tringali,
Laura Da Prada, Valentina Poggi, Simona Dalle Carbonare

PUGLIA - Francesco Bux

SICILIA - Maria Grazia Furnari

TOSCANA - Dario Maratea e Valeria Fadda

18



Il Pensiero Scientifico Editore

www.careonline.it

EPIDEMIOLOGIA E NUOVE OPZIONI TERAPEUTICHE

a colloquio con **Stefano Vella**

Responsabile Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità

Professore, cos'è l'epatite C e quali sono le caratteristiche del virus responsabile della malattia?

L'epatite C è un'infezione del fegato causata da un virus che, anche attraverso l'attivazione del sistema immunitario, provoca la morte delle cellule epatiche (necrosi epatica). Le cellule epatiche distrutte dal virus sono sostituite da un tessuto di cicatrizzazione, con la comparsa di noduli che determinano la perdita progressiva della funzionalità del fegato. Pur essendo causata da un virus molto diverso da quello dell'epatite B, anche l'epatite C può cronicizzare, trasformandosi in una patologia di lunga durata. A seguito del contagio, circa il 60-70% degli individui diventa portatore cronico del virus. In questo caso o si rimane tali per tutta la vita o, con conseguenze più gravi e invalidanti, si sviluppano fibrosi e cirrosi epatiche e, nei casi più gravi (2-3% circa), si arriva all'epatocarcinoma.

In base ai più recenti dati epidemiologici disponibili, qual è il quadro dell'HCV nel mondo e in Italia?

L'Italia è il Paese europeo con il maggior numero di persone positive al virus dell'epatite C. Nel nostro Paese i portatori cronici del virus sono circa 1,6 milioni, di cui 330.000 con cirrosi epatica: oltre 20.000 persone muoiono ogni anno per malattie croniche del fegato (due persone ogni ora) e, nel 65% dei casi, l'epatite C risulta causa unica o concausa dei danni epatici. A livello regionale il Sud è il più colpito: in Campania, Puglia e Calabria, per esempio, nella popolazione ultrasettantenne la prevalenza dell'HCV supera il 20%.

Nel mondo si stima che siano circa 180 milioni le persone che soffrono di epatite C cronica. Sebbene l'infezione HCV sia endemica, la sua distribu-

zione geografica varia considerevolmente: l'Africa e l'Asia sono le aree di maggiore prevalenza, mentre in America, Europa occidentale e settentrionale e Australia la malattia è meno presente. Negli ultimi 20 anni l'incidenza è notevolmente diminuita nei Paesi occidentali, per una maggiore sicurezza nelle trasfusioni di sangue e per il miglioramento delle condizioni sanitarie; in Europa l'uso di droghe per via endovenosa è il principale fattore di rischio per la trasmissione di HCV. Spesso è presente una coinfezione HIV/HCV, soprattutto nelle persone che usano droghe per via endovenosa, con una progressione della malattia epatica molto più veloce, in presenza di un sistema immunitario già fortemente compromesso.

Parliamo di terapie. Come si sono evolute e si stanno evolvendo, e quali sono le implicazioni in termini di salute pubblica?

Per tanti anni i farmaci impiegati sono stati l'interferone e la ribavirina. Questa combinazione di farmaci, a seconda dello specifico ceppo della patologia, si è rivelata più o meno efficace.

Con i ceppi 2 e 3 l'infezione può guarire e il virus può essere 'eradicato' in circa il 70% dei casi; con i ceppi 1 e 4 la percentuale di guarigione è di circa il 50%. In realtà, le percentuali reali di guarigione sono più basse per i seri problemi di compliance legati a questo tipo di terapie, per le specifiche modalità di somministrazione (l'interferone non può essere somministrato per bocca), per gli effetti collaterali (sintomi parainfluenzali e cambiamenti d'umore).

Tutto ciò ha provocato in molti casi il fallimento del cosiddetto *retention in care*. In altri termini, far sì che i pazienti seguano la terapia è estremamente difficile.

Sono tuttavia in arrivo nuovi farmaci, i cosiddetti DAA (*Direct Acting Antivirals*), che senz'altro rap-

CAREregioni

CAREregioni nasce come supplemento a CARE per approfondire tematiche sanitarie a livello di singole Regioni, con l'intento di fornire a medici, amministratori e operatori sanitari un'ulteriore opportunità di riflessione su come conciliare l'esistenza di risorse limitate con l'irrinunciabile esigenza di garantire al cittadino il diritto fondamentale all'assistenza.

Supplemento a
Care n. 6 ottobre-dicembre 2012

Direttore Responsabile
Giovanni Luca De Fiore

Redazione
Antonio Federici (editor in chief)
Cesare Albanese, Giancarlo Bausano, Mara Losi, Maurizio Marceca, Fabio Palazzo

Stampa
Arti Grafiche TRIS - Roma

Progetto grafico
Doppiosegno - Roma

Immagini
©2012 Dreamstime.com

Disegni
Daniela Violi

Registrazione del Tribunale
di Roma n. 00472/99
del 19 ottobre 1999
Periodicità bimestrale.

Finito di stampare dicembre 2012

Il Pensiero Scientifico Editore
Via San Giovanni Valdarno 8
00138 Roma

E-mail: info@careonline.it
Internet://www.careonline.it

“
L'Italia è il Paese europeo con il maggior numero di persone positive all'epatite C
 ”

presentano una grande innovazione. Si tratta, infatti, di farmaci che attaccano direttamente il virus. Mentre l'interferone e la ribavirina agiscono in modo indiretto sulla replicazione del virus e sul sistema immunitario, i nuovi farmaci bloccano la replicazione del virus. Inoltre, sul piano delle implicazioni cliniche i nuovi farmaci, da usare 'in aggiunta' alle terapie attuali, alzano le percentuali di guarigione in modo significativo (dal 50% al 75% per il genotipo 1). La guarigione dall'epatite C ha una valenza chiaramente enorme per la salute pubblica: bloccando il virus si arresta l'evoluzione della patologia verso la cirrosi e l'epatocarcinoma, modificando la storia naturale della malattia, ma si può bloccare anche la circolazione del virus e la sua diffusione.

Ma come si fa a fare i conti con i costi di questi farmaci?

Proprio per le ragioni appena enunciate, al di là dell'impegno economico che questi nuovi farmaci comportano nel breve termine, perché parliamo di farmaci altamente innovativi sotto il profilo farmacologico e con implicazioni cliniche di rilievo, si potrebbe avere un ritorno economico nel medio e lungo termine, attraverso una gestione più efficiente della patologia sin dai suoi stadi iniziali, evitando le più drammatiche e costose evoluzioni della stessa.

È corretto parlare dell'epatite C come di una nuova emergenza sanitaria, simile, per dimensioni e portata, a quella rappresentata qualche anno fa dall'HIV?

Le epatiti sono senz'altro un'emergenza globale. A livello italiano possiamo dire che, come dimensione, anche l'HCV rappresenta un'emergenza sanitaria, tenendo però presente una differenza importante. L'HCV è una patologia che colpisce circa 2 milioni di persone, ma solo una parte di questi progredisce. Non tutte le persone con epatite C vanno incontro a problemi epatici, mentre l'HIV non curata è una malattia ad esito infausto. L'introduzione delle combinazioni di farmaci antiretrovirali ha però cambiato la storia naturale di questa malattia nei Paesi industrializzati.

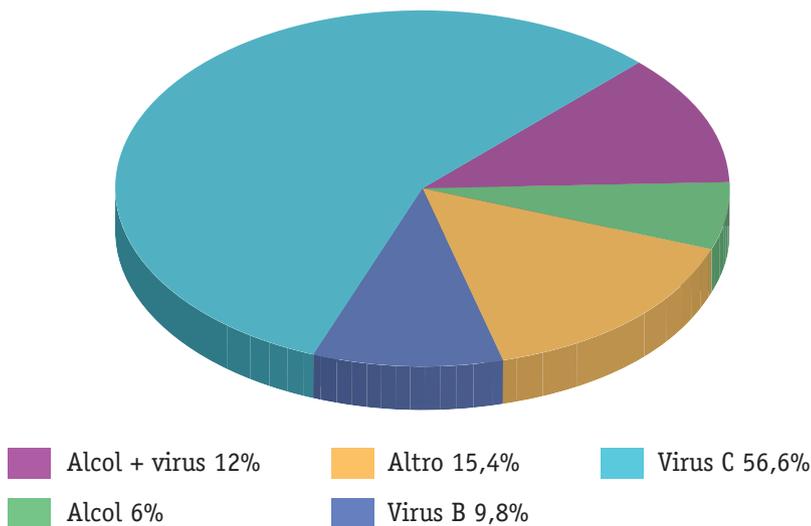
Esistono programmi specifici dell'Istituto Superiore di Sanità, orientati ad accrescere lo stato di conoscenza sulla patologia e su una sua corretta diagnosi e gestione?

Come Istituto stiamo lavorando su un grande studio, denominato PITER, che coinvolgerà più di 100 centri clinici. Si tratta di uno studio di coorte i cui risultati saranno utili per aiutarci a capire meglio quanto e come i nuovi farmaci possono essere in grado di modificare la storia della malattia e per definire meglio le migliori strategie terapeutiche da porre in essere. Parallelamente, il Ministero della Salute ha costituito la Consulta delle epatiti, come già era stato fatto per l'HIV, che potrà operare per elevare il grado di sensibilizzazione sociale sulla patologia e per incentivare comportamenti virtuosi di diagnosi e trattamento precoce.

Per chiudere, crede che si possa guardare al futuro con ottimismo e pensare a una possibile eradicazione della malattia?

Il futuro che auspichiamo, inaugurato dai due capostipiti (boceprevir e telaprevir) dei DAA, è di giungere a una terapia esclusivamente orale, ottenendo la guarigione nel 100% dei casi. Teoricamente i nuovi farmaci, oltre a cambiare la storia naturale della patologia, potrebbero portare progressivamente alla sua completa eradicazione. ■ ML

Cause principali di epatopatia cronica in Italia, dati 2006.



TRATTARE PER GUARIRE: L'OBIETTIVO DEL PROSSIMO FUTURO

A colloquio con **Carlo Federico Perno**

Professore ordinario di Virologia, Direttore della Scuola di Specializzazione in Microbiologia e Virologia, Università Tor Vergata, Roma

“
L'HCV è un virus eradicabile grazie alle nuove terapie
”

Perché il virus dell'epatite C è così insidioso?

L'HCV (o virus dell'epatite C) è un virus estremamente insidioso: da quando entra nell'organismo, per un periodo anche molto lungo (20-30 anni), dà pochissimi segni di sé (in medicina si parla di latenza clinica), ma lentamente e inesorabilmente si diffonde nel fegato, replica massicciamente (in una persona infettata sono prodotti fino a mille miliardi di particelle virali al giorno) e causa l'uccisione delle cellule epatiche (ossia lavora, replica e distrugge, pur non facendosi notare). Proprio il silenzio clinico dell'HCV è l'elemento più insidioso in quanto il più delle volte la diagnosi di infezione da HCV viene formulata quando ormai la malattia è in stadio avanzato (cirrosi o addirittura carcinoma epatico).

Quanti sono i genotipi conosciuti?

L'HCV è suddiviso in 7 genotipi diversi, 6 dei quali sono quelli più diffusi nell'uomo. L'estrema variabilità dell'HCV, insieme alla diversità tra genotipi, è la ragione prima della mancanza oggi di un vaccino efficace contro l'HCV, ma è anche la ragione per cui, in caso di fallimento della terapia, si sviluppano rapidamente ceppi virali resistenti alla terapia stessa.

Oltre che insidioso, l'HCV è anche difficilmente eradicabile? A che punto è la ricerca in questa direzione?

Per le sue caratteristiche strutturali e replicative, l'HCV è un virus eradicabile. Né l'HIV (virus dell'AIDS) né l'HBV (il virus dell'epatite B) sono era-

dicabili; una volta entrati nell'organismo, permangono per tutta la vita. Lo scopo della terapia anti-HBV o anti-HIV è pertanto quella di controllare il virus e di addormentarlo il più a lungo possibile. Nel caso dell'HCV, invece, possiamo pensare a una terapia in grado di eradicarlo, ossia di eliminarlo completamente dall'organismo e per sempre. Quindi, l'obiettivo della terapia anti-HCV è ambizioso: trattare per guarire definitivamente.

