

SOMMARIO

■ WEF-E 2012: nuovi farmaci anti-HCV sotto la lente per assicurare trattamenti sostenibili ed efficaci	<i>di Antonio Gasbarrini Americo Cicchetti</i>	5
■ Italia prima in Europa per numero di HCV-positivi: l'infezione è più diffusa tra i nati prima del '50 e al Sud	<i>di Raffaele Bruno</i>	8
■ La gestione dell'epatite da HCV: con i nuovi farmaci migliora il tasso di guarigione ma la cura è complessa	<i>di Massimo Puoti</i>	11
■ Come misurare l'efficacia del trattamento antivirale. La valutazione attraverso i «surrogati» di guarigione	<i>di Massimo Colombo</i>	12
■ L'impatto economico dei trattamenti farmacologici: strategie cost-effective per la gestione dell'epatite B	<i>di Francesco Saverio Mennini</i>	14
■ Valutazione economica pre-HTA della triplice terapia con nuove molecole in pazienti «non responders»	<i>di Americo Cicchetti, Matteo Ruggeri Silvia Coretti</i>	17
■ Boceprevir e telaprevir in casi di epatite C cronica di genotipo 1 non trattati: indagine costo-efficacia	<i>di Calogero Cammà, Salvatore Petta, Antonio Gasbarrini Antonio Craxi</i>	20
■ Dall'evidenza alle decisioni per la gestione dei pazienti con epatite virale: i criteri della scelta sugli antivirali	<i>di Nicola Caporaso Filomena Morisco</i>	24
■ E se i soldi non risultassero sufficienti per curare tutti? L'esito del sondaggio EpaC sull'accesso ai nuovi farmaci	<i>di Ivan Gardini</i>	26
■ Ecco l'importanza del monitoraggio a lungo termine degli outcome clinico-terapeutici e farmaco-economici	<i>di Stefano Vella</i>	31
■ L'accreditamento dei percorsi diagnostico-terapeutici: ecco la svolta imprescindibile per migliorare il sistema	<i>di Marco Marchetti Alberto Fiore</i>	33
■ Gestione clinico-terapeutica dei pazienti con epatite B e C: modelli organizzativi efficaci dei percorsi di assistenza	<i>di Giampiero Carosi</i>	39
■ Aspetti bioetici nella gestione delle epatiti in Italia sull'appropriatezza di scelta delle tecnologie da adottare	<i>di Dario Sacchini, Pietro Refolo, Roberta Minacori Antonio G. Spagnolo</i>	44
■ Conclusioni		50

A cura di:



QUADERNI
Sanità

direttore responsabile
ELIA ZAMBONI

coordinatore editoriale
Roberto Turno

Allegato al n. 15
del 17-23 aprile 2012
reg. Trib. Milano n. 679 del 7/10/98

INTRODUZIONE

WEF-E 2012: nuovi farmaci anti-HCV sotto la lente per assicurare trattamenti sostenibili ed efficaci

di **Antonio Gasbarrini** * e **Americo Cicchetti** **

Dopo l'interesse che il primo Workshop nazionale di Economia e farmaci in epatologia (WEF-E 2011) ha suscitato presso i rappresentanti delle istituzioni, dei clinici e dei decisori anche grazie all'innovativo approccio multi-stakeholder, il Comitato scientifico di WEF-E si è posto il duplice obiettivo di analizzare per la prima volta tutte le implicazioni cliniche, economiche, organizzative (anche per il Ssn), sociali ed etiche delle malattie del fegato nel nostro Paese e di condividere con il mondo scientifico e quello dei decisori le linee di indirizzo per conseguire un uso ottimale delle risorse disponibili. Questo compito è di fondamentale importanza anche in previsione delle innovazioni terapeutiche che nel prossimo futuro richiederanno costi aggiuntivi per il Ssn.

Il modello di lavoro del secondo Workshop nazionale di economia e farmaci in epatologia - WEF-E 2012 segue il core model dell'European network for health technology assessment (EUnetHta) e analizza tutti gli aspetti legati alle tecnologie in Sanità. A questo proposito l'esperienza WEF-E dimostra l'utilità di tavoli che riuniscano decisori, ricercatori di varia provenienza ed estrazione e altri attori come le associazioni dei pazienti, i rappresentanti dei cittadini e le industrie del farmaco per discutere il valore reale dell'innovazione in Sanità, utilizzando così un approccio del tutto coerente con l'health technology assessment.

In linea con l'approccio multidisciplinare e multi-stakeholder di WEF, l'evento del 2 febbraio ha avuto il patrocinio di EpaC Onlus (l'associazione più grande e rappresentativa dei malati di epatite italiani) e di svariate società scientifiche di rilievo nazionale: Aisf (Associazione italiana per lo studio del fegato), Sif (Società italiana di farmacologia), Sifo (Società italiana di farmacia ospedaliera e dei servizi farmaceutici delle aziende sanitarie), Sihta (Società italiana di health technology assessment), Simit (Società italiana di malat-

tie infettive e tropicali) e Siti (Società italiana di igiene, medicina preventiva e Sanità pubblica).

Le epatiti virali sono annoverate fra le più importanti malattie infettive nel mondo, in Europa e in Italia. In Europa circa 23 milioni di persone sono affette dai virus dell'epatite B (HBV) o C (HCV). Si è stimato che ogni anno 36.000 persone muoiano per malattia da HBV e 86.000 da HCV. Il nostro Paese, dove si stima che la popolazione venuta a contatto con il virus sia il 3% circa del totale e che i pazienti portatori cronici del virus siano dell'ordine di 1,7 milioni dei quali 330.000 con cirrosi, è il primo in Europa per numero di soggetti HCV positivi e in quanto a mortalità per tumore primitivo del fegato. In termini economici, in Italia le epatopatie incidono per il 5% dei rimborsi spettanti alle Regioni per l'attività ospedaliera con una remunerazione teorica superiore al miliardo di euro. In particolare, l'impatto in termini di Sanità pubblica si focalizza sull'epatite cronica attiva e sulle complicanze: scompenso epatico e cancro del fegato, di cui l'epatite C rappresenta la causa primaria. Infatti, i costi di gestione delle malattie epatiche incrementano in modo esponenziale con l'aggravarsi della patologia.

Tali dati sono indicativi dell'importanza e dell'onerosità delle malattie epatiche per il sistema sanitario. Diventa pertanto prioritaria una strategia volta all'identificazione precoce della malattia e all'ottimizzazione del percorso diagnostico-terapeutico assistenziale mirato a prevenirne l'evoluzione. Di qui l'importanza del corretto screening e del trattamento dell'epatite cronica. Il virus dell'epatite C si differenzia per sensibilità di risposta al trattamento in genotipi "facili" G2 e G3 e "difficili" G1 e G4 (sebbene quest'ultimo sia relativamente raro nella nostra area geografica).

La situazione attuale è caratterizzata anche da un'ampia variabilità territoriale all'interno della penisola: in particolare, il tasso di ospedalizzazione per 100.000 abitanti varia da meno dello 0,5 del Piemonte al 3,2 della Campania. Contando familiari e pazienti l'epati-

* Prof. Ordinario di Gastroenterologia, Università Cattolica del Sacro Cuore

** Prof. Ordinario di Organizzazione aziendale, Università Cattolica del Sacro Cuore

Il trattamento delle epatiti virali in Italia

la sostenibilità di un modello vincente per il bene del paziente

te coinvolge 4-5 milioni di italiani. L'opportuna valorizzazione di queste differenze è indispensabile per la gestione dei diversi contesti organizzativi. È anche interessante sottolineare che attualmente nuove infezioni da HBV sono quasi scomparse nella popolazione più giovane di ogni parte d'Italia per gli effetti della vaccinazione antiepatite B.

Nello specifico, la prevalenza d'infezione HCV (cioè il numero di pazienti con epatite cronica) in Italia è fortemente associata con l'area geografica e l'età, secondo un "effetto coorte", e raggiunge punte particolarmente elevate nella popolazione anziana di alcune regioni del Sud Italia. Ad esempio in Campania, Puglia e Calabria nei soggetti con età superiore a 70 anni la prevalenza raggiunge, e in alcune aree supera, il 20 per cento. Da notare anche che l'attuale elevata immigrazione da regioni come l'Africa e il Mediterraneo orientale nelle quali la prevalenza delle infezioni da virus epatitici è particolarmente elevata sta cambiando l'epidemiologia di HBV e HCV in Italia, incrementando il serbatoio di soggetti positivi. Inoltre la tipologia di infezione dei soggetti immigrati si differenzia per genotipo dell'HCV (maggiore prevalenza di G4) e per maggior numero di soggetti con maggiori quantità di virus B in circolo e quindi maggiore capacità di trasmettere l'infezione.

