

## EPATITE C: ACCESSO AI FARMACI NELLE REGIONI ITALIANE

Nonostante l'ampliamento dei criteri di eleggibilità pubblicati dall'Alfa nel 2017, che hanno di fatto allargato la platea di chi può accedere in regime di rimborsabilità ai nuovi farmaci a tutti i portatori di epatite cronica HCV positiva a prescindere dal grado di fibrosi, la situazione delle strutture autorizzate all'erogazione dei farmaci innovativi non è omogenea su tutto il nostro territorio.

Proprio per questo Epac onlus ha pubblicato un'indagine conoscitiva, individuando quali elementi dovrebbero essere inclusi in un PDTA unico nazionale, utile per curare tutti i malati entro tre anni. Li proponiamo ai nostri lettori in questo dossier, insieme a un approfondimento sulla situazione nella Regione Campania – una delle poche che può vantare la realizzazione di un PDTA regionale perché clinici e decisori si sono attivati sin dal 2015 per creare una rete capillare in grado di promuovere il trattamento tempestivo dei pazienti affetti da HCV – e alla presentazione delle ultime raccomandazioni dell'Associazione europea per lo Studio del Fegato (EASL) per il trattamento dell'epatite C nella sua forma acuta e cronica.

### L'indagine di Epac onlus

A un anno dalla rivoluzione epocale che ha riguardato le persone affette da epatite C, grazie all'allargamento dei criteri Alfa che hanno consentito ai pazienti l'accesso in regime di rimborsabilità ai farmaci innovativi della categoria dei DAAs, Epac onlus ha sentito la necessità di fare il punto della situazione nel rapporto **Epatite C - Indagine conoscitiva sull'accesso ai farmaci nelle regioni italiane**, pubblicato nel mese di marzo grazie a un contributo liberale di MSD Italia.

La principale finalità dell'indagine è stata quella di fotografare le caratteristiche delle strutture autorizzate all'erogazione dei farmaci innovativi in ogni Regione, evidenziandone criticità e *best practice*, con l'obiettivo di fornire informazioni utili ai decisori locali e nazionali per costruire e migliorare percorsi di presa in carico e cura dei pazienti in lista di attesa da troppo tempo. L'indagine è iniziata a gennaio 2015 e si è conclusa a dicembre 2017.

Le informazioni raccolte provenivano da tre ambiti diversi:

- istituzioni regionali relativamente all'emanazione delle normative locali e degli eventuali percorsi definiti per l'accesso alle terapie (determinazioni, deliberazioni, decreti regionali e comunicazioni dirigenziali, indicazioni operative attraverso l'emanazione di documenti tecnici/PDTA, ripartizione e utilizzo delle risorse economiche);
- strutture sanitarie autorizzate e non autorizzate alla prescri-



zione e distribuzione dei farmaci relativamente al monitoraggio delle prescrizioni terapeutiche;

- pazienti relativamente alle segnalazioni su criticità varie di accesso alle terapie e alla valutazione dei percorsi di accesso per categorie speciali di pazienti (detenuti e utilizzatori di droghe).

Ai fini dell'indagine è stato molto utile anche il confronto con le istituzioni sanitarie nazionali e la valutazione delle informazioni inserite nel registro di monitoraggio Alfa divulgate settimanalmente. Sulla base delle informazioni raccolte, Epac Onlus – ben consapevole che l'organizzazione dell'offerta di cura ai cittadini è diversa da Regione a Regione – ha individuato alcuni elementi che dovrebbero essere inclusi in un PDTA unico nazionale, utili e indispensabili per curare sino all'ultimo malato entro 3 anni.

Eccoli qui riproposti per i nostri lettori.

1. Sulla scorta dei dati contenuti nel registro Alfa, si suggerisce di effettuare un'analisi di performance per ogni singolo centro autorizzato e di chiedere conto di eventuali anomalie prescrittive intese come una quantità di prescrizioni marcatamente inferiori rispetto alla media di altri centri autorizzati.
2. Sarebbe utile effettuare un audit presso tutti i presidi/reparti non ancora autorizzati alla prescrizione di farmaci DAAs che possono avere in carico pazienti mai giunti a un centro autorizzato, richiedendo il numero di pazienti in carico, per indagare sulle problematiche che impediscono un regolare flusso di avvio al trattamento.