Di fronte a un virus così insidioso, quali sono le strategie più efficaci per impedirne la diffusione?

La prima strategia è la diagnosi precoce. Dato che il virus si trasmette anche per via sessuale, sia pure con bassa frequenza, conoscere il proprio status aiuta a mettere in atto comportamenti che riducano il rischio di trasmissione.

Una seconda strategia, assolutamente di primaria importanza, è il rispetto di rigorosissime norme di igiene sanitaria. Gli operatori sanitari e gli esperti di estetica devono mantenere altissimo lo standard di prevenzione attraverso una scrupolosa messa in atto delle regole di sterilizzazione. Il sangue, di contro, è oggi decisamente sicuro, grazie ai controlli ferrei effettuati sulle sacche da trasfondere.

La latenza clinica del virus produce un enorme 'sommerso': quali sono gli strumenti per diagnosticare l'epatite C?

È un peccato che sussista un sommerso così grande, dato che la diagnosi, grazie ad un banale test sierologico che indica la presenza o meno di anticorpi anti-HCV (quando ci sono gli anticorpi,

il più delle volte c'è anche il virus HCV), è facile. Uno screening semplice, in cui, oltre al classico test per il diabete, il colesterolo, e l'anemia, si aggiungesse anche il test HCV, permetterebbe di diagnosticare prima l'infezione e prevenire al meglio le sue conseguenze. Una sensibilizzazione dei medici di medicina generale potrebbe aiutare a ottenere questo risultato.

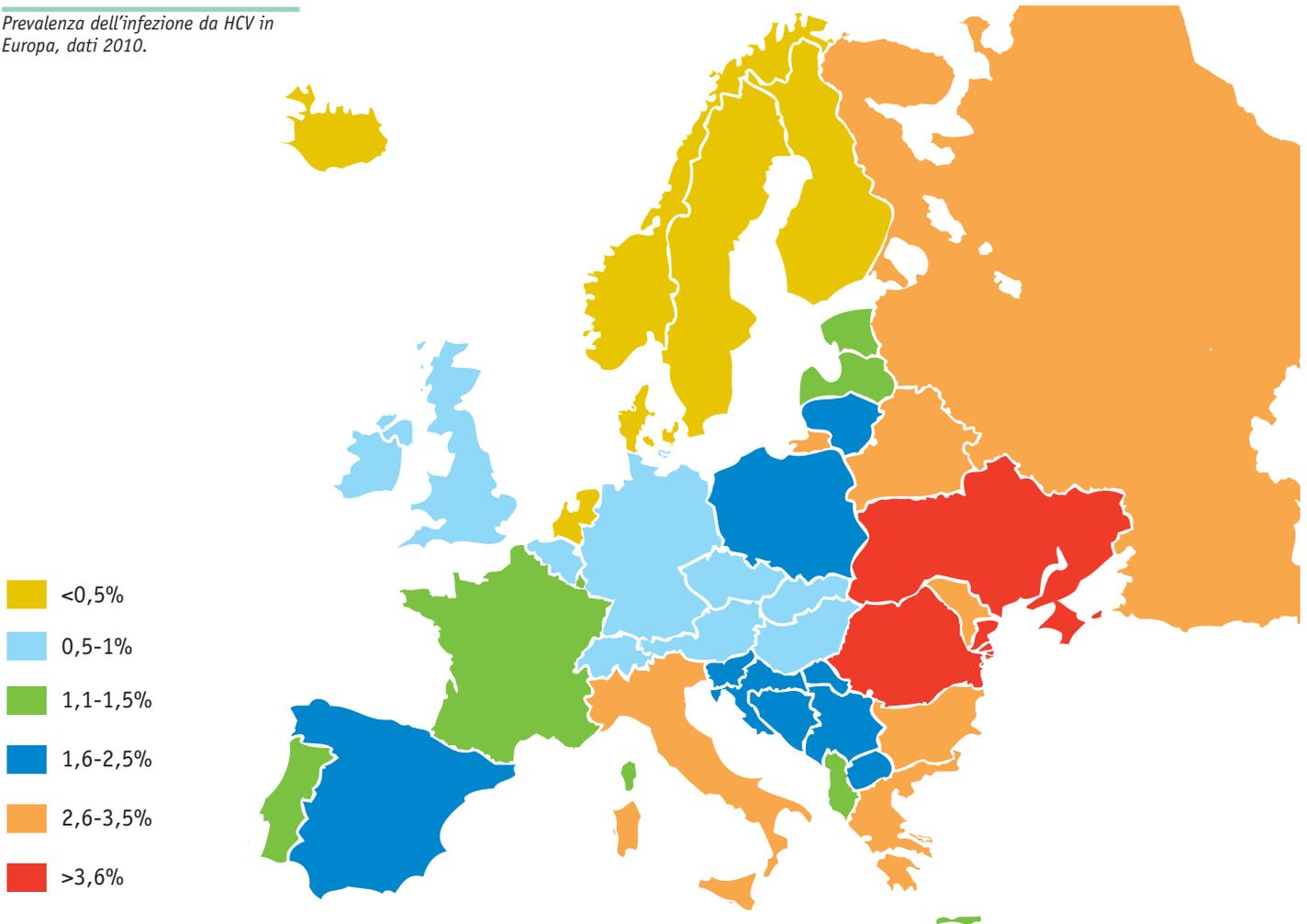
Un altro strumento in prospettiva di grande importanza è l'eliminazione del virus dalle persone infettate grazie alla terapia antivirale. Se una persona guarisce dall'HCV, non solo la sua malattia non progredisce, ma non avendo più il virus, questa persona non è più infettante.

È pensabile in futuro un trattamento preventivo contro l'HCV?

È evidente che, in linea di principio, il trattamento efficace, esteso a tutte le persone infettate, ridurrebbe praticamente a zero la trasmissione del virus, in quanto quest'ultimo non può sopravvivere nell'ambiente esterno, ma ha bisogno assoluto di passare da un organismo all'altro per espandersi e replicare (proprio come gli alieni di alcuni film di fantascienza).

Il fattore limitante di questo approccio preventivo, sicuramente il più attraente, è quello dei costi. È però certo che, anche solo riducendo il numero di persone infettate, a parità di comportamenti a rischio, si ridurrà il numero delle nuove infezioni. Il trattamento di tutte le persone infettate da HCV oggi non è attuabile, per ovvie ragioni economiche, ma tale ipotesi dovrà essere considerata nel futuro, quando e se ci saranno condizioni economiche e sanitarie diverse. ■ ML

Prevalenza dell'infezione da HCV in Europa, dati 2010.



EPATITE C: L'IMPORTANZA DELLA FORMAZIONE DEGLI OPERATORI

A colloquio con **Pier Luigi Canonico**

Presidente della Società italiana di Farmacologia e Direttore del Dipartimento di Scienze del Farmaco Università degli Studi del Piemonte Orientale Amedeo Avogadro - Vercelli, Novara, Alessandria

Professore, l'epatite C è una patologia con notevoli 'unmet medical needs'. Qual è il ruolo che l'innovazione farmacologica può avere nel migliorare il trattamento di questa insidiosa patologia?

Senz'altro l'innovazione farmacologica sta dando e può ancora dare contributi molto importanti per migliorare il trattamento di una patologia, come l'epatite C, con una prevalenza e un'incidenza significativa a livello italiano e mondiale. Ci sono stati indubbiamente già dei risultati significativi per la cura di questa patologia, soprattutto per alcuni genotipi virali specifici, permanendo

comunque degli 'unmet medical needs' – soprattutto per i genotipi più difficili – che il trattamento farmacologico potrebbe sicuramente aiutare a soddisfare. In particolare, la recente individuazione di due nuovi inibitori della proteasi – boceprevir e telaprevir – apre nuove e interessantissime opportunità di cura, con prospettive addirittura di eradicazione completa del virus e quindi di guarigione definitiva del paziente in un numero significativo di pazienti con genotipi specifici.

Nel corso di quest'anno si è svolta una serie di corsi patrocinati da SIF, SIFO e EPAC



onlus, con il suo coordinamento scientifico, sul tema "Impatto farmacoterapeutico e farmacoeconomico dei nuovi farmaci contro l'epatite C in Italia". Come e perché nasce l'idea di questi corsi itineranti?

Il progetto è nato da due considerazioni fondamentali.

Da un lato, l'estremo successo delle due edizioni del WEF-E (Workshop Nazionale di Economia e Farmaci in Epatologia), che hanno visto l'incontro di numerosi attori coinvolti nella gestione di questa malattia (clinici, istituzioni, società scientifiche, pazienti, esperti di HTA e farmacoeconomia), e un confronto costruttivo, che ha condotto ad alcuni documenti di sintesi estremamente significativi e utili.

D'altro, l'interesse della SIF, che si è sempre caratterizzata per un impegno nella ricerca scientifica, di approfondire problematiche più vicine alle esigenze del paziente: le problematiche di accesso alle terapie innovative ma anche approfondimenti di aspetti di farmacoepidemiologia, farmacoeconomia, farmacovigilanza utili a migliorare la gestione della patologia e quindi la salute del paziente.

Con queste premesse abbiamo deciso di effettuare un ciclo di corsi itineranti in 8 Regioni italiane per affrontare l'impatto farmacoterapeutico e farmacoeconomico dei nuovi farmaci, ben consci che l'introduzione di terapie innovative se da un lato è cosa estremamente interessante, dall'altro ha insite in sé problematiche di sostenibilità economica oltre che di identificazione di specifici percorsi diagnostico-assistenziali. Problematiche che abbiamo ritenuto utile e importante affrontare in un'ottica multidisciplinare e di confronto tra tutti gli stakeholder rilevanti.

Perché corsi regionali e non un unico corso nazionale?

Personalmente ritengo sia sempre auspicabile una visione nazionale e unitaria, ma esistono problematiche di tipo organizzativo che sono demandate alle Regioni e che devono da loro essere affrontate tenendo conto della peculiarità del contesto politico amministrativo regionale, seppur nel rispetto del diritto fondamentale all'equità di cura.

È soddisfatto dei risultati conseguiti in termini di contributo attivo alla crescita di conoscenza e consapevolezza sociale e professionale sul tema?

La mia valutazione è estremamente positiva perché il confronto è stato aperto e non condizionato. Sono state enunciate posizioni a volte diverse ma nel massimo rispetto reciproco e con spirito costruttivo. Un tipo di iniziativa che la SIF si auspica di poter continuare a sviluppare in questa e/o altre aree, eventualmente modificando la struttura dell'evento in funzione dei bisogni e delle esigenze specifiche.

Innovazione farmacologica e accesso al mercato: un rebus sempre più difficile da risolvere, come nel caso dei nuovi farmaci per il trattamento dell'epatite C?

Il problema è di estrema rilevanza e apparentemente difficile da risolvere. Bisogna, tuttavia, tenere in considerazione che un apparente incremento della spesa è controbilanciato nel tempo da una riduzione dei costi che si verificherebbero se i pazienti non fossero adeguatamente trattati. In aggiunta a ciò, ritengo che opportune strategie organizzative a livello regionale e chiari percorsi diagnostico-terapeutici sono elementi che possono permettere di ottimizzare l'appropriatezza delle cure e, per questa via, anche l'impiego delle risorse.

È chiaro che in un momento estremamente difficile da un punto di vista economico è essenziale, per arrivare a soluzioni realistiche e attuabili, un approccio condiviso tra tutti gli stakeholder coinvolti, fondato su due punti fondamentali:

1. queste terapie, se somministrate in modo appropriato, possono in un numero significativo di casi portare alla guarigione e, di conseguenza, nel tempo ridurre progressivamente le possibilità di contagio;
2. nel medio e lungo termine la riduzione delle spese potrebbe più che bilanciare i costi iniziali di trattamento.