Per quanto riguarda l'epatite B, le terapie antivirali determinano la reversione dello scompenso clinico e aumentano l'accesso al trapianto fegato salvavita. Meno chiari sono gli effetti a lungo termine delle terapie antivirali nei pazienti con lieve o moderata epatite, senza cirrosi. Nondimeno è chiaro che indipendentemente dal livello di danno epatico, è sempre conveniente eradicare il virus, soprattutto se il paziente è giovane e ha prospettiva di lunga vita. Purtroppo ancora molti pazienti restano senza diagnosi, visto che il numero di pazienti in cura è circa l'1,5-2% del totale delle infezioni croniche in Italia.

Per il trattamento dell'HCV è stata recentemente approvata da Ema una nuova generazione di farmaci, già rimborsati in diversi Paesi europei, che hanno dimostrato di portare a una migliore risposta virologica nei pazienti più difficili da trattare (G1). I nuovi farmaci sono due agenti antivirali diretti (anche detti Daa, Direct antiviral agents) specifici per il virus dell'epatite C. Il loro meccanismo d'azione è dunque molto diverso da quello dei farmaci che costituiscono, a oggi, l'unica terapia disponibile contro HCV (interferone e ribavirina). I due antivirali, telaprevir e

boceprevir, hanno un'azione diretta proprio sulla replicazione (moltiplicazione) del virus nell'organismo del paziente, mediante l'inibizione di alcune proteine virali. Per di più, si prevede che nei prossimi anni diventeranno disponibili nuove terapie sia nell'ambito del trattamento delle epatiti virali, che dell'epatocarcinoma. Pertanto, l'impiego della farmacoeconomia in epatologia è essenziale al fine di stabilire quali terapie (farmacologiche e non) siano più costo/efficaci tra le alternative disponibili e per valutare nuovi trattamenti.

I Daa sono già entrati in uso clinico in molti Paesi europei tra cui Spagna, Gran Bretagna, Germania e Francia, mentre le aziende produttrici sono ancora in trattativa con l'Aifa, l'organo regolatore italiano sui farmaci, per la loro introduzione (prevista per maggio-giugno 2012) nel nostro Paese. È pertanto il momento necessario di attuare valutazioni comparative (finora non disponibili) di tecnologie e programmi

sanitari in area epatologica per la realtà italiana, fruibili da parte dei clinici e dei decisori. Integrando la ricerca e la diffusione dei risultati, ci si è posti l'obiettivo di rappresentare un nuovo modello di lavoro in ambito sanitario, che ottimizzi al meglio le risorse al fine di produrre risultati utili alla comunità scientifica, e che rappresenti un nuovo standard applicabile anche in altri ambiti.

Il comitato WEF, in particolare, si è proposto di sviluppare un modello

Il comitato WEF propone un modello farmaco-economico per guidare l'assistenza sulla base dell'impact budget analysis

farmacoeconomico in grado di guidare la gestione assistenziale sulla base della impact budget analysis a livello nazionale e regionale con focalizzazione su modelli organizzativi, percorsi assistenziali e accreditamento dei centri. Il modello può fornire alle Regioni validi strumenti decisionali per gestire il problema economico dell'epatologia, in grado di contribuire in modo significativo alla costruzione della sostenibilità strategica per le epatiti.

Il modello farmacoeconomico sviluppato in seno al progetto WEF-E per indagare l'impatto dell'arrivo dei nuovi farmaci si basa su un gruppo ipotetico di 14.000 pazienti con infezione da HCV, sottoposti alla triplice terapia con uno dei due nuovi antivirali dato in associazione alla terapia tradizionale (boceprevir o telaprevir + Peg-interferone + ribavirina), e ne stima i costi aggiuntivi e gli anni di vita guadagnati da questi pazienti "virtuali". Rispetto a oggi (156 milioni di euro l'anno di spesa per la cura dell'epatite C in Italia), l'introduzione delle nuove terapie costerebbe fra i

236 e i 434 milioni di euro in più (a seconda del tipo di pazienti cui vengono somministrati e del prezzo dei nuovi farmaci, ancora da definire). Il modello mette in evidenza come il rapporto costo-efficacia delle terapie rientri nelle soglie adottate da molte agenzie internazionali, nell'analisi effettuata nel lungo periodo (30 anni).

Con la terapia standard attuale (Peg-interferone + ribavirina) si ottiene il 70-80% di eradicazione di HCV G2 e G3 (le forme di infezione più facilmente trattabili) e il 40% di HCV G1 (il più difficile da trattare). L'avvento dei nuovi farmaci antivirali diretti attivi sul genotipo 1 consente di elevare questa percentuale di guarigione al 65-75 per cento. Questo rappresenta una vera rivoluzione nell'ambito della terapia dell'HCV in quanto eleverà di molto le possibilità di eradicazione del virus. Per i pazienti più a rischio, questi farmaci possono fare la differenza tra vivere o morire. Questo aspetto è di sostanziale importanza anche in considerazione dei costi di gestione delle malattie epatiche, che incrementano in modo esponenziale con l'aggravarsi della patologia. D'altro canto, si dovrà ancora valutare la tossicità e l'aumento di effetti collaterali nell'impiego dei DAA nella pratica clinica e il rapporto costo-efficacia anche

perché per ora i DAA di prima generazione (boceprevir e telaprevir) dovranno essere impiegati insieme a interferone e ribavirina.

A questo proposito il documento dell'Aisf: "Parere dell'Associazione italiana per lo studio del fegato (Aisf) sull'uso della triplice-terapia (Peg-Ifn + ribavirina + inibitore della proteasi di prima generazione) per il trattamento dei pazienti con epatite cronica da HCV genotipo 1", ha lo scopo di migliorare l'appropriatezza d'uso dei farmaci senza implicare un aumento della spesa farmaceutica e con il fine di essere d'aiuto ai decision maker nel prendere delle decisioni per la razionalizzazione e il risparmio della spesa farmaceutica. Inoltre il testo Aisf auspica la creazione di un database/registro che contenga le informazioni sui pazienti trattati con i nuovi farmaci anti-HCV. L'elaborazione di tali dati potrà essere utile per valutare l'impatto (outcome) dell'uso dei farmaci (a esempio la percentuale di pazienti guariti) ed effettuare le opportune valutazioni farmacoeconomiche.

In conclusione, l'indubbio vantaggio di questi nuovi farmaci è di eradicare il virus da HCV con lo scopo di bloccare la storia naturale della malattia, riducendo il numero di cirrosi ed epatocarcinomi e di tutti i costi indiretti determinati da queste malattie. ●

Italia prima in Europa per numero di HCV-positivi: l'infezione è più diffusa tra i nati prima del '50 e al Sud

di Raffaele Bruno *

Non esiste attualmente uno studio di prevalenza dell'infezione da HCV effettuato su un campione rappresentativo dell'intera popolazione italiana. L'Expert consensus conference dal titolo "Lo screening per infezione da virus dell'epatite C negli adulti in Italia", coordinato dall'Istituto superiore di Sanità, mediante una ricerca sistematica ha selezionato gli studi di prevalenza effettuati nella popolazione generale di alcuni Comuni italiani: sono stati esclusi gli studi effettuati con test di prima generazione e quelli con possibili bias di selezione (a esempio effettuati in categorie particolari di lavoro op-

Ma non esiste uno studio di prevalenza effettuato su un campione rappresentativo della popolazione: gli unici dati disponibili arrivano da alcuni Comuni o da aree limitate del Paese

pure in persone che spontaneamente afferivano al laboratorio. So-

no stati selezionati gli studi effettuati nella popolazione generale (campioni casuali o intera popolazione di alcuni comuni); negli scolari (anche se non si può escludere un certo tasso di abbandono scolastico nelle classi socio-economiche più svantaggiate); sulle reclute dell'Aeronautica militare. Nel grafico I viene riportata la prevalenza di HCV-RNA positività per anno di nascita negli studi selezionati. Si nota come in tutti gli studi sia presente un aumento di prevalenza con l'età e come la prevalenza sia generalmente maggiore negli studi condotti al Sud-Isole. In particolare, un consistente incremento è presente nei soggetti nati prima del 1950 cioè in quelli che oggi hanno

Grafico I



* Segretario Associazione italiana per lo studio del fegato

un'età >55 anni: la prevalenza di HCV-RNA è generalmente >3% a partire dall'anno di nascita 1949 (con un valore medio di circa 6 e 10% nelle coorti di nascita 1940-49 e <1939, rispettivamente) mentre è generalmente <2% (con un valore medio di 1,6%) per i nati nel 1950-59 e tende a diminuire ulteriormente nei più giovani.

A cosa attribuire questo aumento della prevalenza di infezione con l'età?