3. Sulla base dei risultati ottenuti dalle analisi dei punti 1 e 2, ogni Regione dovrebbe ridefinire la rete regionale di presa in carico in linea con il piano di eradicazione AIFA, che prevede come minimo di raddoppiare i pazienti da avviare a trattamento, anche attraverso i seguenti provvedimenti:
  - a. revocare l'autorizzazione alla prescrizione ai centri non in grado di garantire una quantità minima di pazienti da avviare al trattamento;
  - b. autorizzare un numero congruo di nuove strutture che hanno pazienti in carico e idonei alla prescrizione dei nuovi DAAs;
  - c. per ogni reparto autorizzato, fissare obiettivi annuali sul numero di pazienti da avviare al trattamento, in linea con il piano di eradicazione;
  - d. tutte le strutture che non saranno autorizzate devono tassativamente inviare i loro pazienti a strutture autorizzate, entro un ragionevole periodo di tempo, con sanzioni progressive per gli inadempimenti;
  - e. provvedere a chiarire se, e con quali modalità, i medici non autorizzati possono curare pazienti con farmaci generici acquistati dai pazienti o con terapie obsolete e anche dannose (per esempio, interferone);
  - f. è lasciata facoltà a ogni Regione di organizzare modelli di rete più consoni alla struttura organizzativa regionale. Per esempio, metodo hub & spoke o stipula di accordi o collaborazioni tra centri autorizzati e no.
4. È necessario prevedere che i pazienti in lista per accedere alla terapia ricevano indicazioni scritte sul periodo di attesa programmato per l'inizio della cura.
5. Si suggerisce di includere nella rete di cura tutti i presidi con popolazioni di pazienti speciali ovvero istituti detentivi e SerD, con la possibilità di effettuare screening per far emergere il "sommerso".
6. Bisognerebbe allargare il coinvolgimento ai MMG e organizzare corsi ECM provinciali per illustrare il piano di eradicazione regionale, definendo le modalità di invio ai centri autorizzati di tutti i pazienti da loro assistiti non ancora curati e le modalità di follow-up post SVR.
7. Si suggerisce di prevedere regole chiare sul follow-up dei pazienti guariti e stabilire quali di essi possano sganciarsi definitivamente dal centro specialistico con riferimento alle indicazioni stabilite da AISF-SIMG.
8. Si ribadisce che gli schemi terapeutici di riferimento sono quelli stabiliti dalle linee guida AISF, aggiornate semestralmente o al bisogno.
9. Qualora il medico autorizzato abbia necessità di prescrivere farmaci attualmente in fascia C (Sovaldi-Harvoni), è fondamentale fornire indicazioni chiare sulle modalità di richiesta di acquisto e prevedere sanzioni per quei medici che suggeriscono ai pazienti l'acquisto di forme generiche per "evitare" gli iter burocratici necessari. ■ ML

## La strategia campana di eradicazione del virus dell'epatite C

Il 2017 è stato un anno segnato da alcuni momenti cruciali per il contrasto all'epatite C in Italia: il ventaglio terapeutico del clinico si è arricchito di tre nuovi farmaci antivirali ad azione diretta (DAAs) (Zepatier®, Eplclusa®, Maviret®) e l'ente regolatore (AIFA) ha esteso i criteri di rimborsabilità dei trattamenti, rendendo di fatto le cure accessibili a tutti i pazienti (Determina AIFA n. 500/2017 pubblicata nella GU n. 75 del 30/03/2017), superando di fatto il precedente cosiddetto approccio *step-wise* che dava priorità alla cura dei casi più severi (EASL 2017)<sup>1</sup>.

Nel 2017, e per tutto il 2018, è stata confermata la disponibilità del fondo per i farmaci innovativi prevista dalla Legge finanziaria 2016 (comma 400, Lg. N 232/2016), nella sua quasi totalità assorbito dai DAAs, e l'attivazione di nuovi meccanismi negoziali volti a calmierare gradualmente il costo medio per caso trattato a carico del pagatore (SSN).

Vediamo, quindi, come si è attivata la Regione Campania al fine di allineare gli obiettivi di sanità pubblica e l'elevata domanda di cura, dovuta all'elevata prevalenza della condizione, con la sostenibilità economica di medio periodo.

I lavori scientifici condotti negli ultimi anni<sup>2,3</sup> hanno messo in luce l'elevata prevalenza delle infezioni da HCV in Campania e hanno permesso di conoscere non solo l'entità del fenomeno ma anche di dare una base scientifica alla programmazione regionale. L'80% dei soggetti con infezione da HCV può presentare comorbidità quali diabete, ipertensione, dismetabolismo lipidico, danno renale e malattie ematologiche. Il beneficio clinico globale dell'eradicazione dell'HCV, anche nella popolazione over 65 (che nella sola popolazione trattata in Campania rappresenta oltre il >60% dei casi), è stato recentemente dimostrato anche in termini farmacoeconomici, lasciando pochi dubbi al decisore regionale sull'opportunità di concertare la risposta dei vari attori del sistema<sup>4,6</sup>.

Passando alla disamina dei principali risultati per l'anno 2017, a fine dicembre i trattamenti attivati in Italia erano 108.887, di cui 13.721 nella Regione Campania (13,2% dei trattamenti vs il 9,6% della popolazione residente italiana)<sup>7</sup>.

L'analisi dei registri campani mostra per il 2017 tassi di *Sustained Virological Response* (SVR) in linea con gli studi registrativi, che si confermano particolarmente elevati (>95%) con i trattamenti di nuova generazione.