È a partire da questi due punti fondamentali che bisogna ragionare insieme per trovare soluzioni utili a garantire al paziente la migliore cura possibile. ■ ML

“
L'incremento della spesa per l'introduzione dei nuovi farmaci contro l'epatite C sarebbe controbilanciato nel tempo da una riduzione dei costi che si verificherebbero se i pazienti non fossero adeguatamente trattati
”

IL DIRITTO ALLA GUARIGIONE PER TUTTI: LE ASPETTATIVE DEI PAZIENTI E IL RUOLO DELL'INNOVAZIONE TERAPEUTICA

di **Ivan Gardini**

Presidente EpaC - Associazione Onlus

“
È importante
che siano
stanziati i fondi
per garantire le
terapie per tutti
i pazienti
eleggibili alla
cura
”

Quali sono le ripercussioni sul vissuto di una persona causate dalla sieropositività all'HCV?

Questa è una domanda molto difficile: io dico sempre che l'epatite C è una malattia *double face*, con vari livelli di gravità. Finché la malattia non crea problemi fisici, anche visibili, il disagio resta confinato nella sfera psicologica, ovvero il malato vive un problema che è, soprattutto, di natura sociale: non potere o, al contrario, essere costretto a comunicare di essere malati, per esempio in famiglia, in ambito lavorativo o con il partner, crea un disagio anche nelle fasi meno gravi.

Purtroppo, quasi sempre per scarsa conoscenza, una malattia infettiva trasmissibile genera inquietudine sia nel portatore sia in chi gli sta vicino. Inevitabilmente il paziente-portatore viene spesso discriminato sotto varie forme, dalle più plateali a quelle più sottili e subdole.

È quando la malattia diventa cronica?

Quando poi la malattia si evolve, in una fase avanzata, manifestandosi con sintomi e danni fisici cronici, i disagi sono ben maggiori: la persona perde progressivamente la sua indipendenza, ha bisogno e deve farsi aiutare da altri, è costretta a comunicare che è ammalata.

Scatta una serie di meccanismi che cambiano radicalmente la vita quotidiana del soggetto ammalato: la vita sociale si riduce sempre più e i rapporti si limitano alle persone su cui può veramente contare, di solito familiari e amici intimi. Contestualmente, anche i soggetti che normalmente sono a stretto contatto con il paziente risentono della situazione e la qualità di vita si abbassa per l'intero nucleo familiare.

Fino ad oggi i pazienti sono stati curati con la 'duplice' terapia a base di peginterferone e ribavirina: quali sono gli 'unmet needs' di questo regime terapeutico?

L'eradicazione permanente del virus è il principale obiettivo del paziente, possibilmente con una terapia che dia luogo a pochi effetti collaterali, che duri il meno possibile, che funzioni su tutti i genotipi virali e anche in presenza di comorbilità: a tutt'oggi la 'duplice' non ha raggiunto questi obiettivi nella loro totalità.

Tutti noi ci auguriamo che l'avvento di nuovi farmaci possa colmare progressivamente queste necessità fino al punto in cui la malattia potrà essere sconfitta definitivamente e in tutti i pazienti. Il mio personale pensiero ovviamente va a tutti coloro che non riescono a sconfiggere il virus, e in particolare a quei sottogruppi di pazienti difficili da trattare come i cirrotici in fase avanzata, i coinfezioni HIV-HCV, i trapiantati di fegato con recidiva da HCV, tanto per citarne alcuni. L'auspicio è che cresca l'attenzione verso questi gruppi di pazienti che sono più a rischio di decesso di altri.

Dal punto di vista dei pazienti, quali sono i benefici da tenere in considerazione nel momento in cui si valuta la sostenibilità di una terapia innovativa?

Senza dubbio il beneficio maggiore è rappresentato dall'aumento di possibilità di guarigione. Non sono poi tanti i farmaci antivirali che guariscono definitivamente da infezioni virali così pericolose come l'epatite. Per un paziente con HCV, quindi, guarire significa raggiungere il massimo del beneficio. E ogni farmaco nuovo che facilita il raggiungimento di questo obiettivo è salutato con molto favore, rappresentando un grande va-

EpaC: CHI SIAMO E COSA FACCIAMO

Dalla fondazione del Comitato il 7 luglio 1999, EpaC ha sviluppato un *know how* concreto e operativo, che ha reso possibile lo svolgimento di attività nel settore dell'educazione, dell'informazione, della prevenzione, della solidarietà e del *counselling* a favore dei soggetti infetti da epatite virale e malattie del fegato correlate, e di chiunque desideri documentarsi maggiormente sulle patologie epatiche, in particolare sulle infezioni da virus dell'epatite.

Attraverso servizi di consulenza, informazione e prevenzione e sostegno alla ricerca, EpaC fornisce supporto gratuito a tutti i cittadini con particolare riguardo ai soggetti più svantaggiati, come i malati affetti da epatite virale non eleggibili ai trattamenti antivirali, e/o a quelli che versano in condizioni di salute particolarmente precarie, come i pazienti con cirrosi epatica o epatocarcinoma, quelli in lista di attesa per il trapianto di fegato, i trapiantati, i pazienti che non rispondono alle attuali terapie.

Nello specifico EpaC

- sviluppa comunicazione e attività mirata all'accesso precoce alle sperimentazioni cliniche;
- ove possibile, offre un sostegno mirato di tipo materiale;
- tutela i malati oggetto di ingiuste discriminazioni e vessazioni attraverso l'offerta di servizi informativi e consulenze orientative di natura giuridica;
- favorisce e finanzia progetti di ricerca finalizzati a migliorare le attuali conoscenze sull'epatite C e sull'impatto sociale, economico e sanitario causato dalla patologia epatica.

Nel giugno 2004 è stata fondata l'Associazione EpaC Onlus in sostituzione del Comitato, per dare continuità a quanto è stato creato e raggiungere nuovi obiettivi, sempre nell'ottica di migliorare la qualità della vita dell'ammalato e aumentarne il benessere.

Le iniziative in corso

- **Valutazione dei costi sociosanitari e della qualità di vita nei soggetti affetti da malattia epatica in Italia**, uno studio finalizzato alla dimostrazione pratica che la diagnosi precoce dell'epatite può far risparmiare risorse al Servizio Sanitario Nazionale e aumentare la qualità della vita dei pazienti.
- **Progetto SOS fegato**, per garantire un'informazione scientifica di qualità, equilibrata e semplificata, attraverso 7 siti internet con dominio separato, su epatite C, epatite B, cirrosi, tumore del fegato, trapianto di fegato e steatosi.
- **L'Esperto Risponde**, un servizio informativo per consentire a chiunque lo desideri di porre una domanda e ricevere una risposta in tempi ragionevoli da un medico esperto e qualificato.

EpaC Associazione Onlus • www.epac.it

lore per il paziente e anche un risparmio notevole sui costi sostenuti dal Servizio Sanitario Nazionale.

Vanno poi valutati la tollerabilità in termini di effetti collaterali, la durata del trattamento, il costo e, quindi, il numero di pazienti che può realmente beneficiare dell'innovazione.

Se, per una qualunque ragione, il farmaco innovativo può essere utilizzato solo da una piccola frazione di pazienti, lo considero un'innovazione 'elitaria' di difficile accesso, poiché i benefici vanno a pochi, rispetto alla massa dei pazienti in attesa di essere curati.

Come rappresentante della più importante associazione di pazienti, può illustrarci le necessità da loro espresse per garantire che l'innovazione terapeutica sia alla portata di tutti?

L'associazione si è posta recentemente il problema di come portare le necessità, i desideri e le aspettative dei pazienti ai tavoli di lavoro con istituzioni pubbliche e associazioni scientifiche. Il modo migliore di rappresentare i pazienti è quello di chiedere direttamente a loro un'opinione su argomenti ritenuti di primaria importanza.

Per questo motivo abbiamo deciso di scattare una 'fotografia' sulle percezioni dei pazienti riguardo all'accesso ai nuovi farmaci in un periodo di 'pre-commercializzazione' attraverso un sondaggio tra i nostri iscritti. Alla domanda 'Qual è la presa di posizione più giusta che l'Associazione EpaC dovrebbe tenere pubblicamente sull'accesso ai nuovi farmaci?', l'83% dei 727 intervistati ha risposto che l'Associazione deve chiedere, sempre e comunque, che siano stanziati i fondi per garantire le terapie per tutti i pazienti eleggibili alla cura, a prescindere dalla gravità della malattia stessa.

Ci pare un plebiscito sufficiente a dimostrare che il desiderio di guarire è indipendente dalla gravità della patologia: in base alla nostra esperienza, possiamo confermare che nessun paziente (pienamente consapevole della malattia) riesce a convivere felicemente con un virus che quasi sempre condiziona una parte o l'intera sua esistenza. In sostanza, che sia con duplice o con triplice terapia, il diritto alla guarigione va comunque garantito a tutti i pazienti. ■ ML

IMPATTO ECONOMICO INDOTTO DALLE PATOLOGIE HCV-CORRELATE

di **Francesco Saverio Mennini**

Facoltà di Economia, Università degli Studi di Roma Tor Vergata e Kingston Business School, Kingston University, London, UK

“
L'impatto economico della progressione dell'epatite C costituisce un onere gravoso per il Servizio Sanitario Nazionale
 ”

Introduzione

L'epatite C cronica rappresenta, soprattutto in Italia, un problema rilevante per la sanità pubblica. Rispetto a questo, bisogna considerare le caratteristiche stesse della malattia. La diagnosi iniziale di infezione è infatti difficoltosa, perché la fase acuta decorre quasi sempre in modo asintomatico e l'evoluzione verso la cirrosi e le sue gravi complicanze è lenta e per lo più silente.

Non sono disponibili, inoltre, molti dati epidemiologici solidi sull'HCV nel nostro Paese, anche se sappiamo che esistono delle prevalenze che differiscono sia per età (picchi più alti nei soggetti di età più avanzata e in alcuni gruppi di giovani) sia per distribuzione geografica (maggiore prevalenza al Sud e Centro rispetto al Nord). È stato dimostrato un chiaro gradiente nord-sud, con una prevalenza riferita e aggiustata per età dell'1,6% nel Nord, del 6,1% nel Centro e del 7,3% nel Sud Italia. Analisi condotte su fattori di rischio confermano che tra le primarie vie di trasmissione virale si annoverano quella ospedaliera e sanitaria.

Nel nostro Paese lo screening per HCV e la sua sorveglianza sono minimi a livello nazionale; la maggior parte delle informazioni proviene da studi regionali o locali. Pertanto, è complesso stimare in modo attendibile la prevalenza e l'incidenza del virus e delle patologie HCV-correlate.

Da quanto sopra esposto, e considerando gli studi recenti, appare evidente come l'impatto economico della progressione della malattia costituisca un onere gravoso per il Servizio Sanitario Nazionale. Ciò è anche dovuto al fatto che i portatori cronici asintomatici possono continuare ad essere contagiosi anche in assenza di segni clinici e laboratoristici di malattia epatica.

Conseguentemente, diviene fondamentale evidenziare i costi e il peso economico (*burden*) del-

le patologie HCV correlate per poter meglio comprendere la portata del problema al fine di stabilire in maniera più attenta quante e quali risorse rendere disponibili per l'utilizzo di nuove terapie efficaci da collegare al livello di sostenibilità della spesa.

Costi e burden delle patologie HCV-correlate in Italia

I costi associati alle epatiti virali sono elevati e tendono ad aumentare in funzione dell'aggravarsi della patologia. Ai costi diretti delle cure somministrate per l'epatite si aggiungono quelli indiretti collegati alla perdita di produttività per disabilità e morte prematura delle persone affette dalla malattia¹.

Questi ultimi, soprattutto nel nostro Paese dove la spesa previdenziale e quella collegata alla perdita di produttività sono quasi a totale carico dell'INPS, rappresentano una voce di costo da tenere sotto controllo in quanto strettamente collegata alla crescita/diminuzione della spesa pubblica in generale.

L'epatite cronica da virus C, infatti, modifica lo stato di salute e determina una considerevole perdita di produttività (fatica e riduzione della qualità di vita anche quando non si riscontra la progressione del danno epatico). A questo bisogna poi aggiungere una riduzione significativa delle condizioni generali di salute (attività fisica, lavorativa e sociale complessivamente inferiori nei pazienti con infezione cronica lieve o moderata rispetto alla popolazione generale) che analisi recenti quantificano in 955.000 anni di vita persi per morte prematura o vissuta con disabilità.