In passato il monouso era generalmente poco disponibile; gli strumenti di largo impiego non monouso a rischio di contaminazione ematica (a esempio: siringhe di vetro, strumenti chirurgici e odontoiatrici, rasoi, strumenti per la somministrazione di vaccini eccetera.) potevano non essere sterilizzati in modo adeguato. È verosimile che questi fattori abbiano avuto un ruolo importante nella diffusione di HCV nella popolazione italiana.

Tuttavia, anche a causa della loro estrema diffusione nel passato, è difficile utilizzare una storia di esposizione a questi fattori di rischio per indirizzare utilmente uno screening per infezione da HCV. Inoltre, non sempre le persone ricordano con esattezza un'esposizione a essi. Negli studi di prevalenza di HCV condotti in campioni della popolazione generale in diverse aree d'Italia l'uso di siringhe di vetro è riportato dal 40-70% dei partecipanti e risulta associato in maniera indipendente all'infezione in 3 studi su 7; gli interventi chirurgici sono riportati dal 45-80% e risultano associati in 2 studi su 11; le cure odontoiatriche sono riportate dal 60-90% e non risultano associate in nessuno studio. L'esposizione a questi fattori di rischio è ancora più frequente nei soggetti di età >50 anni. L'uso di siringhe di vetro si è fortemente ridotto a partire dal 1975 in poi. Il rischio connesso agli interventi chirurgici e all'ospedalizzazione si è ridotto a par-

tire dal 1970. Nell'ambito delle cure odontoiatriche, presumibilmente quelle fornite da non professionisti potevano essere a maggior rischio di trasmissione del virus.

In conclusione, in assenza di uno studio di prevalenza condotto su un campione rappresentativo dell'intera popolazione, non è possibile quantificare con esattezza la prevalenza dell'infezione da HCV in Italia. Negli studi disponibili la prevalenza di HCV-RNA: è generalmente >3% nei soggetti nati prima del 1950 e aumenta progressivamente con l'età, mentre è considerevolmente minore nelle generazioni più giovani in assenza di tossicodipendenza; è generalmente maggio-

*Cruciale il ruolo
delle società scientifiche
per supportare
le decisioni
di ricercatori, operatori,
politici e pazienti*

re nelle aree meridionali e insulari rispetto a quelle del Centro e del Nord. Un recente studio in corso di pubblicazione effettuato nel Nord Italia, in provincia di Brescia Vallecamonica-Sebino ha mostrato un'elevata prevalenza pari al 2,6-2,9% anche nei soggetti di età compresa tra 35 e 55 anni. Infine il *Technical report. Hepatitis B and C in the Eu neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies, September 2010* riporta che l'Italia è il Paese europeo con il maggior numero di soggetti HCV positivi. È conferma come già descritto in precedenza che la prevalenza è maggiore nelle aree meridionali e insulari rispetto a quelle del Centro e del Nord con una prevalenza

che varia dall'8 al 2 per cento.

Anche l'epatite cronica da HBV porta allo sviluppo di cirrosi o di epatocarcinoma. A differenza dell'epatite C, il rischio di sviluppare l'epatocarcinoma è più elevato anche in assenza di cirrosi, e nei pazienti con una pregressa esposizione al virus ma senza una malattia in fase attiva. La prevalenza dell'infezione cronica da HBV negli ultimi 5 anni è aumentata, e un contributo significativo è stato dato da gran parte della popolazione immigrata proveniente dai Paesi dell'Est Europa e dell'Africa. Attualmente si stima che in Italia ci sia una prevalenza che varia tra 1-2%, extracomunitari esclusi.

La trasmissione del virus dell'epatite B può avvenire per via verticale alla nascita o più tardi nella vita, soprattutto a causa di contatti sessuali, benché esistano anche altre modalità di trasmissione (a esempio contatto con materiale ematico, stretti contatti sociali). È relativamente facile contrarre il virus dell'epatite B (più facile a esempio del virus dell'Hiv, che ha le stesse modalità di trasmissione) e i rapporti sessuali non protetti rappresentano la fonte di contagio più frequente. Queste caratteristiche fanno sì che esistano delle sostanziali differenze tra il virus dell'epatite B e dell'epatite C per quanto riguarda la modalità di controllare l'infezione.

Il trattamento dell'epatite B è ora altamente efficace grazie all'impiego di farmaci che hanno una bassa probabilità di selezionare mutanti resistenti. Questo rappresenta un importante passo avanti ed esistono a tal proposito dettagliate linee guida stilate da Aisf per la gestione dell'epatite B. Un programma di screening, mirato a individuare precocemente i soggetti infetti e suscettibili di intervento terapeutico e il controllo della diffusione dell'infezione mediante la vaccinazione, sono degli strumenti potenzialmen-

Il trattamento delle epatiti virali in Italia

la sostenibilità di un modello vincente per il bene del paziente

te in grado di indurre una più rapida risoluzione della malattia HBV indotta rispetto a quanto accade per l'epatite.

Dati Istat riferiti al nostro contesto nazionale, anno 2006, indicano più di 11.000 decessi a causa di cirrosi o tumore del fegato.

Se si confronta la mortalità per cirrosi con il tasso di letalità di altre malattie croniche assai diffuse, come quelle cardiovascolari, metaboliche, polmonari o renali, si scopre che la cirrosi epatica in Italia incide soprattutto nella fascia di età giovanile-adulta, cosa che comporta enormi costi sociali, diretti e indiretti (perdita di giornate di lavoro, interventi terapeutici super-specialistici, trapianto eccetera). Alla notevole rilevanza epidemiologica corrisponde un deciso impatto economico delle malattie epatiche sul sistema sanitario nazionale.

I dati di prevalenza al 1° gennaio 2006 mostrano che in Italia 21.416 persone (14.781 maschi e 6.635 femmine) hanno avuto nel corso della vita una diagnosi di tumore del fegato. Ciò significa 37 persone (53 maschi e 22 femmine) ogni 100.000 abitanti.

Non emerge un chiaro gradiente geografico nazionale, piuttosto una

notevole variabilità geografica: si passa dagli 80 e 67 casi ogni 100.000 abitanti rispettivamente a Parma e Napoli ai 20 casi ogni 100.000 residenti a Latina, Ragusa e in Romagna.

Il maggior numero di casi prevalenti si registra oltre i 75 anni al Nord e al Centro e tra i 60-74 anni al Sud; tale differenza potrebbe essere determinata dalla diffusione, in alcune aree del Sud, di infezioni virali in età più giovane.

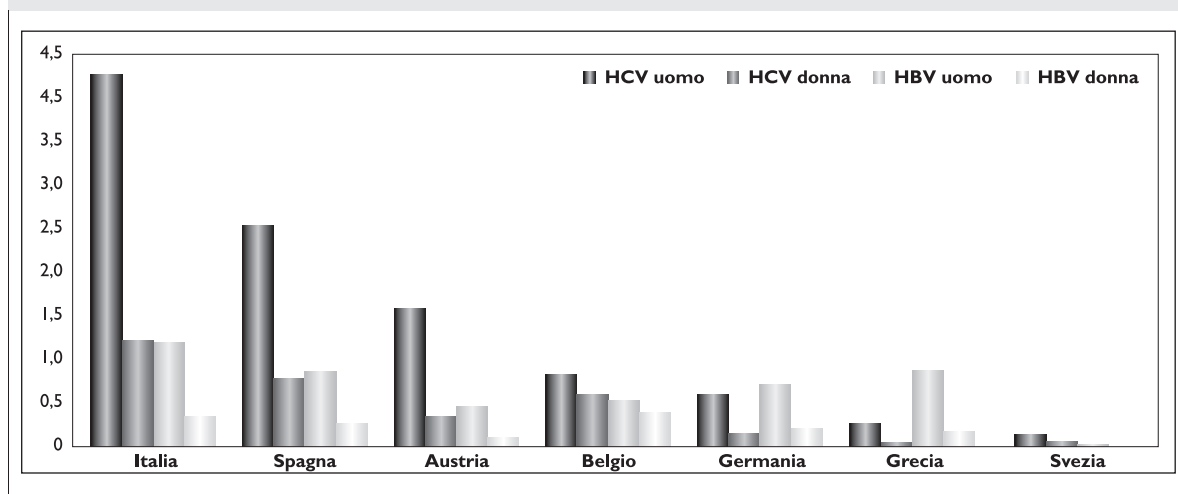
In Italia, i tassi di prevalenza si sovrappongono abbastanza fedelmente ai tassi di incidenza. I tumori primitivi del fegato sono al 5° posto tra le cause di morte per tumore. La sopravvivenza relativa a 5 anni per questi tumori è del 10% e le differenze geografiche sono contenute.