La popolazione sottoposta a ritrattamento nei primi 11 mesi del 2017 ha riguardato 151 casi (3,5% dei pazienti trattati, con una SVR media per la Campania nel 2017 pari a 96,52%) ed era costituita prevalentemente da pazienti non *responder* a regimi terapeutici di prima generazione.

## Cosa è avvenuto agli arruolamenti in Campania all'indomani dell'apertura dei criteri da parte di AIFA?

Nel periodo marzo-novembre 2017, in Campania si è osservato un rapido accesso alle cure da parte di pazienti con criteri 7 e 8, con riduzione delle percentuali di trattamento per i pazienti con criteri 4 e 1: quest'ultimo criterio, in particolare, passava dal 90% dei trattamenti del 2015 al 20% dei trattamenti nel secondo semestre 2017 (Figura 1).

### Dove siamo oggi?

I 'mosaici' della reportistica settimanale di AIFA lo confermano<sup>7</sup>: si vanno esaurendo i criteri 1 e 4 e si stanno trattando a buon ritmo i restanti criteri. La risposta da parte dei clinici è stata tempestiva, ma questo non basta a raggiungere tutti i pazienti, in particolare coloro che non sanno di essere infetti (il cosiddetto 'sommerso') e quindi il ruolo delle istituzioni rimane chiave. Ad oggi, l'unico modello concettuale sulla base del quale giudicare l'efficacia del sistema di *governance* del contrasto all'epatite C è offerto dal piano di eliminazione proposto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità<sup>8</sup>, che definisce come target clinicamente fondati e irrinunciabili:

- la riduzione del 90% dei contagi;
- il 90% di tasso di diagnosticati;
- l'avvio di almeno l'80% dei casi prevalenti a trattamento;
- la riduzione del 65% delle morti correlate all'epatite quale esito di salute.

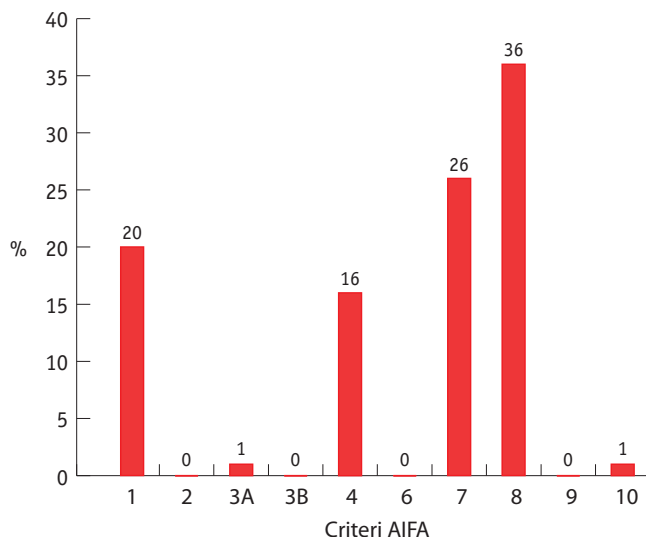
Alcuni elementi della *governance* campana, in parte già inclusi nel Decreto regionale n. 20 del 24.02.2015<sup>9</sup> e esplicitati nel recente 'Piano di eradicazione dell'Hcv' (Decreto regionale n. 65 del

13/12/2017)<sup>10</sup>, hanno reso possibile l'allineamento del sistema sanitario regionale agli obiettivi di sanità pubblica.

Gli elementi chiave sono i seguenti.

- **Collaborazione inter-istituzionale e centralità della Commissione clinica:** il Servizio della Politica del Farmaco e Dispositivi della Direzione Generale della Tutela della Salute e Coordinamento del SSR ha conferito un chiaro mandato ad un Gruppo di lavoro ristretto (cfr. Commissione clinica) rappresentato da clinici afferenti ai maggiori centri di epatologia della Regione Campania.
- **Assenza di barriere organizzative:** i centri autorizzati in rete alla diagnosi e al trattamento (Centri prescrittori) sono 25 sin dal Decreto n. 20 del 2015. Ciò ha consentito al paziente di essere indirizzato all'occorrenza verso centri a maggiore specializzazione e all'innovazione farmaceutica di arrivare in maniera capillare sul territorio senza arrecare disagio al paziente.
- **Sostegno all'innovazione farmaceutica:** il gruppo di lavoro ristretto si è tempestivamente riunito a seguito dell'ammissione a rimborsabilità da parte di AIFA di ogni nuovo DAA, al fine di aggiornare il PDTA e di favorire il *procurement* del farmaco da parte del soggetto aggregatore (So.re.sa.), garantendo un sistema concorrenziale.
- **Pianificazione dei trattamenti e monitoraggio delle assegnazioni:** il tavolo tecnico ha richiesto periodicamente alle Direzioni generali la stima del fabbisogno di trattamenti previsti presso il Centro prescrittore e restituito agli stessi il monitoraggio dei trattamenti residui tramite la Piattaforma Saniarp.
- **Coinvolgimento dell'associazione dei pazienti EpaC,** che ha implementato iniziative di sensibilizzazione della popolazione.
- **Coinvolgimento della Medicina di base,** tramite la creazione di una piattaforma online che consentirà al medico di effettuare il primo *referral* del paziente con nuova diagnosi di epatite C o con diagnosi già nota.