Per una definizione corretta dei costi è importante anche stabilire il dato di prevalenza, soprattutto

Stime epidemiologiche delle patologie HCV-correlate

Variabili	Stime epidemiologiche	
	Minimo	Massimo
Prevalenza ²⁻⁵	2,0%	3,5%
Popolazione infetta	1.207.000	2.110.000
Cronicizzazione 70% ^{2,3}	845.000	1.478.000
Cirrosi 15-20% ⁶⁻⁸	150.000	240.000
Trapianti anno ^{3,7}	690	1.100
Epatocarcinomi anno ^{3,8}	2.800	3.500
Decessi anno ⁷	2.200	12.300

to perché in Italia si registra una prevalenza notevolmente superiore rispetto agli altri Paesi europei, che varia dal 2% al 3,5%²⁻⁵. Sulla base di tali dati, sono stati calcolati i range con cui si distribuiscono i pazienti in ogni singolo stato di patologia HCV-correlata (vedi tabella).

Si ritiene che il numero dei pazienti attualmente in carico nei centri deputati alla gestione e al monitoraggio delle patologie HCV-correlate corrisponda, nel nostro Paese, a circa 74.000 (IC 95%: 67.500-120.000).

Per quanto riguarda i costi sanitari diretti, le diverse voci (ricoveri ospedalieri, visite mediche, procedure diagnostiche e terapie) prendono in considerazione la frequenza di ospedalizzazione, la durata media della degenza, il costo degli interventi e la terapia farmacologica, calcolati per ciascuno stadio della patologia in base a rilievi nazionali.

I costi del trattamento aumentano, come evidenziato in letteratura, in funzione del grado di severità della condizione patologica. Il costo passa dai 246,03 euro per pazienti con epatite cronica, ai 6075,46 euro per quelli con epatocarcinoma³. Ovviamente, così come è stato confermato da uno studio americano⁹, esiste una correlazione diretta tra severità della morbosità e costi.

La preponderanza delle risorse è assorbita dalla cirrosi e dalle forme avanzate di epatopatia. Si ritiene, quindi, critico intervenire in modo appropriato e precoce per limitare l'evoluzione di una patologia che determina un significativo assorbimento di risorse economiche. La spesa che i servizi sanitari sostengono attualmente si associa ad una ridotta probabilità di riguadagnare salute. Combinando i dati di costo unitario e quelli epi-

demologici, è stata stimata la spesa complessiva diretta sostenuta annualmente per le patologie HCV-correlate in Italia. Pur essendo stata stimata in modo conservativo, la spesa annuale assorbita dalle manifestazioni indotte dall'HCV è compresa tra i 370 e i 612 milioni di euro.

Una cifra approssimativamente simile è dissipata per perdite di produttività (costi indiretti). Infatti, applicando lo stesso metodo che ha permesso di stimare i costi diretti, è stato possibile calcolare che l'impatto delle patologie HCV-correlate in termini di costi indiretti dovrebbe essere compreso tra i 354 e i 678 milioni di euro.

Il numero delle giornate perse varia in funzione del grado di severità dell'epatopatia: epatite cronica = 18 giorni, cirrosi = 70 giorni, epatocarcinoma = 90 giorni, trapianto = 180 giorni.

Risultati

In base ai dati descritti in precedenza, è stato stimato l'onere sostenuto annualmente per le patologie HCV-correlate in Italia.

Pur essendo stato calcolato in modo conservativo, l'HCV assorbe circa 900 milioni di euro. Di questa cifra, poco meno della metà è costituita da costi diretti: 26% per farmaci e 21% per spese ospedaliere e di gestione.

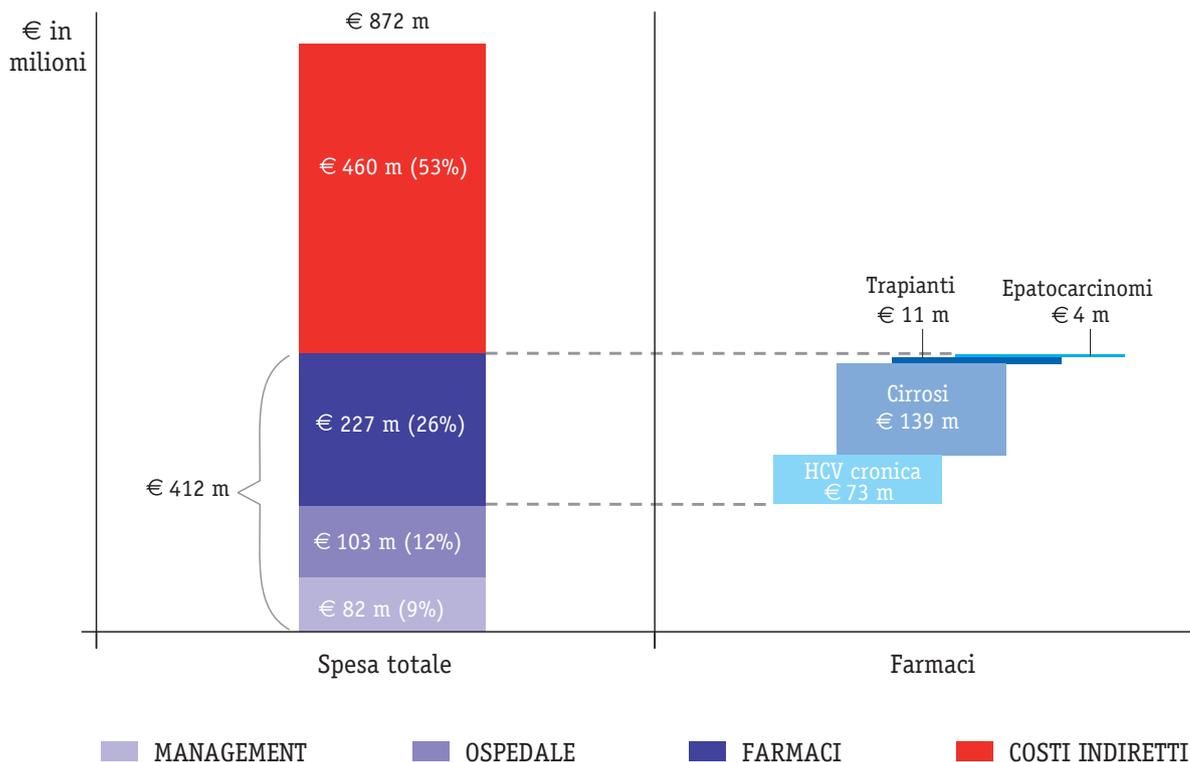
In confronto alla spesa per i farmaci, quella ospedaliera sembra bassa, ma in realtà è esattamente il contrario, se esaminata considerando la numerosità dei pazienti (pochi pazienti ospedalizzati con spesa media pro capite molto elevata). Viene poi confermato, come è stato detto in precedenza, che i costi diretti sostenuti dal Servizio Sanitario Nazionale aumentano proporzionalmente alla severità del quadro clinico.

Commenti

L'infezione cronica da HCV è una condizione patologica caratterizzata da un elevato impatto economico e sociale. In particolare in Italia l'analisi epidemiologica dell'ECDC evidenzia tassi di prevalenza tra i più alti in Europa (prevalenza del 2,0-3,5%).

Gli stati patologici avanzati indotti da HCV (cirrosi, cirrosi scompensata, epatocarcinoma) determinano un elevato assorbimento di risorse eco-

Spesa annuale complessiva media per le patologie HCV correlate in Italia.



nomiche, in particolare quando sopraggiunge la necessità di intervenire con un trapianto di fegato. La spesa annuale, generata dalle manifestazioni indotte dall'HCV, è compresa tra i 370 e i 612 milioni di euro.

Si sente la necessità di ricorrere a strumenti che permettano un'appropriata stratificazione dei pazienti eleggibili al trattamento così da consentire un uso efficiente delle risorse disponibili nell'utilizzo delle nuove terapie farmacologiche che stanno per entrare in commercio.

Dai dati elaborati risulta certamente evidente il peso economico delle patologie HCV correlate nel nostro Paese, che devono far riflettere molto i decisori in merito agli interventi, anche preventivi, da attuare nonché sull'importanza di definire attentamente il fabbisogno espresso così da poter programmare quante e quali risorse rendere disponibili per i trattamenti indirizzati a questa patologia. ■

BIBLIOGRAFIA

- Carosi G, Caporaso N, Gardini I, Mazzotta F, Prati D, Rizzetto M, Rossi A, Salvagnini M, Taliani G: Epatiti summit 2010. Un'emergenza sommersa: opinioni e strategie a confronto, 2010.
- European Centre for Disease Prevention and Control: Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm, ECDC, 2010.
- Libro Bianco AISF 2011: Proposta per un piano nazionale per il controllo delle malattie epatiche. Definizione ambiti e possibili interventi, 2011.
- EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011, 55: 245-264.
- ISTAT: Dati di popolazione relativi al 2010. www.demo.istat.it/pop2010/index.html.
- Esteban JI, Sauleda S, Quer J: The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. J Hepatol 2008; 48: 148-162.
- Mariano A, Scalia Tomba G, Tosti ME, Spada E, Mele A: Estimating the incidence, prevalence and clinical burden of hepatitis C over time in Italy. Scand J Infect Dis 2009; 41: 689-699.
- Muhlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczynski G, Zeuzem S, Siebert U: HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. BMC Public Health 2009; 9: 34.
- Pyenson B, Fitch K, Iwasaki K: Consequences of hepatitis C virus (HCV): costs of a baby boomer epidemic of liver disease. New York, Milliman Inc, 2009.

IMPLEMENTAZIONE DI UN MODELLO BAYESIANO PER UNA VALUTAZIONE PRE-HTA DELLA TRIPLICE TERAPIA IN PAZIENTI AFFETTI DA HCV

di **Americo Cicchetti, Matteo Ruggeri, Silvia Coretti**

ALTEMS, Alta scuola di economia e management dei sistemi sanitari, Università Cattolica del Sacro Cuore

L'attuale standard di cura (SOC) per l'epatite C è rappresentato da (Peg)interferone in associazione con ribavirina. Due nuovi inibitori dell'integrasi virale, boceprevir e telaprevir, in aggiunta alla SOC hanno dimostrato negli studi registrativi un incremento di circa il 30% dell'efficacia nei pazienti con genotipo 1 sia naïve sia reduci da fallimento terapeutico. L'imminente arrivo sul mercato nazionale di questi due principi attivi ha suscitato un enorme interesse tra gli stakeholder in Italia, dove la prevalenza della patologia è superiore rispetto agli altri Paesi europei.

La seconda edizione del Workshop di Economia e Farmaci in Epatologia (WEF-E) ha approfondito i risvolti della possibile adozione di queste due molecole in Italia secondo le dimensioni dell'HTA. La

valutazione economica della triplice terapia è stata effettuata comparando tre strategie di cura: SOC (A); triplice terapia nei pazienti con precedente fallimento terapeutico (B); triplice terapia in tutti i pazienti con genotipo 1 (C). I costi e i benefici, espressi in termini di *quality adjusted life years* (QALYs), delle alternative sono stati quantificati secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

La valutazione è stata condotta tramite un modello decisionale bayesiano, che ha permesso di simulare la progressione di un'ipotetica coorte di pazienti. Il costo della triplice terapia è stato quantificato utilizzando come proxy il costo medio terapia basato sui prezzi di cessione al SSN negoziati con AIFA (euro 20.000/paziente). L'efficacia incrementale di boceprevir e telaprevir è



**cresce
la libertà
di Pensiero**

Più riviste, più argomenti, più informazione per tutti
e per gli abbonati anche la libertà di navigare on line tutto l'anno

numero verde 800 259620 ~ www.pensiero.it/riviste ~ abbonamenti@pensiero.it

LE Riviste
Il Pensiero Scientifico Editore



stata quantificata come media dei risultati ottenuti nei trial registrativi. In ogni braccio, il paziente trattato con successo resta nello stato di HCV cronica e riceve una serie di accertamenti negli anni successivi. In caso di ulteriore fallimento terapeutico il paziente sviluppa cirrosi o HCC secondo determinate probabilità di transizione. Lo stato di cirrosi scompensata può prevedere l'elezione dei pazienti al trapianto di fegato. Le probabilità di transizione che determinano in ogni ciclo del modello la proporzione di pazienti che transita a un successivo stato di salute sono state stimate sulla base di studi precedentemente pubblicati.