Anche i miglioramenti della sopravvivenza nel tempo sono limitati. I fattori di rischio dei tumori primitivi del fegato sono noti e in grado di spiegare oltre il 70% dei casi. In larga misura riflettono la prevalenza dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV) nella popolazione. Nel Sud Italia, oltre 2/3 dei casi di tumore primario del fegato sono attribuibili all'HCV. La stessa percentuale è del 50% circa al Nord. Nei prossimi de-

cenni sono attesi tassi elevati di incidenza e prevalenza. In particolare in quelle aree del Sud dove è presente un'alta endemia di HCV. Infine, nelle aree del Nord Italia, un terzo dei tumori primitivi del fegato è legato all'eccessivo consumo di bevande alcoliche, ancora molto alto rispetto ad altre aree. Questi dati sono confermati dal *Technical report. Hepatitis B and C in the Eu neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies, September 2010* della Comunità europea che riporta che l'Italia è il Paese europeo che detiene il triste primato di mortalità in Europa per tumore primitivo del fegato (HCC) (grafico 2).

Scopo di un'associazione scientifica è quello di migliorare la salute attraverso la promozione di approcci sistematici al processo decisionale clinico, fornendo strumenti scientifici a tutti gli attori coinvolti nel processo i ricercatori, operatori, decisori politici, e i pazienti. Un esempio pratico di quanto sopra enunciato sono le linee guida da poco prodotte dall'Aisf sull'uso dei nuovi farmaci antivirali per il trattamento dell'epatite da HCV che potranno aiutare i "policy maker" nell'elaborare il processo decisionale sull'uso e il rimborso. ●

Grafico 2



La gestione dell'epatite da HCV: con i nuovi farmaci migliora il tasso di guarigione ma la cura è complessa

di Massimo Puoti *

Per definire la gestione dei pazienti con epatite cronica C, il riferimento è costituito dalle diverse linee guida di società scientifiche nazionali e internazionali. Tra queste sicuramente, le linee guida della società europea di epatologia (Easl: European association for the study of the liver), edite nel 2011, offrono le indicazioni più aggiornate e innovative per quanto attiene la gestione diagnostica dell'epatite cronica da HCV e per il trattamento delle infezioni da HCV di genotipo non 1.

Le linee guida europee identificano nella ricerca degli anticorpi anti-HCV il primo test per lo screening dell'infezione da HCV e la ricerca dell'HCVRNA con un metodo sufficientemente sensibile il secondo "step" nella diagnostica dell'infezione per identificare i soggetti viremici. Viene inoltre sottolineata, nella fase diagnostica, l'importanza di una dettagliata storia clinica e della biopsia epatica come metodica di riferimento per la stadiazione della malattia. Tuttavia le linee guida europee validano e lasciano spazio a metodiche non invasive per la stadiazione della malattia come il fibroscan e i test ematologici.

Per quanto riguarda la terapia l'obiettivo unico è quello della risposta sostenuta, ma la novità delle linee guida europee è quella di indicare come standard di riferimento una terapia adatta alle caratteristiche del paziente e guidata dall'andamento della viremia.

La prossima disponibilità di farmaci

Necessaria un'elevata aderenza alla terapia che richiede l'assunzione in tre dosi giornaliere post-prandiali ma distanziate di 8 ore. Importanti effetti collaterali come le citopenie

ad azione antivirale diretta come il telaprevir e il boceprevir è destinato a mutare gli standard di riferimento per i soggetti con infezione da genotipo 1. L'impiego di questi farmaci in associazione con l'interferone peghilato e la ribavirina ha determinato, negli studi registrativi, un incremento delle percentuali di risposta sostenuta:

- dal 38-44 al 63-75% nei soggetti mai trattati;
- dal 24-29 al 69-83% nei soggetti già trattati con recidiva al precedente ciclo di terapia;
- dal 7-15 al 40-59% nei soggetti già trattati con risposta parziale (decremento della viremia di 2 logaritmi dopo 12 settimane di terapia) al precedente trattamento;
- dal 5 al 29-38% nei soggetti già trattati con risposta nulla (decremento della viremia inferiore a 2 logaritmi dopo 12 settimane di terapia) al precedente trattamento.

Questo incremento delle percentuali di guarigione ha tuttavia il prezzo di una cura complessa che comporta diverse sfide derivanti da:

- la necessità di un'elevata aderenza a una terapia che richiede l'assunzione in tre dosi giornaliere post-prandiali, ma distanziate di 8 ore;
- importanti effetti collaterali come le citopenie da gestire con sospensione del farmaco ad azione diretta o con decremento di dose di interferone peghilato e ribavirina o con l'impiego di fattori di crescita o come il rash da valutare con accuratezza ma sempre preparando il paziente a questa evenienza con un counselling ben condotto;

- le interazioni farmacologiche con altri farmaci assunti dal paziente;

- la necessità di definire con precisione la risposta ai trattamenti progressi;

- il rischio della comparsa di mutanti associati a resistenza virologica specie nei soggetti con infezione da genotipo 1a e la necessità di disporre rapidamente dei dati di andamento della viremia in corso di trattamento per ridurre questo rischio;

- i costi elevati dei nuovi farmaci che richiederanno un'attenta valutazione della sostenibilità delle terapie nei singoli casi.

Quindi un migliore tasso di guarigione si potrà ottenere solo con un'importante presa "in cura" del paziente. Questo presumibilmente determinerà una selezione dei centri che saranno in grado di gestire queste terapie. ●

* Sc Malattie infettive, Ao Ospedale Niguarda Ca' Granda (Milano)

Come misurare l'efficacia del trattamento antivirale La valutazione attraverso i «surrogati» di guarigione

di Massimo Colombo *

Nell'ultimo decennio sono stati sviluppati trattamenti antivirali che in molti casi hanno reso guaribile l'epatite cronica virale C e trasformato l'epatite cronica virale B da malattia spesso inesorabilmente evolutiva in una infezione stabilmente spenta clinicamente inattiva. Lo standard di cura per l'epatite C, rappresentato dalla somministrazione parenterale di interferone e della somministrazione orale di ribavirina per un tempo variabile di 24 o 48 settimane a seconda del genotipo virale infettante, determina la eradicazione permanente della infezione nella metà dei pazienti infettati da genotipo 1 o 4 del virus C e in oltre l'80% dei pazienti infettati dai più facili da guarire genotipi 2 o 3. Nei pazienti con epatite B, lo standard di cura è rappresentato dal trattamento orale e ininterrotto con farmaci ad attività antivirale diretta come tenofovir ed entecavir. Questi farmaci determinano il blocco della replicazione virale in pressoché tutti i pazienti indipendentemente dal genotipo infettante o gravità della malattia epatica, tuttavia senza eliminare il virus dal fegato. Nella pratica clinica, la risposta alle cure antivirali è valutata mediante i cosiddetti surrogati della guarigione, che nel caso dell'epatite C è la permanente scomparsa del virus (HCV-RNA) dal sangue e nel caso dell'epatite B è la persistente negatività dell'HBV-DNA nel sangue durante ininterrotto trattamento, con possibilità però della sua ricomparsa in caso

Potenza terapeutica e sicurezza dei farmaci spesso non sono confermate nella pratica clinica su pazienti gravati da comorbidità come sovrappeso, diabete, ipertensione, consumo di alcol e sigarette

di sospensione della cura. Il fatto che la storia naturale dell'epatite cronica virale si compia lungo un arco di molti decenni, senza apprezzabili modificazioni della qualità di vita e delle aspettative di vita, impone al clinico di prioritizzare al trattamento i pazienti con malattia epatica più avanzata nei quali è verosimile che la eradicazione del virus previene la morte per decompensazione clinica o tumore del fegato. A questa categoria appartengono sia i pazienti con cirrosi da virus B che pazienti con cirrosi da virus C, nei quali ultimi però i trattamenti antivirali sono di difficile applicazione e spesso gravati da fallimento. Poiché nei pazienti con cirrosi con infezione eradicata (epatite C) o permanentemente soppressa (epatite B) il tasso di scompenso clinico, epatocarcinoma e morte da eventi epatici appare ridotto ma non del tutto abolito dalla

guarigione virologica, viene spontaneo chiedersi se all'efficacia dei farmaci antiepatite B e C emersa negli studi di registrazione corrisponda un'analoga efficienza terapeutica nella pratica clinica quotidiana. È noto infatti che gli studi di registrazione che arruolano pazienti accuratamente selezionati sotto il profilo clinico e di affidabilità gestionale e privi di comorbidità rivelano una potenza terapeutica e sicurezza dei farmaci che spesso non vengono confermate nella pratica clinica quotidiana su pazienti gravati da comorbidità come sovrappeso, diabete, ipertensione, consumo di alcol e sigarette ed esposizione ad altri medicinali, tutti fattori che possono interagire con i trattamenti ed esacerbare la progressione dell'epatite cronica virale. Infine, una discrepanza tra efficacia di un farmaco misurata nello studio registrativo ed efficienza dello stesso trattamento nella pratica clinica, è anche imputabile alla maggior familiarità con algoritmi terapeutici dei medici coinvolti negli studi registrativi rispetto ai medici ospedalieri, che non di rado si coniuga con una minore aderenza ai protocolli terapeutici da parte dei pazienti nella pratica clinica. La dimostrazione che la scomparsa della viremia rifletta una reale guarigione clinica dell'epatite poggia sulla evidenza che le risposte virologiche sono durevoli, si accompagnano a un abbattimento dei tassi di complicanze fegato specifiche e incrementano la sopravvivenza dei pazienti. Per quanto riguarda l'epatite C, numerosi studi hanno dimostrato che la scomparsa