Figura 1. Distribuzione percentuale dei trattamenti avviati per criterio AIFA all'indomani dell'apertura dei criteri e del successivo aggiornamento del PDTA (post BURC n. 45 del 5.6.2017, rimborsabilità esclusa).



Criteri AIFA	Percentuale trattamenti avviati
1	20
2	0
3A	1
3B	0
4	16
6	0
7	26
8	36
9	0
10	1
Totale	100

## Quanto costa la lotta all'epatite C alla Regione Campania?

Il dibattito sul costo delle terapie per l'epatite C è stato particolarmente fiorente nel corso del 2017 e non privo di disinformazione. Ivan Gardini (lettera del Presidente EpaC a Quotidiano Sanità<sup>11</sup>) lo ha recentemente definito un 'capolavoro di negoziazione'. Il costo finale dei trattamenti anti-epatite in Italia, iniziato nel 2015, ha visto l'avvio di una stagione di nuove negoziazioni nel 2017, a cominciare da quella di elbasvir/grazoprevir, il DAA di ultima generazione collocatosi sul mercato con un meccanismo di rimborso chiaro e trasparente.

Nonostante i costi finali dei farmaci di questa classe siano 'secretati' per motivi di tutela della concorrenza sui mercati esteri, all'indomani dall'apertura dei criteri AIFA essi oscillavano intorno agli 8000 euro a trattamento completo, indipendentemente dalla durata. C'è di più: AIFA ha condotto le successive negoziazioni (sofosbuvir/velpatasvir e glecaprevir/pibrentasvir), tenendo ben chiaro l'obiettivo di eradicazione dell'epatite e il rischio finanziario a cui poteva esporsi il pagatore pubblico (SSN) qualora i casi di infezione fossero di molto superiori alle stime effettuate. Ha quindi determinato che all'aumentare dei trattamenti attivati, indipendentemente dal farmaco utilizzato, il prezzo del trattamento debba allinearsi a quello più basso pagato dal SSN.

Nel corso dei primi mesi del 2018, grazie al monitoraggio da parte di AIFA dell'assorbimento del fondo per i farmaci innovativi per il 2017<sup>12</sup>, è possibile effettuare le prime valutazioni sulla capienza

del fondo. Osservando i dati della tracciabilità dei farmaci DAA e dei *payback* deliberati, chiunque può apprezzare il buon funzionamento dei 'salvagenti' finanziari disposti da AIFA: all'aumentare dei trattamenti avviati, e quindi della spesa tracciata per i farmaci, aumenta significativamente anche il *payback*. Il costo medio finale sarà dato dalla spesa al netto dei *payback* (la differenza fra le barre 'Spesa'-'Payback', raffigurata nel grafico della figura 2) diviso il numero di trattamenti avviati nel 2017, un rapporto prevedibilmente molto favorevole all'aumentare dei trattamenti avviati e del *payback*.