La valutazione dei costi

Il costo delle tre strategie è stato quantificato utilizzando i dati AIFA per tutte e tre le strategie terapeutiche considerate, il Nomenclatore tariffario delle prestazioni specialistiche e ambulatoriali per le visite e gli esami diagnostici, e il tariffario DRG per le ospedalizzazioni.

Ipotizzando una coorte di 14.000 pazienti, il costo dei trattamenti è stato stimato a 140 milioni di euro per la strategia A, 280 milioni per la strategia B e 420 milioni per la strategia C. Considerando invece il costo dell'intero percorso terapeutico, lungo l'intero arco di vita dei pazienti è stato possibile stimare il rapporto costo-efficacia delle varie alternative. I risultati dello studio sono espressi in termini di costo per QALY guadagnato passando da una strategia all'altra. Tale indicatore è stato monitorato osservando i risultati a distanza di 5, 10, 20, 30 anni dall'inizio del tratta-

mento. Poiché quest'ultimo impone un investimento immediato a fronte di benefici futuri, i risultati sono tanto più favorevoli quanto più il momento di osservazione si allontana. Se si adotta una soglia di accettabilità compresa tra 22.000 e 44.000 euro, l'investimento nelle nuove molecole risulta favorevole a partire da un orizzonte di 10 anni. Il costo/QALY a 20 anni è pari a 21.000 euro per B vs A, a 20.000 euro per C vs A, e a 19.000 euro per C vs B. A 20 anni le tre comparazioni producono un costo per QALY guadagnato pari a 6000, 6600 e 7000 euro rispettivamente. È stata condotta un'analisi di sensibilità a una via per verificare l'impatto dei parametri incerti sui risultati. L'impatto dei valori di efficacia è risultato maggiore dell'impatto dei valori di costo. Per orizzonti temporali superiori a 20 anni, le strategie B e C hanno comunque riportato un costo/QALY guadagnato sostenibile.

I dati di costo-efficacia

Sempre nell'ottica di testare la robustezza dello studio è stata condotta una simulazione Monte Carlo finalizzata alla creazione di 1000 scenari in cui tutti i parametri critici inseriti nel modello variassero in maniera simultanea secondo determinate distribuzioni di probabilità. In oltre il 68% delle osservazioni il costo/QALY delle strategie C e B rispetto alla A risulta inferiore alla soglia di 44.000 euro/QALY. La strategia C rispetto alla B è costo-efficace nel 55% dei casi.

Il rapporto costo-efficacia della somministrazione della triplice terapia appare favorevole nel lungo periodo. Tuttavia ci si attende un poderoso impatto sul budget, la cui entità sarà determinata dalla quota di pazienti considerati eleggibili al trattamento.

Sulla base dei dati di efficacia attualmente disponibili, è stato stimato che la triplice terapia, solo nei pazienti che non rispondono alla duplice, consentirebbe di evitare 30 morti in cinque anni e 236 morti in 10. Tale trattamento avrebbe anche un impatto non trascurabile sulla progressione della malattia: sarebbe possibile evitare 78 casi di epatocarcinoma in 5 anni e 133 in 10 anni, e 13 casi di cirrosi scompensata in 5 anni e 48 in 10 anni. Il raggiungimento di questi outcome richiederebbe un investimento di 236 milioni di euro nel lungo periodo, ipotizzando un costo del trattamento pari a 20.000 euro per paziente.

I costi 'reali' della terapia per l'epatite C: risultati di un'indagine olandese

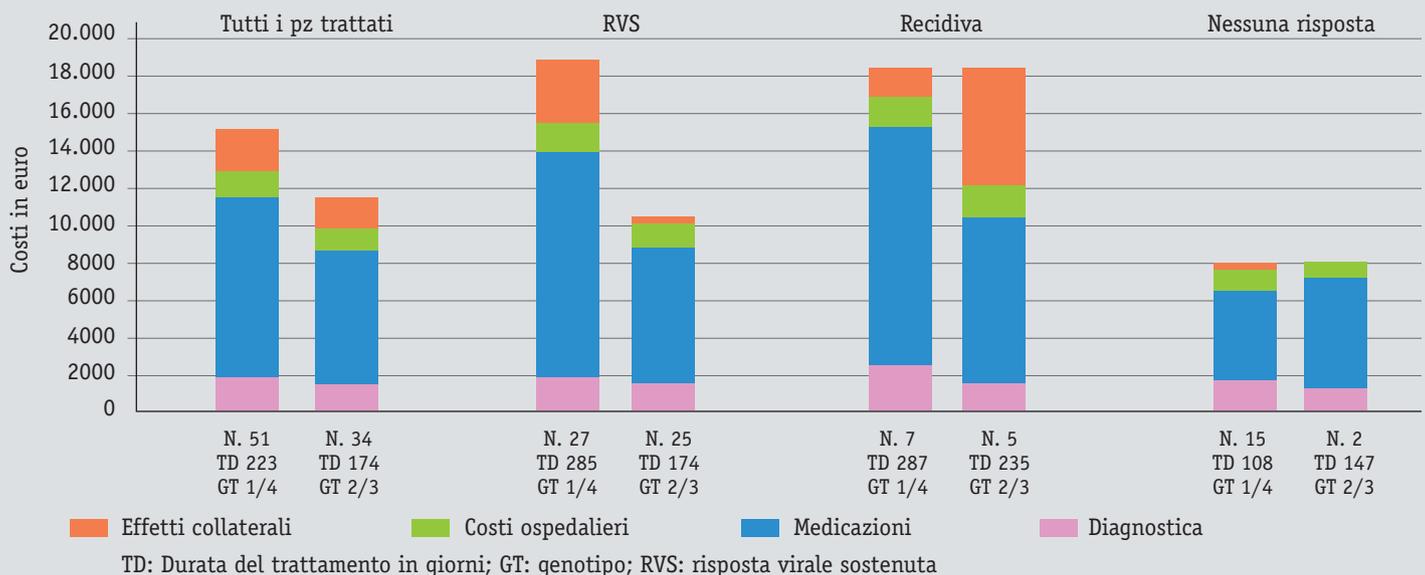
Helsper CW, Hellinga HL, van Essen GA et al
Real-life costs of hepatitis C treatment
 Neth J Med 2012; 70: 145-153

Tra le possibili metodologie di valutazione dei costi di un trattamento farmacologico, quella recentemente utilizzata da un team multidisciplinare di ricercatori olandesi è particolarmente interessante perché ha calcolato i costi 'reali' del trattamento dell'infezione da epatite C. I costi cioè sono stati valutati stratificando un centinaio di pazienti trattati con interferone e ribavirina in diversi ambienti, specialistici e non, in base ad alcune variabili che possono influenzare la durata e l'esito delle cure e quindi il loro onere complessivo.

Sono stati considerati in primo luogo i differenti genotipi virali implicati nell'infezione, la cui prevalenza può variare da Paese a Paese e condizionare in modo differente l'esito della terapia, la probabilità di una risposta virale positiva e protratta nel tempo o, all'opposto, l'eventualità di una o più recidive con relativo aggravio dei costi. Infine, è stato calcolato il costo derivante dalla cura degli eventi avversi, tutt'altro che rari nel lungo arco di tempo in cui i pazienti vengono trattati con i farmaci oggi in uso. I costi medi del trattamento, riferiti ai casi di infezione da geno-

tipo 1/4 (di solito i più frequenti ma anche i più difficili da trattare) sono stati pari a 12.900 euro (escludendo i casi con eventi avversi). Ma nei pazienti in cui si registrava una risposta virale sostenuta (RVS), che in pratica viene considerata alla stregua di una guarigione, la spesa media saliva a 15.500 euro, per effetto di un trattamento maggiormente protratto nel tempo. Laddove invece i pazienti andavano incontro a recidiva dopo un successo iniziale la spesa saliva a 16.800 euro. Faceva ovviamente lievitare i costi la comparsa di eventi avversi, tenendo conto che questi sono essenzialmente rappresentati da una neutropenia secondaria all'interferone, che richiede la prescrizione di farmaci stimolanti la produzione di globuli bianchi particolarmente costosi. Alla fine, la spesa media per paziente 'guarito', inclusi gli eventuali eventi avversi di origine farmacologica, saliva a 28.500 euro. Non sono stati identificati altri fattori incidenti in modo significativo sui costi del trattamento, tipo età, sesso, consumo di droghe per via ev, setting di terapia o comorbilità di vario tipo. Se, dunque, nel determinare la spesa complessiva giocano un ruolo predominante le eventuali ricadute a distanza, che obbligano a prolungare la terapia, e gli eventi avversi, che richiedono terapie supplementari, è evidente che per migliorare il profilo di costo-efficacia della terapia diventa indispensabile poter disporre di farmaci 'più potenti', capaci di aumentare le probabilità di RVS, ridurre la durata del trattamento e minimizzare gli effetti collaterali. Dal punto vista socioeconomico potrebbero rivelarsi molto utili nel medio-lungo termine i nuovi farmaci antivirali (cosiddetti DAA - *Direct Acting Antivirals*) entrati da poco nell'armamentario terapeutico dell'infezione da virus C. ■ GB

Componenti di costo del trattamento farmacologico antivirale, specificati in base all'esito del trattamento



Epatite C e costo delle sequele dell'infezione

El Khoury AC, Klimack WK, Wallace C, Razavi H
Economic burden of hepatitis C-associated diseases in the United States

J Viral Hepat 2012; 19: 153-160

Gordon SC, Pockros PJ, Terrault Na et al
Impact of disease severity on healthcare costs in patients with chronic hepatitis C (CHC) virus infection

Hepatology 2012; 56: 1651-1660

Poiché l'infezione cronica da virus C può evolvere, se non curata adeguatamente, verso la cirrosi o, peggio, il carcinoma epatocellulare, l'onere socioeconomico di questa forma morbosa aumenta man mano che l'età della popolazione infettata cresce. Negli Stati Uniti, per esempio, una percentuale elevata di individui è stata colpita dal virus C fra gli anni Sessanta e Settanta del secolo scorso per effetto dell'elevato consumo di droghe per via ev. Adesso questa coorte, la cui età si aggira attorno ai 60-65 anni, rappresenta un gruppo ad alto rischio per complicanze epatiche dell'infezione sicché si stima che entro il 2020 la prevalenza della cirrosi e del tumore al fegato potrebbe aumentare dell'80% con un parallelo incremento delle morti per cause epatiche del 181%. Di conseguenza, il numero di decessi correlati all'infezione da HCV potrebbe superare per la prima volta il numero di morti legate all'infezione da HIV.