* Dipartimento di Medicina e specialità mediche, Divisione di Gastroenterologia I, Centro Am e A Migliavacca per lo Studio delle malattie del fegato, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico e Università degli Studi di Milano

sa della viremia dopo cure a base di interferone è durevole negli anni. Più difficile è la dimostrazione dell'associazione tra risposta all'interferone e prevenzione delle complicanze dell'epatite C, poiché nei pazienti con epatite cronica virale C l'intervallo tra diagnosi e comparsa di complicanze può essere di molti decenni. L'unico modello clinico che dimostra questo beneficio in modo convincente è l'epatite C che ricorre dopo trapianto di fegato, poiché la storia naturale di questa infezione è accelerata al punto che il 30% dei pazienti re-infettati muore nell'arco di 5 anni di cirrosi e insufficienza epatocellulare. In questo speciale gruppo di pazienti la risposta al trattamento con interferone e ribavirina previene lo sviluppo di cirrosi e la morte per insufficienza epatica. Più facile è misurare il beneficio del trattamento con interferone nei pazienti con cirrosi da virus C, poiché l'intervallo tra diagnosi e sviluppo di complicanze epatiche in questi casi è accorciato rispetto ai pazienti con epatite cronica. In uno studio multicentrico retrospettivo italiano in quasi 900 pazienti con cirrosi, la risposta virologica all'interferone riduceva la probabilità di sviluppare epatocarcinoma di 3 volte rispetto a pazienti che non avevano risposto alle cure, mentre la probabilità di morire per complicanze epatiche era ridotta di ben 7 volte. Questi dati sono stati riconfermati in altre casistiche compreso un gruppo di pazienti francesi nei quali la mortalità per cause epatiche era decisamente cancellata nei pazienti che avevano risposto alle cure con interferone e in parallelo avevano dimostrato regressione della cirrosi all'esame istologico del fegato, mentre i pazienti senza regressione della cirrosi dopo guarigione virologica continuavano a sviluppare complicanze mortali. Nel nostro centro a Milano, i pazienti con cirrosi e risposta al trattamento con interferone hanno avuto scomparsa della cirrosi in oltre il 60% dei casi a distanza di 5 anni dalle cure e un signifi-

ficativo alleggerimento dell'accumulo di tessuto fibroso nel fegato nei rimanenti pazienti. La risposta virologica alle cure con interferone verosimilmente si traduce in un beneficio di sopravvivenza per tutti i pazienti con epatite cronica C indipendentemente dal genotipo infettante, come documentato da un'analisi retrospettiva presso la catena dei Veteran administration hospitals (USA) che ha coinvolto decine di migliaia di pazienti, e di uno studio sulla popolazione infetta di epatite C in Danimarca dove la scomparsa del virus dopo terapia ha ridotto di 2,5 volte i tassi di mortalità epatospecifica rispetto ai pazienti che non hanno risposto alle cure. La forza di questa associazione era il rison-

La risposta virologica alle cure con interferone si traduce in un beneficio di sopravvivenza per tutti indipendentemente dal genotipo infettante

tro di inalterati tassi di morte per cause non epatiche nei pazienti guariti da epatite C. Nell'insieme, questi dati indicano chiaramente che la eradicazione del virus C incrementa la sopravvivenza dei pazienti con epatite cronica C, anche se è opinione corrente che la efficienza di queste cure sia limitata da numerose barriere nella società che determinano applicazione del trattamento a una quota minoritaria dei pazienti infetti, mentre per abbattere globalmente la mortalità da virus C sarebbe indispensabile estendere il trattamento dagli attuali 1-2% al 75% della popolazione infetta utilizzando farmaci capaci di ottenere tassi di guarigione superiori al 50 per cento. Queste proiezioni ovviamente si scontrano con problemi di

sostenibilità economica della strategia. Per quanto riguarda l'epatite virale B, non esistono significativi studi di popolazione ma non mancano le evidenze circostanziali che suggeriscono la capacità della cronica soppressione della viremia B di incrementare la sopravvivenza dei pazienti. La prima evidenza, è la quota significativa di pazienti trattati per 5 anni con entecavir o tenofovir con evidenza istologica di scomparsa della cirrosi, mentre in coorti di pazienti cirrotici seguiti per 5-10 anni durante la continua soppressione del virus B, i tassi di decompensazione clinica erano significativamente inferiori al 3% annuo registrato nei pazienti non trattati. L'altra evidenza circostanziale del rapporto sopravvivenza e soppressione cronica del virus dell'epatite B mediante terapia antivirale, è uno studio di Hong Kong che dimostra significativi tassi di reversione dello scompenso clinico del paziente cirrotico altrimenti destinato all'insufficienza epatica e alla accelerata morte. Questo dato si unisce al sempre maggior numero di pazienti che in tutto il mondo vengono candidati al trapianto ortotopico di fegato per complicanze dell'epatite virale B da quando sono disponibili efficaci e sicuri farmaci antivirali diretti capaci di azzerare la viremia pre-trapianto da permettere la prevenzione della ricorrenza dell'epatite B post-trapianto. In pratica senza l'utilizzo di farmaci anti-epatite B è impossibile candidare al trapianto di fegato numerosi pazienti con epatite B, visto l'elevato rischio di ricorrenza di epatite B e morte post-trapianto dei pazienti altoviremici. In conclusione, dati di monitoraggio clinico collezionati retrospettivamente in pazienti trattati con farmaci antivirali e studi clinici di pazienti con le più gravi complicanze di epatite C e B hanno fornito evidenza conclusiva che i nostri criteri surrogati per qualificare la risposta ai trattamenti antivirali predicono un sicuro beneficio clinico per il paziente. ●

L'impatto economico dei trattamenti farmacologici: strategie cost-effective per la gestione dell'epatite B

di Francesco Saverio Mennini *

Con una prevalenza stimata inferiore all'1%, l'Italia è considerata (cfr. Wong, 2011) un Paese a bassa endemia per infezione da virus dell'epatite B (HBV).

In ogni caso, in Italia si calcolano circa 500.000 soggetti portatori cronici di HBV ai quali si devono aggiungere altri 200.000 immigrati infetti (Bellentani et al., 2001; Palumbo et al., 2007), e questo porta conseguentemente a considerare ancora l'HBV un problema di salute pubblica accompagnato da evidenti ricadute in termini di costi, tanto diretti quanto indiretti, che rischia di aumentare negli anni a venire.

L'HBV comporta, infatti, costi diretti (diagnostica, monitoraggio, gestione clinica ed eventuale ospedalizzazione) che possono essere stimati, sulla base delle prestazioni erogate e/o Drg ospedalieri, con una spesa annua da € 300-450 per singolo paziente con epatopatia non avanzata, a € 750-5.000 per la gestione del paziente con cirrosi e complicanze. Ancora, ogni trapianto epatico costa approssimativamente da € 100.000 a € 200.000, senza valutare le numerose sequele che perpetuano i costi di anno in anno (Chemello et al., 2006).

Dai dati presenti in letteratura si evince l'importanza in termine di impatto economico e sociale di

Ottimizzare sempre più il rapporto costo-efficacia consentirà di utilizzare le tecnologie migliori minimizzando la spesa (efficienza allocativa) e soprattutto di abbassare i tassi di mortalità da HBV

questa patologia, che richiederebbe approfondimenti e valorizzazioni in termini di rapporto di costo-efficacia così da supportare i decisori nel momento in cui debbono decidere come e con quale tecnologia intervenire per ridurre gli effetti negativi della patologia stessa.

A livello di Linee guida (Lg) sono elencate, in maniera esaustiva, tanto le azioni da intraprendere quanto i farmaci da poter utilizzare.

Infatti, le Lg internazionali (Easl, 2009) individuano quali azioni/obiettivi i seguenti:

- sopprimere efficacemente e persistentemente la replicazione virale al fine di ridurre l'attività necro-infiammatoria epatica;
- arrestare la progressione della fibrosi;

- impedire lo sviluppo delle complicanze di malattia;
- aumentare la sopravvivenza.