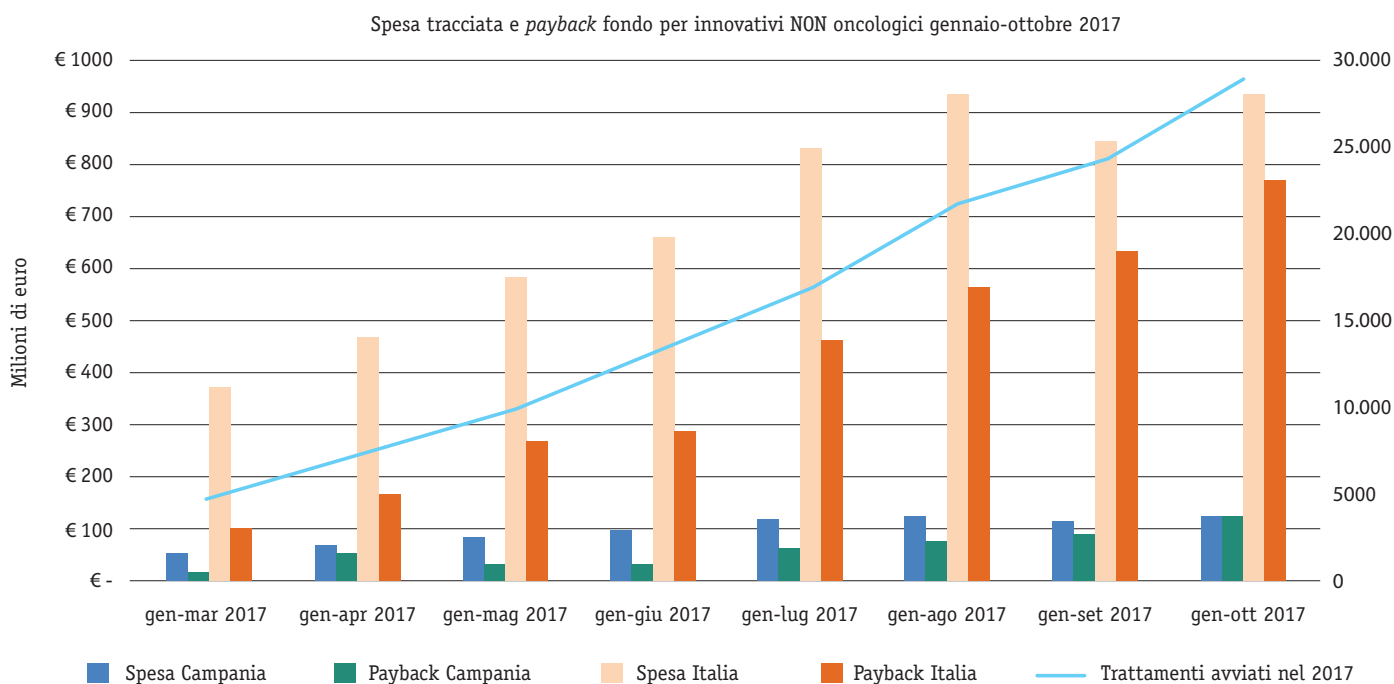
Come si può osservare nel grafico, ad ottobre 2017 la differenza fra spesa tracciata e *payback* è fortemente diminuita a livello Italia ed è quasi appianata per la Regione Campania (barre azzurre), dove si registrava nel periodo gennaio-ottobre 2017 una spesa pari a € 130.360.882 e un *payback* di € 125.278.654<sup>12</sup>.

## Conclusioni

In conclusione, gli accordi negoziali consentono al clinico di operare con la massima appropriatezza terapeutica, scegliendo il farmaco più appropriato per il paziente in base alle comorbidità, minimizzando il rischio di interazioni farmacologiche e di fallimento terapeutico.

Con la possibilità di guarire e controllare l'infezione dell'epatite C, continuiamo a vivere un momento storico per la sanità pubbli-

Figura 2 - Le barre mostrano il dato pubblicato periodicamente da AIFA relativo al monitoraggio della spesa farmaceutica nella tabella 9 relativa alla spesa tracciata per i farmaci coperti dai fondi per gli innovativi non oncologici. I link ai monitoraggi sono disponibili nel riquadro a pag. 17.





ca italiana e le Regioni hanno avuto un ruolo fondamentale nel cavalcare quest'ondata di occasioni propizie (disponibilità di risorse economiche e di trattamenti salvavita).

In Campania si è svolto un lavoro molto proficuo al fine di fronteggiare questa pandemia; clinici e decisori si sono attivati sin dal 2015 creando una rete capillare e promuovendo il trattamento tempestivo dei pazienti affetti da HCV.

La condivisione dell'obiettivo di sanità pubblica e la comprensione del beneficio clinico, nonché della tenuta del sistema finanziario a supporto dei clinici, hanno fatto sì che si accelerasse l'arruolamento dei pazienti. Alla luce di quanto sopra riportato, il rinnovo dei fondi per i farmaci innovativi non oncologici per il 2018 offre continuità alla strategia regionale di eradicazione dell'HCV, tenendo conto della sostenibilità del sistema.

**Nicola Caporaso<sup>1</sup>, Ugo Trama<sup>2</sup>, Crescenzo Ilardi<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Direttore Scuola di Specializzazione in Gastroenterologia, Università Federico II di Napoli; <sup>2</sup>Dirigente servizio 'Politica del Farmaco e Dispositivi', Direzione Generale per la tutela della Salute e il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale; <sup>3</sup>Referente statistico settoriale UOD 06 'Politica del Farmaco e Dispositivi'

## BIBLIOGRAFIA

1. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017;66:253-194.
2. Morisco F et al. Prevalence and risk factors of HCV infection in a metropolitan area in Southern Italy: tail of a cohort infected in past decades. *J Med Virol* 2017; 89(2):291-297.
3. Ippolito AM et al. Hepatitis C virus clearance in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66(1):85-91.