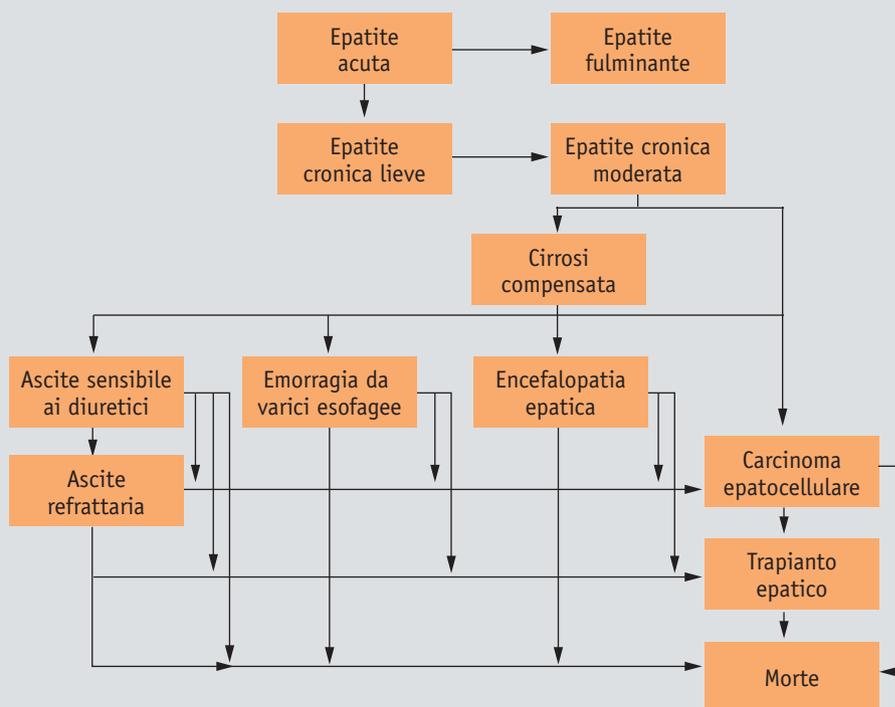
Una stima più accurata dei costi necessari per la cura delle complicanze dell'infezione da HCV acquista pertanto un'importanza particolare perché rappresenta la base per tutte le decisioni che riguardano un'allocatione razionale delle risorse da destinare alla malattia, ma permette anche di definire meglio la costo-efficacia delle nuove terapie antivirali. Non si dimentichi infatti che una precoce identificazione dell'infezione ed una terapia antivirale tempestiva sono oggi l'unica reale barriera alla diffusione e alla possibile evoluzione di una malattia che può avere conseguenze devastanti.

Grazie ad una metanalisi condotta su 50 studi clinici pubblicati nell'arco degli ultimi 25 anni su coorti di pazienti curati negli Stati Uniti è stato possibile chiarire, con un buon grado di affidabilità, in che modo l'evoluzione della malattia dallo stadio di epatite cronica fino all'ascite refrattaria o

al cancro si traduca in una parallela progressione delle risorse economiche destinate alla cura dei pazienti. Così, ad esempio, se l'epatite cronica di grado moderato comporta una spesa annuale pro capite relativamente limitata (pari a circa 155 dollari), in caso di cirrosi compensata la spesa oscilla fra 600 e 1110 dollari, ma sale vertiginosamente in caso di encefalopatia epatica (che corrisponde ad una cirrosi in fase di scompenso) alla cifra di 16.000 dollari. Se poi si verifica un'emorragia da varici esofagee, il costo medio pro capite si attesta attorno ai 25.000 dollari, ma può arrivare ad oltre 40.000 dollari l'anno in caso di carcinoma epatocellulare. Al top si colloca ovviamente il trapianto epatico, il cui costo medio è superiore ai 200.000 dollari.

Benché le cifre riportate siano puramente indicative e probabilmente sottostimino la spesa effettiva, anche perché molti degli studi analizzati sono relativamente datati, resta intatto il loro significato: la progressione della malattia comporta un incremento esponenziale della spesa. Un'analisi retrospettiva recente, condotta sempre negli Stati Uniti, ha infatti riportato costi diretti annuali molto superiori e ha confermato che, con il passaggio dall'epatopatia cronica non cirrogena alla malattia scompensata, la spesa può aumentare fino al 200%. Poiché si prevede che nel prossimo decennio numerose nuove terapie saranno disponibili per la cura dell'epatite C, è evidente che qualunque dibattito sulla loro costo-efficacia dovrà tenere in considerazione l'impatto significativo delle sequele sull'onere totale della malattia. ■ GB

Possibili sequele dell'infezione da virus dell'epatite C.



Epatite C in Europa: un'analisi centrata sul paziente

da Costa DiBonaventura M, Yuan Y, Wagner J-S et al
The burden of viral hepatitis C in Europe: a propensity score analysis of patient outcomes
 Eur J Gastroenterol & Hepatol 2012; 24: 869-877

La prevalenza dell'epatite C in Europa è ben conosciuta, ma pochi studi hanno messo a fuoco l'impatto diretto dell'infezione sulla salute nei diversi Paesi. Mancano in particolare indagini di popolazione su vasta scala né è stato dato sufficiente risalto agli effetti che la malattia può avere sulla qualità di vita, sul lavoro e sulle attività quotidiane della popolazione generale. Quasi sempre, infine, gli studi disponibili riguardano pazienti con malattia avanzata, affetti cioè da cirrosi o tumore al fegato, sottostimando così i casi molto più numerosi di infezione cronica non ancora evolutiva o i pazienti con epatite di grado lieve-moderato.

Informazioni preziose sulla situazione europea sono adesso disponibili con la pubblicazione di una vasta indagine (European Union National Health and Wellness Survey) condotta nel 2010 in 5 Paesi, fra cui l'Italia, attraverso un questionario diffuso in internet e coordinata da un Istituto di ricerca nordamericano. L'indagine ha coinvolto oltre 57.000 utenti della rete e ha identificato 336 individui con una diagnosi di infezione da HCV.

Per la definizione del gruppo di controllo è stata adoperata la tecnica del *propensity score*, la metodologia statistica attualmente più utilizzata per ridurre i bias nel confronto tra gruppi ed ottenere due gruppi di pazienti relativamente ben bilanciati, riducendo al minimo tutti i fattori confondenti. Lo strumento utilizzato per la raccolta dei dati era un questionario multidimensionale articolato in una serie di domande riferite ad 8 domini di salute (attività fisica, limitazioni di ruolo dovute alla salute fisica, dolore fisico, percezione dello stato di salute generale, vitalità, attività sociali, limitazioni di ruolo dovute allo stato emotivo, salute mentale) integrato da alcuni punteggi riguardanti lo stato di salute fisica e mentale per poter ricavare un'istantanea sufficientemente completa della qualità di vita delle persone intervistate.

Premesso che le stime sulla prevalenza dell'infezione estrapolate dall'indagine ricalcano da vicino i dati ufficiali dell'OMS (con l'Italia nettamente in testa nelle percentuali di infezione, seguita a breve distanza dalla Spagna), l'analisi dei diversi domini di salute investigati ha evidenziato un netto peggioramento della qualità di vita dei pazienti HCV rispetto ai controlli, con una riduzione significativa nei domini dell'attività fisica, delle limitazioni di ruolo dovute allo stato emotivo, del dolore corporeo e della percezione dello stato di salute generale. Degno di nota inoltre il fatto che i pazienti, pur non presentando livelli di assenteismo

Comorbidità più frequenti nei pazienti HCV positivi

	N	% pesate
Disturbi del sonno	128	36,23
Dolore	109	31,66
Ansietà	100	27,64
Iperensione	84	25,58
Emicrania	80	21,49
Depressione	79	21,48
Pirosi	67	18,68
Ipercolesterolemia	55	17,28
Artrite	52	14,91
Infezione da HBV	40	14,70
Cefalea	53	12,85
Disturbi tiroidei	45	12,42
Bronchite cronica	44	12,28
Diabete	43	12,10

significativamente superiori ai controlli, risultano assai meno produttivi sul lavoro a causa del proprio stato di salute. Infine, nel corso degli ultimi 6 mesi, i pazienti riportano un numero significativamente maggiore di visite mediche rispetto ai controlli. Le comorbidità più frequentemente riferite dal gruppo HCV positivo sono riassunte nella tabella.

Tutt'altro che trascurabile risulta dunque l'impatto della malattia da HCV sulla qualità di vita, sulla performance lavorativa e sul consumo di risorse sanitarie, e il dato è ancora più significativo se si tiene conto che il campione preso in esame era composto per lo più da individui con forme meno evolute di malattia, per esempio con una percentuale di pazienti affetti da cirrosi relativamente esigua (2,2%).

Le informazioni ottenute, se mettono ancora una volta l'accento sulla rilevanza economica delle politiche di prevenzione e diagnosi precoce della malattia, sono altresì di grande aiuto per i decision maker chiamati a stabilire i criteri di immissione e rimborsabilità dei nuovi farmaci impiegati nella terapia antivirale.

■ GB

LOMBARDIA

La gestione delle epatiti attraverso i network di patologia

di **Mirosa Dellagiovanna, Silvia Vecchio Michele Tringali, Laura Da Prada Valentina Poggi, Simona Dalle Carbonare**

UOC Governo Assistenza Farmaceutica, UOS HTA
ASL della Provincia di Pavia

L'epatite C interessa circa 1.800.000 italiani. L'Organizzazione Mondiale della Sanità, infatti, stima una prevalenza globale di circa il 2% della popolazione, dato confermato anche da alcune rilevazioni condotte su base provinciale in Italia, per esempio nell'area di Brescia, in assenza di più complete analisi epidemiologiche. Recenti verifiche condotte nella Regione Lombardia confermano tale valore, con una maggiore rappresentatività di genotipi virali di tipo 2 rispetto ad altre aree, in particolare dell'Italia meridionale.

La disponibilità di farmaci innovativi annunciata a inizio 2012, cui è seguita la registrazione avvenuta recentemente sul territorio nazionale di boceprevir e telaprevir, mentre promette avanzamenti nella cura dei pazienti richiede attenzione per garantire sostenibilità e efficienza dei nuovi percorsi di trattamento.

A livello nazionale il percorso di prescrizione è riservato al livello specialistico e prevede monitoraggi, verifiche e controlli sull'arruolamento e sul follow-up dei pazienti, come riportato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 287 del 10 dicembre 2012 ove si dispone che "ai fini della prescrizione a carico del SSN i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle Regioni dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, e applicare le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia".

L'erogazione dei farmaci nella Regione Lombardia

Riguardo all'erogazione dei farmaci, che potrebbe seguire diversi canali in funzione delle scelte delle Regioni, la Regione Lombardia, sulla scorta di precedenti esperienze, ha indicato la distribuzione diretta degli ospedali (File F), perfezionando così il monitoraggio delle prescrizioni.

Le iniziative promosse da Regione Lombardia in tal senso nel corso dell'anno 2012 sono state finalizzate a garantire l'uso congruo dei nuovi farmaci sia vigilando sulle corrette indicazioni

d'uso (pazienti eleggibili di genotipo 1) sia facilitando l'adozione sul territorio di adeguati modelli organizzativi per la diagnosi e per la prescrizione e l'erogazione di questi farmaci.

In tema di appropriatezza, efficacia degli interventi, sostenibilità dei modelli e supporto alla qualità professionale, già da alcuni anni la Regione Lombardia ha identificato quale linea prioritaria di intervento la **rete di patologia**, come modello organizzativo di assistenza sanitaria finalizzato a superare la frammentazione della presa in carico dei pazienti e migliorare il coordinamento e la collaborazione tra i differenti servizi che erogano prestazioni per una determinata patologia.

Con riferimento alla gestione delle epatiti, ed in particolare in previsione dell'introduzione di terapie innovative, la Regione ha adottato con circolare del 14 marzo 2012 le seguenti indicazioni: "...Specificatamente per il trattamento di pazienti affetti da epatite C, si dovranno dare idonei strumenti di verifica e monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva alle ASL. A tal fine la DG Sanità definirà un modello regionale web-based di piano terapeutico. Per l'attuazione di quanto sopra si ritiene di avvalersi delle competenze e conoscenze cliniche, scientifiche ed organizzative specifiche di un Gruppo di Approfondimento Tecnico (GAT).

Il GAT per le epatiti virali avrà i seguenti obiettivi prioritari:

1. proporre Linee Guida Regionali per la gestione del paziente affetto da epatite;
2. individuare ed opportunamente classificare le strutture che in Regione Lombardia trattano la patologia per giungere ad una maggiore appropriatezza delle prestazioni;
3. programmare opportuni percorsi formativi;
4. promuovere percorsi ed iniziative per il miglioramento continuo dei livelli di assistenza."

Compiti e obiettivi del Gruppo di Approfondimento Tecnico

Tra i compiti e gli obiettivi in carico al GAT diventa prioritaria la definizione della rete per le epatiti al fine di un'opportuna razionalizzazione sul territorio dei centri diagnostici e dei prescrittori per la presa in carico degli assistiti.