Per quanto attiene i farmaci disponibili, vengono individuati i seguenti:

- interferone alfa standard e peghilato;
- adefovir dipivoxil;
- entecavir;
- lamivudina;
- telbivudina;
- tenofovir.

Le Lg, quindi, indicano in maniera chiara quando e come trattare, ma non forniscono indicazioni su quale sia il trattamento più *cost-effective*.

Le valutazioni Hta e farmaco-economiche, normalmente e se coerenti con le metodologie validate a livello internazionale e nazionale (vedi Linee guida Aies e Age. Na.S.) forniscono un importante supporto alle decisioni più opportune circa l'impiego delle terapie farmacologiche.

In particolare, in un momento storico come l'attuale, sembra necessario valutare la *cost-effective* di un intervento sanitario al fine di garantire un'ottimale allocazione delle risorse nonché inquadrare le priorità.

Conseguentemente, diviene necessario stabilire se i trattamenti farmacologici sono o no *cost-effective*, così da fornire al decisore uno strumento aggiuntivo per poter stabilire se i benefici clinici possono giustificare l'eventuale

* Ceis Sanità, Centre for health economics and management (Chem), Faculty of Economics and Faculty of Science, University of Rome "Tor Vergata". Faculty of Statistics, University of Rome La Sapienza. Kingston University, London, UK

costo aggiuntivo da sostenere. In particolare per l'HBV, quindi, due sono le domande alle quali è necessario fornire una risposta:

- I trattamenti antivirali dell'epatite B sono *cost-effective*?

- I loro benefici clinici giustificano il loro costo?

Valutazioni economiche preliminari, tanto a livello nazionale che internazionale, suggeriscono che i trattamenti anti-HBV sono costo-efficaci.

In un lavoro recentemente pubblicato, (Colombo et al., 2011) è stata condotta un'analisi economica per valutare l'impatto dei trattamenti antivirali disponibili in Italia sui pazienti con epatite cronica B, al fine di identificare il farmaco con il miglior rapporto costo-efficacia.

Nell'analisi sono stati confrontati i costi sanitari diretti del trattamento (farmaci, materiali sanitari,

esami strumentali e di laboratorio, ospedalizzazioni per le complicanze della malattia) con i costi e gli effetti diretti del non trattamento¹.

Lo studio mostra che il costo medio annuale del trattamento antivirale per ogni paziente con epatite cronica B o cirrosi varia tra € 2.573 a 7.639, rispetto ai soggetti non trattati.

Dall'analisi sembra emergere che tenofovir ha la maggiore efficacia e i costi più bassi rispetto agli altri antivirali. L'Icer² per Qaly di tenofovir è di € 31,291 rispetto a entecavir € 46,498, telbivudina € 62,642 e adefovir € 83,475 (cfr. anche Buti et al., 2009; Woo et al., 2010).

L'impiego dell'interferone peghilato seguito da tenofovir ha un Icer per Qaly più favorevole rispetto agli altri trattamenti di *rescue* (grafico 1).

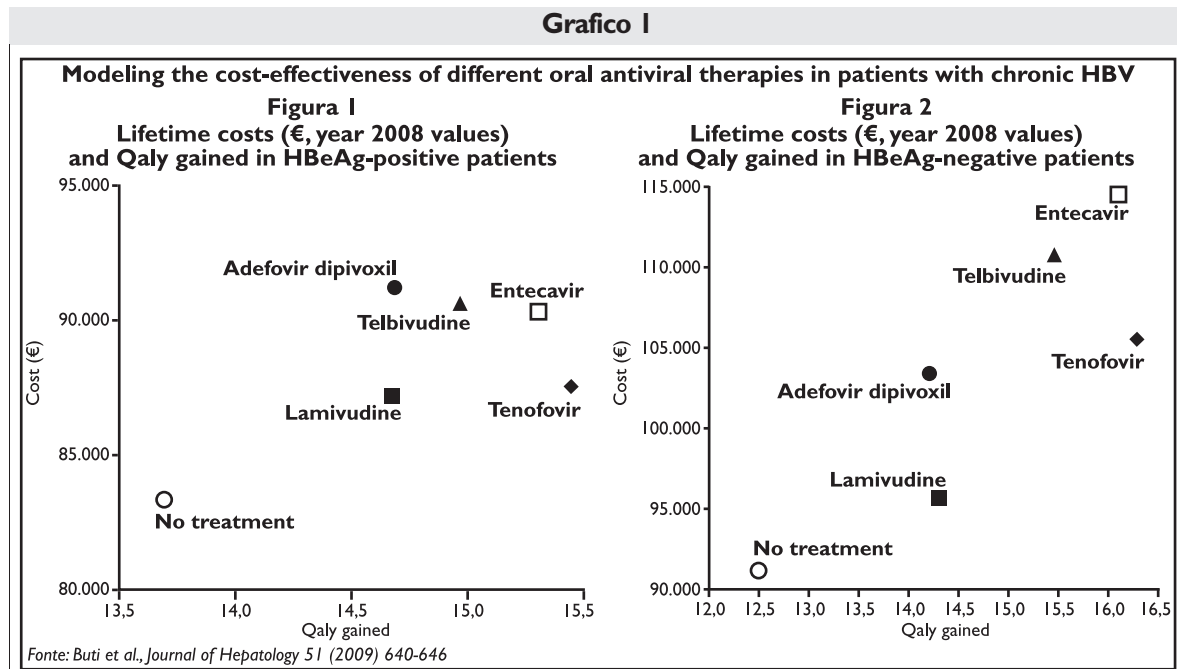
La combinazione ottimale di costi ed efficacia, sempre da quanto emerge dallo studio, rende tenofovir la strategia con il migliore Icer (Buti et al., 2009; Woo et al., 2010). Anche la stima a 5 e 10 anni sembra dimostrare che tenofovir da solo, o dopo 1 anno di trattamento con interferone peghilato nei pazienti HBeAg-positivi, contribuisce a ridurre i costi di gestione della malattia nel tempo.

Interessante notare che il trattamento dei pazienti HBeAg-positivi o con epatite cronica ha Icer più favorevoli rispetto ai soggetti HBeAg-negativi o con cirrosi, rispettivamente.

Così come per molte altre patologie, anche per l'HBV è possibile valutare il ricorso a strategie alternative e/o integrative a quelle farmacologiche.

Uno studio recente ha cercato di valutare la strategia di screening

Grafico 1



1. Nel caso di tenofovir sono stati inclusi anche i costi per il controllo periodico della funzione renale, in accordo a quanto riportato in scheda tecnica.
2. Incremental cost effectiveness ratio.

in aggiunta a un trattamento farmacologico. L'analisi (Ruggeri M., Cicchetti A., Gasbarrini A., *Health Policy*, 2010) suggerisce che una strategia di screening contro HBV in aggiunta a un trattamento farmacologico in pazienti che, secondo Lg nazionali, ne hanno bisogno, mostra un sostenibile rapporto costo-efficacia rispetto alla strategia alternativa che comporta il solo trattamento di pazienti affetti da cirrosi e di Hcc. Il risultato sembra, poi, favorire la somministrazione del test per soggetti a rischio nelle Asl in Italia.

Conclusioni

I maggiori costi di gestione dell'HBV sono principalmente deter-

minati dall'insorgenza di complicanze che, ancora oggi, hanno elevata morbilità e mortalità (cfr. Wong, 2011)³.

Le attuali Lg consigliano l'uso di entecavir, tenofovir o dell'interferone peghilato come terapia di prima linea, tuttavia, le Lg non comprendono le analisi di costo-efficacia come criteri per la selezione del miglior trattamento di prima linea e lasciano questo compito alle valutazioni farmaco-economiche.

Oggi è possibile migliorare lo standard di salute dei pazienti con HBV seguendo le indicazioni delle società scientifiche accanto alle valutazioni farmaco-economiche che identificano la migliore

strategia, non solo in termini di efficacia ma anche di sostenibilità della spesa.

Ottimizzare sempre di più il rapporto costo-efficacia, consentirà di utilizzare le tecnologie migliori minimizzando la spesa (efficienza allocativa), di incrementare la percentuale di soggetti in trattamento prima che sviluppino una cirrosi, ma, soprattutto, di abbassare i tassi di mortalità HBV-correlati.

È opportuno infine continuare a investire nella Hta e farmacoecologia affinché questi strumenti diventino un riferimento costante nelle scelte dei medici e dei responsabili delle politiche sanitarie. ●

3. Wong, 6th International workshop on clinical pharmacology of Hepatitis therapy, 22-23 June 2011, Cambridge, Usa.

Valutazione economica pre-HTA della triplice terapia con nuove molecole in pazienti «non responders»

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

L'epatite C (HCV) è caratterizzata da tassi di prevalenza molto eterogenei sul territorio italiano, con picchi dell'8% nell'Italia Meridionale e Insulare. L'infezione guarisce spontaneamente solo nel 20% dei casi, e la sua cronicizzazione può determinare lo sviluppo di cirrosi o epatocarcinoma (HCC). Attualmente lo standard di cura per i pazienti affetti da HCV è rappresentato da (Peg)interferone in associazione con ribavirina allo scopo di arrestare o rallentare la progressione della malattia.