4. Kondili LA et al. Modeling cost-effectiveness and health gains of a 'universal' versus 'prioritized' hepatitis C virus treatment policy in a real-life cohort. *Hepatology* 2017; 66(6):1814-1825. doi: 10.1002/hep.29399. Epub 2017 Oct 30.
5. Ruggeri M et al. Cost-effectiveness of different health policies based on the second generation DAA-IFN free regimens in an Italian population. *Ispor congress, Vienna, Novembre 2016.*
6. Care Regioni. Epatite C: verso l'eradicazione. Supplemento a *Care* n. 6 novembre-dicembre 2016.
7. Grafico a 'Mosaico', in Monitoraggio settimanale dei Registri dei farmaci DAA, AIFA, aggiornamento settimanale.
8. Global Hepatitis Report, 2017. Ginevra, OMS 2017.
9. Decreto n. 20, 24.02.2015 - Burc - Regione Campania.
10. Decreto n. 92, 21.12.2017 - Burc - Regione Campania.
11. Gardini I. Epatite C: chiarezza sui numeri, evitando allarmi infondati. *Quotidiano Sanità*, 12 dicembre 2017: [http://www.quotidianosanita.it/lettere-al-direttore/articolo.php?articolo\\_id=56928](http://www.quotidianosanita.it/lettere-al-direttore/articolo.php?articolo_id=56928).
12. Tabella 9. In Monitoraggio della spesa farmaceutica AIFA, vari mesi. I link sono riportati nel riquadro sottostante.

## LINK AI MONITORAGGI DELLA SPESA PER IL PERIODO GENNAIO-OTTOBRE INCLUSI NELLA FIGURA 2

- [http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Monitoraggio\\_spesa\\_Gennaio-marzo2017.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Monitoraggio_spesa_Gennaio-marzo2017.pdf)
- [http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Estratto\\_Monitoraggio\\_della\\_Spesa\\_gen-apr-2017.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Estratto_Monitoraggio_della_Spesa_gen-apr-2017.pdf)
- [http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Estratto\\_Monitoraggio\\_della\\_Spesa\\_gen-mag-2017.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Estratto_Monitoraggio_della_Spesa_gen-mag-2017.pdf)
- <http://www.aifa.gov.it/content/monitoraggio-della-spesa-farmaceutica-nazionale-e-regionale-gennaio-giugno-2017-20102017>
- [http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Estratto\\_Monitoraggio\\_della\\_Spesa\\_gen-lug-2017.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Estratto_Monitoraggio_della_Spesa_gen-lug-2017.pdf)
- [http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Estratto\\_Monitoraggio\\_della\\_Spesa\\_gen-ago-2017\\_0.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Estratto_Monitoraggio_della_Spesa_gen-ago-2017_0.pdf)
- [http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Monitoraggio\\_Spesa\\_gennaio-settembre\\_2017.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Monitoraggio_Spesa_gennaio-settembre_2017.pdf)
- [http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Monitoraggio\\_Spesa\\_gennaio-ottobre-2017.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Monitoraggio_Spesa_gennaio-ottobre-2017.pdf)



## Strategie terapeutiche per la cura dell'epatite C: le nuove linee guida europee

L'Associazione Europea per lo Studio del Fegato (EASL) ha appena pubblicato le ultime raccomandazioni sul trattamento dell'epatite C nella sua forma acuta e cronica allo scopo di fornire a medici, operatori sanitari, pazienti e istituzioni gli strumenti utili per ottimizzare il processo di *decision making* nella cura dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV) e nella prevenzione della diffusione del virus (J Hepatol 2018 Apr 9. pii: S0168-8278(18)31968-8).

L'infezione da HCV è la più comune causa di malattia cronica epatica, la cui evoluzione è generalmente lenta, nell'ordine di decenni (10-20 anni). Gli esiti a lungo termine sono molto variabili e vanno da alterazioni istologiche minime fino alla cirrosi epatica e all'epatocarcinoma. Purtroppo, in un'elevata percentuale di casi, la malattia resta a lungo asintomatica sicché oltre i 2/3 degli individui infetti non sanno di esserlo.

Se nel mondo le persone colpite sono oltre 70 milioni, in Italia la prevalenza dell'epatite C si aggira tra il 2,4% e il 3,3% della popolazione. Secondo alcune stime epidemiologiche le persone con diagnosi di epatite cronica C in cui pianificare la terapia eradicante si attesterebbero attorno alle 600.000. L'attuale Piano nazionale di eradicazione dell'epatite C prevede che nel triennio 2017-2019 vengano trattati 250.000 pazienti con malattia cronica.

Esistono 6 genotipi del virus C, che si presentano con frequenze diverse a seconda delle zone geografiche. Nel nostro Paese è prevalente il genotipo 1 (in particolare 1b), che si riscontra in circa il 50% delle persone infette. Le principali alterazioni istologiche dell'infezione cronica da virus C sono rappresentate da un'attività infiammatoria che può evolvere in una fibrosi epatica progressiva. Tale progressione può essere accelerata da diversi

cofattori fra cui consumo di alcolici, diabete, età a cui l'infezione viene contratta, co-infezione con virus HIV o altro virus epatotroppo. La fibrosi evolve in cirrosi nel 10-40% dei pazienti e la cirrosi a sua volta è tra i più importanti fattori di rischio per carcinoma epatocellulare.