In sintesi il lavoro del GAT consente di razionalizzare sul territorio l'attività diagnostica e di monitoraggio (indispensabile per una corretta presa in carico dei pazienti) dei centri specialistici, ridefinendone le caratteristiche, identificando criteri di eleggibilità dei pazienti per il trattamento innovativo basati su informazioni credibili e verificate, condividendo con gli specialisti le modalità di erogazione del farmaco e identificando le necessità formative correlate a tale processo di revisione del percorso di quei pazienti, tra tutti gli affetti da epatite virale da virus C, che necessitano della terapia tripla (interferone, ribavirina, nuovi an-

tivirali inibitori della proteasi virale). Le attività di informazione e formazione sul territorio verranno indirizzate dalla Regione, governate e vigilate dalle ASL in collaborazione con gli specialisti in modo da prevenire utilizzi estensivi dei nuovi farmaci non corrispondenti alle indicazioni registrative e alle conoscenze disponibili.

Con la delibera di Giunta Regionale n. 4334/2012 (regole di sistema per l'anno 2013), diffusa con circolare della DG Sanità del 17 dicembre, sono stati identificati e autorizzati dalla Regione Lombardia in prima istanza 19 centri per la prescrizione e l'erogazione dei nuovi farmaci per il trattamento dell'HCV. Al fine di garantire la continuità assistenziale al paziente, *"i centri individuati in prima istanza, dovranno garantire l'erogazione e la continuità della dispensazione dei medicinali all'interno del percorso di cura come fino ad oggi organizzato, senza oneri aggiuntivi come disposto dalla normativa di legge. ...I farmaci succitati devono essere rendicontati dai centri utilizzatori individuati nella nuova tipologia 18 del File F: "Nuovi farmaci antivirali per il trattamento HCV".*

L'analisi dei dati di spesa

Per avviare una verifica complessiva, nell'ottica della programmazione dell'assistenza farmaceutica a livello locale, l'ASL di Pavia ha effettuato un'analisi dei dati di consumo e spesa per i pazienti affetti da HCV. Nelle banche dati dell'ASL sono stati selezionati tutti gli assistiti con almeno una prescrizione di ribavirina e interferone nell'anno 2011, prendendo in considerazione tutti i canali di erogazione della farmaceutica (doppio canale, conven-

zionata e File F). Sono stati identificati 251 assistiti, con un importo globale di spesa per utilizzo di ribavirina e interferone ammontante a 1.428.378 euro.

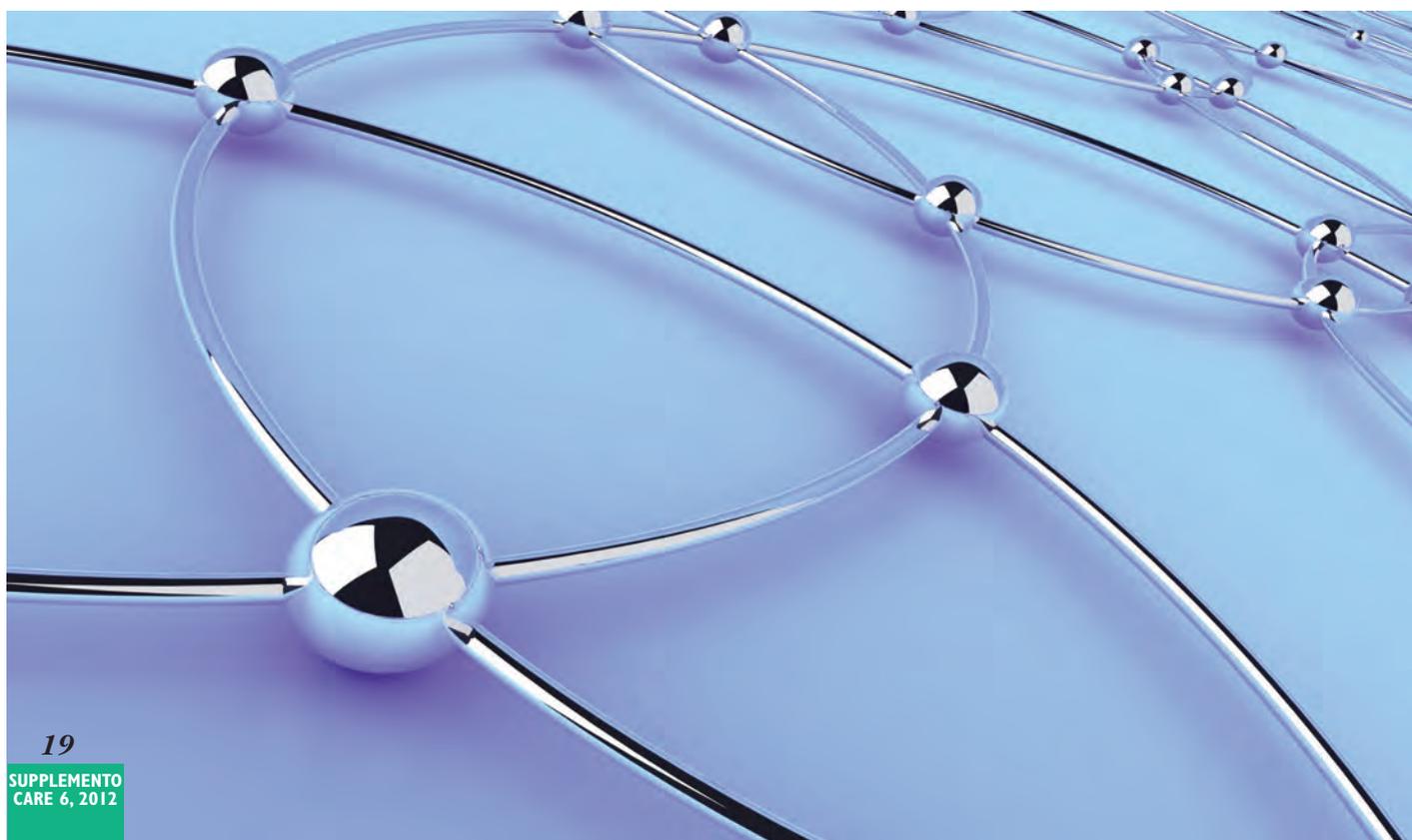
L'analisi dei dati ha permesso di avere una suddivisione della spesa in base al principio attivo (interferone: 1.075.054 euro, ribavirina: 353.324 euro) e della spesa suddivisa per canale di erogazione (File F: 616.054 euro, convenzionata e doppio canale: 812.324 euro).

L'associazione dei due farmaci per lo stesso paziente identifica la popolazione che potrebbe rientrare nei criteri di eleggibilità per l'utilizzo dei nuovi trattamenti.

I trattati residenti nell'ambito territoriale pavese accedono naturalmente anche a Centri Specialistici afferenti alle altre ASL lombarde; proprio per questo tutte le ASL devono verificare l'aderenza alla terapia per non rischiare il fallimento terapeutico o la progressione della patologia. A tale proposito, di fondamentale importanza è la condivisione con gli specialisti, a livello locale, per affrontare le sempre maggiori criticità sanitarie.

In particolare, la scelta di trattare i pazienti eleggibili ai nuovi trattamenti e di monitorarne gli esiti diventa condizione irrinunciabile per il sistema sanitario al fine di raggiungere esiti di salute che motivino adeguatamente i costi sostenuti.

A tale proposito la scheda di monitoraggio intensivo prevista da AIFA rappresenta uno strumento di dialogo non solo tra clinico e AIFA, perché può evolvere come strumento informativo tra Centri Specialistici e ASL. Le ASL dovranno quindi mettere in atto opportuni sistemi di monitoraggio che potranno essere favoriti dall'innovativo inserimento del File F 18, come previsto dalla recente circolare regionale.



PUGLIA

Le azioni programmatiche della Regione e le aspettative dei pazienti

A colloquio con **Francesco Bux**

Direttore Ares Puglia

Epatite C in Puglia: quali i numeri e quale la percezione del problema?

Sappiamo che in Italia la percentuale di soggetti infettati dall'HCV è di circa il 2% della popolazione generale, con un gradiente che aumenta da Nord verso Sud e raggiunge punte particolarmente elevate in alcune Regioni del Sud, tra cui la Puglia, dove, come avviene anche in Campania e Calabria, la prevalenza può arrivare al 20% nella popolazione ultrasettantenne.

La dimensione del problema a livello regionale è rilevante e crescente è l'attenzione istituzionale, in linea con la consapevolezza che sta maturando anche a livello internazionale e nazionale.

Quali sono le azioni programmatiche avviate a livello regionale?

È stato da tempo istituito un tavolo tecnico sulle epatiti virali; avviato in prima istanza sull'epatite B, è stato recentemente esteso anche all'epatite C. Tra gli obiettivi principali del Tavolo,

coordinato dal professor Angarano e composto da tutti i principali riferimenti regionali in infettivologia, l'individuazione di proposte di aggiornamento dei PDT per una sempre migliore gestione clinica e farmacoeconomica del paziente epatopatico.

Parliamo di terapia. C'è aspettativa per l'arrivo degli inibitori della proteasi?

Sicuramente sì. Le aspettative sono rilevanti soprattutto in termini di impatto positivo sulla qualità di vita dei pazienti e sulla capacità delle nuove terapie di ridurre sensibilmente il peso della cronicità. Tuttavia sarà necessario fare i conti anche con i costi. Credo sia importante sviluppare una valutazione di impatto sanitario per poter prendere decisioni appropriate.

Il ruolo dell'Agenzia, attraverso il Tavolo Tecnico, sarà proprio quello di mettere a fuoco le criticità e le opportunità, approntando il percorso ottimale da seguire anche alla luce delle risorse disponibili, ma ponendo sempre al centro delle proprie decisioni il benessere del paziente.

Quali sono i tempi entro cui saranno resi noti i risultati di questo tipo di valutazioni?

Abbiamo attivato il Tavolo e presto dovremmo avere indicazioni precise, che potrebbero diventare Linee Guida da approvare da parte della Giunta. Ovviamente cercheremo di lavorare per massimizzare l'efficacia e la tempestività delle azioni necessarie a garantire ai pazienti l'accesso alle cure più appropriate. ■ ML

Fare i conti con la salute. Le conseguenze della crisi sul benessere psicofisico della popolazione

Centro Studi Nazionale FIMMG

L'indagine annuale del Centro Studi Nazionale della FIMMG ha esplorato gli effetti della crisi economica sulla salute delle persone attraverso gli occhi attenti dei medici di famiglia che, con oltre un milione di contatti giornalieri, costituiscono un monitor efficace per i fenomeni complessi che riguardano la popolazione. Il quadro che si delinea indica con evidenza che la crisi induce uno stato di insicurezza, sostenendo una cronica condizione di stress, ed è in grado di accentuare le disuguaglianze, esasperando le differenze tra le diverse aree geografiche del Paese.



Fare i conti con la salute

LE CONSEGUENZE DELLA CRISI
SUL BENESSERE PSICOFISICO DELLA POPOLAZIONE

Centro Studi
FIMMG
Famiglie Italiane Medici Medici Generalisti

Il Pensiero Scientifico Editore

www.pensiero.it

Numero verde 800-259620

SICILIA

Un modello di gestione dell'epatite

A colloquio con **Maria Grazia Furnari**

Dirigente Responsabile "Ufficio del Piano di Rientro e del Piano Sanitario"

Dipartimento Pianificazione Strategica, Assessorato della Salute Regione Siciliana

Quali sono i numeri dell'epatite C in Sicilia?

HCV in Sicilia: 3-4% di prevalenza nella popolazione generale, dunque 150-180.000 infetti. Oltre l'80% degli infetti ha più di 40 anni e almeno il 50% più di 65 anni. Il 15-20% degli infetti ha una malattia clinicamente significativa (epatite cronica con fibrosi o cirrosi). Ogni anno in Sicilia muoiono per malattia cronica di fegato da HCV almeno 1500 persone, di cui la metà per HCC.

La programmazione regionale prevede l'implementazione di un particolare modello di gestione della patologia?

Per poter gestire al meglio le problematiche delle malattie croniche complesse, che necessitano di trattamenti farmacologici di difficile gestione, il Piano della Salute 2011-2013 della Regione Sicilia ha previsto e programmato l'assistenza secondo il principio delle reti integrate e l'applicazione del modello Hub & Spoke (pag. 83 del piano della Salute 2011-2013). Le Reti Assistenziali sono ritenute un ambito prioritario di intervento per la Regione Sicilia, anche come valido strumento di implementazione dei percorsi diagnostico-terapeutici, in coerenza con le strategie della Regione di recupero e cura dell'appropriatezza e di controllo degli sprechi.