Tra agosto e settembre 2011 l'EmA ha approvato due nuovi inibitori dell'integrasi virale, boceprevir e telaprevir, che aggiunti alla terapia standard, hanno dimostrato un notevole incremento del tasso di risposta in pazienti affetti da HCV genotipo 1, sia al primo trattamento, che reduci da fallimento della terapia standard. L'imminente arrivo sul mercato nazionale di questi due principi attivi ha suscitato un enorme interesse tra gli *stakeholders* in Italia, dove la prevalenza della patologia è di gran lunga superiore rispetto agli altri Paesi europei.

A fronte dei sempre più stringenti vincoli alla spesa farmaceutica, e sulla scorta dell'esperienza statunitense che ha visto l'esplosione della spesa farmaceutica a seguito dell'immissione in commercio delle due molecole, la necessità di produrre evidenze in grado di

L'obiettivo: valutare le modalità e i possibili risvolti della eventuale adozione anche in Italia dei due inibitori dell'integrasi virale approvati dall'EmA nell'estate 2011

orientare le decisioni a tutti i livelli appare quanto mai impellente. Le modalità e i risvolti della possibile adozione anche in Italia di queste due molecole e la loro valutazione secondo le dimensioni e le logiche dell'HTA hanno rappresentato il focus della seconda edizione del WEF-E. Il gruppo di ricerca della Facoltà di Economia dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma ha effettuato una valutazione pre-Hta per fornire una stima del potenziale impatto sul budget del Ssn dell'introduzione sul mercato di boceprevir e telaprevir. L'esigua mole di dati attualmente disponibile non consente, infatti, di condurre una valutazione economica propriamente detta, soprattutto perché il prezzo in Italia dei nuovi principi attivi non è ancora stato negoziato. L'obiettivo dello studio è stato, quindi, valutare l'impatto, in termini

di spesa e di salute prodotta, di due strategie di trattamento dei pazienti *non responders* alla duplice terapia. La triplice terapia composta dal Peg-Interferone in associazione con ribavirina e boceprevir o telaprevir è stata comparata alla duplice terapia. I costi e i benefici, espressi in termini di Quality adjusted life years (Qalys), dei due protocolli terapeutici sono stati quantificati e confrontati secondo la prospettiva del Servizio sanitario nazionale italiano (Ssn). La valutazione, che si è configurata come un'analisi bayesiana per tener conto dell'incertezza insita nelle evidenze disponibili, è stata condotta adattando il modello decisionale di Markov costruito in occasione della prima edizione del WEF (WEF-E, 2011). Il modello consente di osservare la progressione di due ipotetiche coorti di pazienti trattati secondo strategie diverse, e di capire in che modo i due trattamenti sono capaci di modificare la storia naturale della malattia fino alla morte e a quali costi. Nel caso in esame sono state comparate due coorti di pazienti affetti da HIV genotipo 1 reduci dal fallimento della terapia standard, una trattata con Peg-interferone e ribavirina (strategia A) e una trattata con Peg-interferone, ribavirina e boceprevir o telaprevir (strategia B). Il costo delle nuove molecole è stato quantificato utilizzando come proxy il prezzo pagato dall'Agenzia della ricerca sull'Aids e le epatiti per l'uso compassionevole

* Università Cattolica del Sacro Cuore, Facoltà di Economia

Il trattamento delle epatiti virali in Italia

la sostenibilità di un modello vincente per il bene del paziente

vole dei due farmaci (€ 31.000/paziente). L'efficacia incrementale di boceprevir e telaprevir è stata quantificata come media dei risultati ottenuti nei trials Respond 2 e Advanced, che hanno studiato l'impatto della triplice terapia su popolazioni di pazienti analoghe a quella in esame (27-30%). Costi e benefici futuri sono stati scontati al 3,5 per cento.

Per costruire il modello e reperire i parametri necessari per la ricostruzione della storia naturale della patologia, è stata effettuata una review della letteratura esistente utilizzando il motore di ricerca Medline e si è fatto ricorso al parere di un *panel* di esperti del settore. L'orizzonte temporale del modello è *lifetime*, mentre la durata di ciascun ciclo è pari a 1 anno.

I due bracci di cui si compone il modello seguono la progressione di due coorti di pazienti *non responder* una sottoposta alla strategia A e una sottoposta alla strategia B. Se il trattamento farmacologico si rivela efficace il paziente resta nello stato di HCV cronica e riceve una serie di accertamenti nei cicli successivi. In caso di ulteriore fallimento terapeutico, invece, 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. In uno qualsiasi degli stati descritti il paziente può morire. Le probabilità di transizione utilizzate per popolare il modello sono state reperite in letteratura. Nel caso di cronicità dell'infezione, la morte può avvenire soltanto per cause diverse e riconducibili al tasso di mortalità indicato dalle tavole Istat per l'età di riferimento. Nei casi di cirrosi, trapianto e HCC, la probabilità di morte è stata ricavata dalla letteratura.

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.

L'assorbimento di risorse da parte delle due strategie, è stato quantificato secondo la prospettiva del Ssn, facendo ricorso ai dati Aifa per il costo di Peg-interferone e ribavirina, al Nomenclatore tariffario delle prestazioni specialistiche e ambulatoriali per le visite di controllo e gli esami diagnostici, e al tariffario Drg per le ospedalizzazioni. I valori di utilità necessari alla stima dei Qalys so-

Le principali fonti di incertezza sui risultati sono l'assenza di dati sul prezzo dei nuovi farmaci e sull'efficacia nella pratica clinica reale

no stati dedotti da studi precedentemente pubblicati. I *drivers* di assorbimento delle risorse (numero di visite, numero di somministrazioni eccetera) sono stati stimati con l'aiuto di un *panel* di esperti.

Prendendo in considerazione soltanto i costi delle due strategie è stato stimato, lungo un orizzonte temporale *lifetime* (fino all'estinzione delle due coorti ipotizzate), una spesa totale di 156,6 milioni di euro per la strategia A e di 393 milioni di euro per la strategia B. Il costo incrementale associato alla somministrazione di boceprevir o telaprevir ai pazienti che non rispondono alla duplice terapia è dunque pari a

236,5 milioni di euro, in un orizzonte temporale di circa 30 anni. I risultati dello studio sono espressi in termini di Incremental cost-effectiveness ratio (Icer). Tale indicatore, calcolato come rapporto tra costi incrementali ed efficacia incrementale di due strategie di trattamento, rappresenta il costo di un Qaly guadagnato passando dal trattamento standard al trattamento oggetto di valutazione. Nel presente studio l'andamento dell'Icer è stato monitorato osservando i risultati a distanza di 5, 10, 20, 30 anni dal momento dall'inizio del trattamento. Naturalmente, poiché il trattamento impone un investimento oggi promettendo benefici futuri, i risultati offerti dal modello risultano tanto più favorevoli quanto più il momento di osservazione si allontana nel tempo.

Se si adotta come *threshold* di accettabilità del rapporto costo-efficacia incrementale il range implicito nelle scelte del Nice (compreso tra € 22.000 e € 44.000), l'investimento in queste nuove molecole risulta favorevole a partire da un orizzonte temporale di 20 anni. L'Icer calcolato a 20 anni è infatti pari a € 29.485/Qaly, quello calcolato a 30 anni è pari a € 18.291/Qaly.

Le principali fonti di incertezza in grado di inficiare i risultati offerti dal modello sono attribuibili alla sostanziale assenza di dati sul prezzo dei nuovi farmaci e di dati di efficacia rilevati in contesti di pratica clinica reale. Per verificare l'impatto di questi parametri sui risultati del modello è stata condotta un'analisi di sensibilità univariata. In particolare, per quanto concerne i costi è stato osservato l'andamento dell'Icer prendendo in considerazione prima un costo minimo di € 20.000/paziente e poi un costo massimo di € 45.000 per paziente. Naturalmen-

te l'Icer migliora al diminuire del costo della terapia. L'analisi univariata sul costo della triplice terapia ha dato origine a valori di Icer compresi tra € 15.529 e € 39.170/Qaly in un orizzonte temporale ventennale e tra € 9.335 e € 24.567/Qaly in un orizzonte temporale trentennale. Per esplorare la variabilità connessa ai dati di efficacia dei trattamenti è stata ipotizzata un'efficacia minima della triplice terapia del 13% e un'efficacia massima del 45 per cento. Tali valori corrispondono rispettivamente al 25esimo e 75esimo percentile delle rilevazioni disponibili in letteratura. L'Icer a vent'anni risulta compreso tra € 59.845 e € 16.466/Qaly, mentre l'Icer a trent'anni oscilla tra € 38.885 e € 9.858/Qaly. L'Icer migliora all'aumentare dell'efficacia. Dall'analisi multivariata l'impatto

dell'efficacia sull'Icer risulta più pesante di quello dei costi.