Se fino a pochi anni fa lo standard di cura era costituito dall'associazione di interferone e ribavirina che, pur consentendo la guarigione in una discreta percentuale di casi, provocava effetti collaterali in una quota non trascurabile di pazienti, a partire dal 2011 sono stati introdotti in terapia i primi antivirali ad azione diretta (DAA) appartenenti alla classe degli inibitori delle proteasi. Gli antivirali attualmente commercializzati in Europa e raccomandati nel documento dell'EASL sono riportati nella tabella.

Obiettivo primario della terapia deve essere, secondo le linee guida, la guarigione dell'infezione allo scopo di:

1. prevenire le complicazioni a lungo termine;
2. migliorare la qualità della vita;
3. impedire la diffusione del virus.

In effetti, sulla base degli studi clinici attualmente disponibili, i regimi terapeutici basati su questi farmaci sembrano consentire la guarigione (definita come risposta virale sostenuta, SVR) in un'alta percentuale di casi (dal 70% ad oltre il 90%), variabile peraltro a seconda del genotipo, del grado di fibrosi e dello stadio dell'epatopatia. La possibilità di utilizzare combinazioni di DAA senza l'aggiunta di interferone, e in alcuni casi anche di ribavirina, aumenta sensibilmente le probabilità di guarigione, riduce la tossicità della terapia e ne aumenta la *compliance*. I nuovi regimi permettono, inoltre, in alcune categorie di pazienti, trattamenti di durata minore.

Gli esperti sottolineano che tutti i pazienti con infezione da HCV sono candidati alla terapia, compresi quelli *naive* al trattamento o coloro che non hanno ottenuto una SVR dopo un precedente

### DAAs APPROVATI IN EUROPA NEL 2018 PER IL TRATTAMENTO DELL'EPATITE C E RACCOMANDATI DALL'EASL

Farmaci pangenotipici o combinazioni di farmaci	Presentazione	Posologia
Sofosbuvir	Compresa contenente 400 mg di sofosbuvir	Una compressa una volta al giorno
Sofosbuvir/velpatasvir	Compresa contenente 400 mg di sofosbuvir e 100 mg di velpatasvir	Una compressa una volta al giorno
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Compresa contenente 400 mg di sofosbuvir, 100 mg di velpatasvir e 100 di voxilaprevir	Una compressa una volta al giorno
Glecaprevir/pibrentasvir	Compresa contenente 100 mg di glecaprevir e 40 mg di pibrentasvir	Tre compresse una volta al giorno
Farmaci genotipici specifici o combinazioni di farmaci	Presentazione	Posologia
Sofosbuvir/ledipasvir	Compresa contenente 400 mg di sofosbuvir e 90 mg di ledipasvir	Una compressa una volta al giorno
Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir	Compresa contenente 75 mg di paritaprevir, 12,5 mg di ombitasvir e 50 mg di rivotavir	Due compresse una volta al giorno
Dasavubir	Compresa contenente 250 mg di dasavubir	Due compresse due volte al giorno (mattina e sera)
Grazoprevir/elbasvir	Compresa contenente 100 mg di grazoprevir e 50 mg di elbasvir	Una compressa una volta al giorno

trattamento. La terapia va poi presa in considerazione con particolare urgenza in specifiche categorie di pazienti, per esempio tra coloro che sono già stati colpiti da fibrosi o cirrosi, quelli con manifestazioni extraepatiche significative, nei pazienti con recidiva di HCV dopo trapianto di fegato e in quelli ad alto rischio di trasmettere il virus. Sempre secondo il documento dell'EASL, i regimi di combinazione con due farmaci sono da preferire, ove possibile, a quelli basati sull'associazione di tre farmaci, allo scopo di minimizzare il rischio di effetti collaterali e interazioni farmacologiche sfavorevoli. Per quanto riguarda il trattamento dell'infezione da genotipo 1b (quella più frequente nel nostro Paese), le opzioni suggerite sono le seguenti:

- sofosbuvir/velpatasvir;
- glecaprevir/pibrentasvir;

- sofosbuvir/ledipasvir;
- elbasvir/grazoprevir;
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir.

Tutti questi farmaci sono disponibili sul mercato italiano, anche se l'associazione di sofosbuvir/ledipasvir non è più rimborsata dal SSN a partire dal giugno 2017 perché riclassificata in fascia C.

Nel nostro paese l'AIFA ha deliberato che la prescrizione dei nuovi DAA a carico del SSN deve essere effettuata da parte di centri specificamente individuati dalle Regioni, attraverso un Registro nazionale presente sul web e ha inoltre pubblicato nel 2017 i nuovi criteri di eleggibilità, allargando di fatto il trattamento a carico SSN a tutti i portatori di epatite cronica HCV positivi, a prescindere dal grado di fibrosi. ■ GB

## LE NOVITÀ DAL 53° CONGRESSO DELL'EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER

La disponibilità di molteplici opzioni innovative per il trattamento dell'epatite C consente finalmente di adottare un approccio terapeutico specifico per rispondere alle necessità del paziente, che non dipendono esclusivamente dal genotipo o dal livello di fibrosi, ma sono legate al quadro clinico nel suo complesso. L'obiettivo della ricerca è oggi dunque quello di giungere a una sempre maggiore "personalizzazione" dello schema terapeutico, per ottenere così elevati tassi di efficacia dei trattamenti.