L'assistenza secondo il principio delle reti integrate prevede la concentrazione della casistica più complessa, o che richiede più complessi sistemi di gestione, in un numero limitato di centri (HUB), che trattino volumi di attività tali da garantire la miglior qualità dell'assistenza erogata e il miglior utilizzo delle risorse organizzative e tecnologiche disponibili. L'attività di tali centri è fortemente integrata attraverso connessioni funzionali con quella dei centri periferici (SPOKE) che assicurano l'assistenza per la casistica a minore grado di complessità.

I principi ispiratori del Piano Sanitario trovano dunque piena applicazione proprio in questa nuova modalità organizzativa in rete, che fornisce a tutti i cittadini in modo capillare in tutto il territorio regionale uguale accesso alle cure e la migliore terapia in modo indistinto tra le aree metropolitane e le aree disagiate della Sicilia.

Inoltre il Piano Sanitario Regionale prevede che per migliorare l'efficacia delle reti integrate è opportuno che i centri partecipanti lavorino in sinergia con centri di ricerca nazionali ed internazionali pubblici e privati, promuovendo la ricerca e la traslazione della stessa alla pratica clinica, ed inoltre progettando e promuovendo lo sviluppo di database clinici dedicati (registri) per specifici interventi, servizi o patologia.

Per quanto riguarda la struttura della rete, questa comprenderà una Commissione Regionale, un centro HUB regionale, alcuni centri HUB e i centri SPOKE. La differenziazione dei livelli sarà conseguente all'individuazione di alcuni requisiti, discendenti da quanto riportato dalla letteratura scientifica di ambito.

La Commissione regionale tecnicoscienza avrà funzioni di aggiornamento del documento e verifica del buon funzionamento della rete. Sarà costituita dai referenti dell'Assessorato della Sanità per le reti sanitarie e dai responsabili dei centri HUB.

Il Centro coordinatore regionale 'HUB Regionale' (HUBR), individuato sulla base dei requisiti, si occuperà, oltre che dell'assistenza, della progettazione, implementazione e gestione di un registro su una piattaforma elettronica disponibile per tutti i centri HUB e SPOKE che tratteranno pazienti con epatite cronica da HCV.

Due laboratori di virologia di provata esperienza e dotati di adeguate strutture tecniche si occuperanno della ricerca delle mutazioni di resistenza agli inibitori delle proteasi quando richiesto dai centri HUB che si occupano del trattamento dei pazienti.

Il Centro HUB deve essere un'Unità operativa di un'Azienda ospedaliera o universitaria in grado di garantire percorsi diagnostici e terapeutici definiti e condivisi, che consentano la presa in carico del paziente e la cura della patologia nel suo complesso. Il centro deve avere dotato di servizi di degenza ordinaria, di servizi a ciclo diurno ed ambulatoriali, di risorse professionali, operative e organizzative, finalizzati all'ottimizzazione delle attività sia in termini di volumi sia di qualità assistenziale.

In particolare, i centri per la gestione dei pazienti sottoposti a triplice terapia con inibitori delle proteasi devono avere le caratteristiche documentate per il trattamento dei pazienti con HCV. A Palermo, Messina, Catania e Siracusa esistono già validi centri che si occupano primariamente di malattie del fegato.

Parlando di terapie, gli inibitori della proteasi, di prossima introduzione, possono indurci a sperare in un'eradicatione della malattia?

In Sicilia si stima che ci siano meno di 100 nuove infezioni per anno. Le terapie innovative serviranno principalmente a far sì che chi ha già l'infezione e la malattia non progredisca verso lo scompenso epatico e la morte per cirrosi o HCC. Senza dubbio ci saranno importanti implicazioni per la salute pubblica, ma bisognerà anche fare necessariamente i conti con i costi delle terapie. ■ ML

TOSCANA

I percorsi diagnostico-terapeutici e le nuove terapie antivirali

A colloquio con **Dario Maratea** e **Valeria Fadda**

Area Vasta Toscana Centro, ESTAV - Unità HTA

C'è attesa per le nuove terapie?

C'è molta attesa per le nuove terapie e alcuni dati sono significativi: ad oggi nel mondo si stimano più di 170 milioni di persone infettate dal virus dell'epatite C (HCV), il 3% circa della popolazione mondiale¹. La stima dei decessi si aggira intorno ai 350.000 casi/anno¹. Siamo quindi di fronte ad un problema di salute globale, accentuato anche dal fatto che molte persone possono essere infettate dal virus senza saperlo. Nel contesto italiano, le infezioni da epatite C sono progressivamente aumentate dagli anni Cinquanta sino ai primi anni Novanta. Questo trend è frutto di un andamento bimodale segnato, nell'immediato dopoguerra, dalla somministrazione di terapie per via parenterale con siringhe non monouso e da pratiche trasfusionali (sangue ed emoderivati); in tempi più recenti, l'assunzione di sostanze stupefacenti per via iniettiva ha costituito l'altra grande causa di diffusione del virus. Possiamo quindi parlare di una popolazione più anziana e di una più giovane. Oltre ai dati epidemiologici, c'è attesa per le nuove terapie perché, come è ben noto, l'attuale 'standard of care' (associazione di pegIFN-RBV) presenta un'efficacia diversa a seconda del tipo di genotipo: migliore per il 2 e il 3, intermedia nel 4 e ridotta nell'1. Per il trattamento di quest'ultimo sottogruppo le speranze sono riposte nelle nuove terapie antivirali, sia in quelle denominate come terapia tripla (boceprevir o telaprevir associati a pegIFN-RBV) sia in quelle *interferon-free*, che si renderanno disponibili in un futuro più lontano (tra almeno 4 o 5 anni).

In quale percorso diagnostico-terapeutico si inseriscono le nuove terapie antivirali e qual è la situazione nella Regione Toscana?

Come è auspicabile, con l'arrivo dei nuovi farmaci dovrà crearsi una forte collaborazione tra clinica e laboratorio per l'inquadramento iniziale del paziente (con la rilevazione della carica virale e l'identificazione del genotipo) e per la valutazione della risposta virologica durante il trattamento. In questo contesto è naturale fare un paragone con i processi gestionali che hanno governato il trattamento dei primi pazienti affetti dal virus dell'HIV

(ovviamente con le dovute differenze), poiché in questo la Regione Toscana è servita come riferimento, garantendo l'erogazione delle prestazioni sanitarie quotidiane e al tempo stesso essendo sempre all'avanguardia nella ricerca clinica. Tuttavia ora si presenta uno scenario diverso, poiché tutte le pratiche laboratoristiche dovranno fornire i risultati nell'arco di 2-3 giorni per soddisfare una fetta di pazienti ben più ampia. Quindi, tutti gli amministratori e coloro che si occupano di politica sanitaria dovranno coordinare i servizi per beneficiare al meglio delle opportunità che questi nuovi farmaci rappresentano.

Quali le criticità e le opportunità legate all'introduzione di terapie innovative in arrivo?

I nuovi inibitori delle proteasi (IP) in arrivo nei nostri ospedali – boceprevir (BVR) e telaprevir (TVR) – sono farmaci attivi direttamente nei confronti del virus HCV (*Direct Acting Antivirals*, DAA) e rappresentano l'inizio di una nuova epoca. Infatti, mentre i farmaci della cosiddetta *dual therapy* (pegIFN-RBV) sono sostanzialmente immunomodulatori, i nuovi farmaci bloccano direttamente il processo di replicazione virale, facendo ben sperare per la sua eradicazione. Entrambi i farmaci sono stati approvati per il trattamento dell'infezione da epatite C di genotipo 1, sia per pazienti *naive* sia per pazienti che hanno subito un precedente trattamento con la *dual therapy* (*relapsers*). La domanda che sorge spontanea è la seguente: "Quanti sono i pazienti che necessiteranno delle nuove terapie"? Rispondere non è semplice e prevedere il numero di soggetti candidati al trattamento richiede alcune considerazioni. Se seguiamo un approccio di tipo "*tail-to-front*" ("dalla coda alla testa"), che parte dai dati storici di prescrizione e in base al dato determina la numerosità dei pazienti, in Italia si stimano circa 5500 pazienti candidati al nuovo trattamento². Se, invece, seguiamo un approccio di tipo "*front-to-tail*" ("dalla testa alla coda"), che parte dai dati epidemiologici della patologia e, a partire da questi, determini – con progressivi aggiustamenti – la numerosità della casistica potenziale, i pazienti candidabili sono anche 4 volte più numerosi (fino a oltre 20.000 pazienti) rispetto alla stima "*tail-to-front*". Da ciò si nota come questa forbice sulla casistica prevedibile sia estremamente ampia.

Nella pratica, allo scopo di riservare i trattamenti innovativi solo ai pazienti che effettivamente ne potranno beneficiare, potrebbero essere percorse due strade. Una prima strada potrebbe essere quella di un approccio tipo "*evidence-based*", come ad esempio quello del polimorfismo dell'interleuchina 28B³. Questo test genetico consentirebbe agli specialisti di scegliere i pazienti più idonei al trattamento con la triplice (pegIFN-RBV + IP). Una seconda modalità potrebbe prevedere l'inizio del trattamento con la duplice e poi la misurazione della risposta virologica alla quarta settimana (o fase di *lead-in*); così facendo, si potrebbero

meglio selezionare i pazienti che trarranno il maggior beneficio dall'aggiunta dell'IP.

Quali le soluzioni possibili al difficile trade-off tra risorse limitate e diritto di accesso alle cure più innovative?

L'ingresso sul mercato di questi nuovi farmaci innovativi e ad alto costo pone inevitabilmente una serie di riflessioni di carattere economico, con ricadute anche sul versante etico. Si ipotizza – per i soli pazienti candidabili alla triplice terapia – una spesa nazionale annua compresa tra 100 e 400 milioni di euro. Questa forbice assai ampia sul *budget impact* si lega anzitutto ai due diversi approcci citati in precedenza (*tail-to-front* oppure *front-to-tail*, rispettivamente). Inoltre, bisogna considerare anche l'arrivo imminente di altri grossi capitoli di spesa farmaceutica, quali ad esempio i nuovi anticoagulanti orali per il trattamento della fibrillazione atriale oppure i più recenti biologici per le cosiddette "target therapy" in oncologia.

Riguardo all'epatite C, se ipotizziamo una spesa di circa 20.000 euro/pz, è d'altro canto prevedibile un beneficio medio per pazienti quantitativamente assai rilevante (circa 50 mesi guadagnati per paziente con aggiustamento per la qualità della vita⁴). A parità di spesa (20.000 euro/pz) in oncologia si osserva invece

una dimensione del beneficio limitata a soltanto pochi mesi per paziente. La principale differenza tra queste due tipologie di beneficio è che in oncologia si ha un ottenimento immediato del beneficio (spesso nel giro di pochi mesi), mentre nel caso dell'epatite C il guadagno di sopravvivenza viene spalmato su un arco temporale molto più lungo (anche oltre 10 anni)⁴. Per l'epatite C si presenta, quindi, uno scenario in cui le scelte da prendere dovranno andare oltre la prospettiva della singola patologia presa in considerazione, tenendo conto di una visione globale anche inter-patologia. ■ ML

BIBLIOGRAFIA

- Schaefer EA, Chung RT: Anti-hepatitis C virus drugs in development. *Gastroenterology* 2012; 142: 1340-1350.e1.
- Maratea D, Messori A, Fadda V, WEF-E Study Group: Nationwide prediction of future expenditure for protease inhibitors in chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 86-7.
- Bruno R, Caraceni P, Cicchetti A, Gasbarrini A, Messori A: Using interleukin 28B polymorphism to assign naive patients with hepatitis C genotype 1 infection to dual therapy or triple therapy (Rapid Response), eBMJ, published 8 March 2012, <http://www.bmj.com/content/343/bmj.d6972/rr/572344>
- Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S: Effect of discounting on estimation of benefits determined by hepatitis C treatment. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3032-4.

www.careonline.it
 Consulta le parole chiave di **Ca|RE**
 Uno strumento in continuo aggiornamento