Sono da leggere in questa ottica i nuovi dati sui DAAs, presentati in occasione del 53° congresso dell'European Association for the Study of the Liver (EASL), svoltosi a Parigi.

Nel corso del congresso si è parlato ampiamente della gestione dei pazienti cirrotici, considerati particolarmente complessi da trattare a causa della loro fragilità clinica.

A questo proposito sono stati resi pubblici i dati di un'analisi condotta negli USA sui pazienti con cirrosi, affetti da HCV di GT1 o 4<sup>1</sup>. L'analisi rileva un tasso di risposta virologica sostenuta (SVR12) fino al 99% dopo il trattamento con elbasvir/grazoprevir per 12 settimane, senza ribavirina.

Tra le categorie di pazienti più fragili, si annoverano le persone con HCV di età superiore ai 65 anni e con comorbidità che implicano l'assunzione di diversi farmaci. Questa popolazione di pazienti è ben rappresentata dai veterani dell'esercito americano, i cui dati sono raccolti dal sistema previdenziale USA per essere utilizzati nel monitoraggio scientifico. Nell'ambito di questo panel, è stato realizzato uno studio sulla risposta al trattamento con

elbasvir/grazoprevir in pazienti con differenti livelli di carica virale<sup>2</sup> prima dell'inizio della terapia.

Lo studio in questione ha evidenziato che sia nel gruppo di pazienti con alta carica virale sia in quello di pazienti con bassa carica virale prima dell'inizio della terapia il trattamento con elbasvir/grazoprevir ha determinato un tasso di SVR compreso tra il 98% e il 100%, già dopo 12 settimane senza ribavirina.

Durante il congresso, oltre ai numerosi dati real life sui DAAs, sono state condivise interessanti evidenze sulle diverse esperienze riguardo alla durata dei trattamenti, evidenze che aprono nuovi scenari di indagine sulle diverse opzioni terapeutiche per l'HCV.

Tra gli altri, si segnala la presentazione di due studi condotti in Francia, che hanno valutato il tasso di efficacia e il profilo di tollerabilità del trattamento con regimi brevi a base di elbasvir/grazoprevir, nei pazienti naive con HCV di GT 1b<sup>3</sup> e 4<sup>4</sup> con fibrosi non severa. E in particolare, nei pazienti con HCV di genotipo 1b, il tasso di SVR12 è stato del 98%.

Infine, durante il congresso è stato affrontato un tema fino ad oggi poco esplorato, correlato alle interazioni farmacologiche tra DAAs e farmaci a base di etinil-estradolo o farmaci per terapie ormonali sostitutive (TOS).

Nella pratica clinica si raccomanda di non assumere (o di assumere con dosaggio modificato) i DAAs in associazione a farmaci contenenti etinil-estradolo. L'etinil-estradolo è comunemente contenuto nei contraccettivi orali.

In occasione del congresso è stato presentato uno studio, condotto negli USA su circa 1000 pazienti, il cui obiettivo era quello di comparare la risposta farmacologica a elbasvir/grazoprevir in due gruppi di donne: per un periodo di 12 settimane il primo gruppo ha assunto il solo trattamento per l'HCV, mentre il secondo gruppo ha assunto anche farmaci a base di etinil-estradolo<sup>5</sup>.

I dati raccolti non evidenziano differenze significative nei tassi di SVR nei due gruppi di confronto, indipendentemente dal fatto che le pazienti assumessero o meno etinil-estradolo o TOS, e non si riportano segnalazioni di effetti collaterali importanti (0%) legati ai farmaci.

### NOTE

1. Curry M et al, Effectiveness of elbasvir/grazoprevir in patients with cirrhotic genotype 1 or 4 chronic hepatitis c: updated retrospective data analyses from the Trio Network.
2. Flamm S et al, Impact Of Hcv Viral Load On Elbasvir/Grazoprevir Effectiveness In Chronic Hepatitis C: updated retrospective data analyses from the Trio Network.
3. Aberger A et al, High efficacy and safety of grazoprevir and elbasvir for 8 weeks in treatment-naïve, non-severe fibrosis HCV GT1b-infected patients: interim results of the STREAGER study.
4. Asselah T et al, Efficacy and safety of 8 weeks of elbasvir/grazoprevir in HCV GT4-infected treatment-naïve participants.
5. Hezode C et al, Safety and efficacy of elbasvir/grazoprevir in women infected with hepatitis C virus genotype 1 or 4 and co-administered oral contraceptives or hormone replacement therapy.