Sempre nell'ottica di testare la robustezza dello studio è stata condotta una simulazione Monte Carlo finalizzata alla creazione di 1.000 scenari in cui tutti i parametri critici inseriti nel modello variassero in maniera simultanea secondo determinate distribuzioni di probabilità. In particolare, è stata utilizzata una variabile casuale Inv.beta per i dati di efficacia, di utilità e per le probabilità di transizione, e una variabile casuale Inv.gamma per i dati di costo. In oltre il 68% delle osservazioni il costo per Qaly della triplice terapia risulta inferiore alla soglia di € 44.000/Qaly.

Il rapporto costo efficacia della somministrazione della triplice terapia appare favorevole nel lungo periodo. Tuttavia, la fornitura dei

nuovi farmaci a tale categoria ai pazienti *non responder* alla strategia standard richiede un poderoso investimento.

Sulla base dei dati di efficacia attualmente disponibili, è stato stimato che la triplice terapia nei pazienti che non rispondono alla duplice consentirebbe di evitare 30 morti in cinque anni e 236 morti in 10. Tale trattamento, inoltre, avrebbe un impatto non trascurabile sulla progressione della malattia: sarebbe infatti 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 però un investimento di 236 milioni di euro nel lungo periodo, ipotizzando un costo del trattamento pari a € 31.000 per paziente. ●

BIBLIOGRAFIA

Bruno R. *Epidemiologia di epatiti, cirrosi ed epatocarcinoma: rischi più alti con l'aumento dell'età e nel meridione.* In: Il Sole 24 Ore-Sanità, I quaderni di medicina, giugno, 2011

European association for the study of the liver. *Easl Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection.* J Hepatol. 2011 Aug;55(2):245-64

Ecdc technical report. *Hepatitis B and C in the Eu neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies.* September, 2010

Sonnenberg Fa, Beck Jr. *Markov models in medical decision making: a practical guide.* Med. Decis Making 1993; 13(4): 322-38

Bacon Br, Gordon Sc, Lawitz E, et al. *Hcv Respond-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic Hcv genotype 1 infection.* N Engl J Med. 2011 Mar 31;364(13):1207-17

Mchutchison Jg, Manns Mp, Muir Aj, et al. *Prove3 Study Team. Telaprevir for previously treated chronic Hcv infection.* N Engl J Med. 2010 Apr 8;362(14):1292-303. Erratum in: N Engl J Med. 2010 Apr 29;362(17):1647

Istat. *Tavole di mortalità per sesso ed età anno 1993.* Roma: Istat

Sullivan Sd, Craxi A, Alberti A, et al. *Rapporto costo efficacia della terapia peginterferone alfa-2a+ribavirina in confronto a interferone alfa-2b+ribavirina in pazienti affetti da epatite cronica di tipo C precedentemente non trattati.* Pharmacoeconomics 2004; 6: 105-14

Nakamura J, Toyabe Si, Aoyagi Y, Akazawa K. *Economic impact of extended treatment with peginterferon alpha-2a and ribavirin for slow hepatitis C virologic responders.* J Viral Hepat. 2008 Apr;15(4):293-9

Boceprevir e telaprevir in casi di epatite C cronica di genotipo I non trattati: indagine costo-efficacia

di Calogero Cammà *, Salvatore Petta *, Antonio Gasbarrini ** e Antonio Craxi *

La prevalenza globale stimata del virus dell'epatite C (HCV) è del 2,2%, corrispondente a circa 130 milioni di persone HCV-positive in tutto il mondo, la maggior parte delle quali è cronicamente infetta¹. Un recente lavoro di review della letteratura² ha riferito che la prevalenza stimata dell'infezione da HCV in Europa varia dallo 0,6% al 5,6%. Questo dato è sostanziale, poiché l'HCV è la causa principale sia della cirrosi che del carcinoma epatocellulare (HCC) nei Paesi occidentali. La prevalenza della cirrosi HCV-correlata e delle sue complicanze continuerà a crescere durante il prossimo decennio, principalmente nei pazienti di età superiore ai 60 anni di età³.

Considerando l'impatto della cirrosi HCV-correlata e delle sue complicanze, il raggiungimento di una risposta virologica sostenuta (Svr) è un risultato surrogato molto importante nella gestione dei pazienti affetti da epatite cronica C (CHC). Infatti, l'eradicazione del virus impedisce lo sviluppo di cirrosi⁴ e delle sue complicanze, come a esempio varici esofagee⁵ e HCC⁶ e porta alla diminuzione della mortalità per cause epatiche⁷.

La duplice terapia (DT) con peginterferone alfa (PEG-IFN) e ribavirina (RBV) dosata sulla base del peso del soggetto per 48 settimane in pazienti affetti da epatite C cronica di genotipo I (GI, il geno-

A confronto l'impiego nei pazienti della duplice e della triplice terapia che comporta l'impiego di farmaci innovativi pronti per l'uso nella pratica clinica

tipo HCV più diffuso nei Paesi occidentali) non trattati in precedenza, ha raggiunto un tasso di Svr intorno al 40-50%⁸. D'altra parte, dati recenti hanno dimostrato che la presenza di un polimorfismo favorevole, IL28B, e/o il raggiungimento di risposta virologica rapida (RVR) identifica i pazienti con maggiore probabilità di raggiungere una SVR (circa 80%) dopo Dt^{9,10}. Una risposta ancora migliore ottenuta con l'inserimento in terapia di nuovi agenti potrebbe ridurre significativamente l'impatto della malattia nei prossimi anni.

Due inibitori della proteasi NS3-NS4 (Pi), Telaprevir (TVR) e Boceprevir (BOC), sono stati recentemente sviluppati e sono pronti per l'uso nella pratica clinica. Studi controllati randomizzati (RCT), vale a dire *Sprint2* e *Advan-*

ce^{11,12}, hanno dimostrato che questi farmaci, in combinazione con la DT, raggiungono la SVR in circa il 65-75% dei pazienti con HCH di genotipo I non ancora trattati. Anche se questi risultati sono molto incoraggianti, l'uso di questi nuovi farmaci nella pratica clinica deve essere attentamente valutato in considerazione di fattori quali il profilo di tollerabilità, la questione dell'interazione farmaco-farmaco, l'induzione di mutazioni virali di significato incerto, e i costi elevati.

A causa di una mancanza di consenso in merito all'utilizzo di questa nuova classe di farmaci^{13,14}, abbiamo cercato di determinare la costo-efficacia della Dt e della triplice terapia (TT) con BOC o TVR nei pazienti con epatite C cronica GI non trattati¹⁵.

Da tale studio¹⁵ è emerso che la prima generazione di inibitori delle proteasi è in grado di aumentare la sopravvivenza di circa 4 anni e i Qaly (Quality adjusted life years) di circa 7 anni, in pazienti con epatite C cronica GI non trattati, aumentando il tasso di Svr del 25% circa. Questo guadagno è ottenuto a un costo relativamente basso, con un conseguente Icer (rapporto incrementale di costo-efficacia) per Qaly inferiore a € 10.000, un costo inferiore alla soglia generalmente considerata accettabile dal payer¹⁶ che indica che il rapporto costo-efficacia degli inibitori delle proteasi per la HCV è favorevole. La robustezza

* Sezione di Gastroenterologia, Di.Bi.M.i.s., Università di Palermo

** Università Cattolica del Sacro Cuore, Facoltà di Medicina e chirurgia, Gastroenterologia, Roma

di questi risultati è stata confermata dall'analisi di sensibilità probabilistica. Il rapporto costo-efficacia della prima generazione degli inibitori della proteasi era sensibile ai prezzi di BOC e TVR, alla probabilità di Rvr e ai tassi di SVR, e alla prevalenza di IL28B CC.

L'aggiornamento 2011 delle linee guida da parte della Associazione Americana dello studio delle malattie del fegato per l'epatite C¹³ non raccomanda alcuna assegnazione selettiva dei pazienti al trattamento con la triplice terapia con la prima generazione di Pi. Al contrario, Aronsohn e Jensen¹⁴ hanno recentemente proposto un sistema basato su esigenze di allocazione, in cui la priorità sarà data ai pazienti più gravi, cioè ai pazienti con fibrosi avanzata. Pertanto, una questione dibattuta è se tutti i pazienti non trattati debbano essere trattati con triplice terapia, soprattutto se si considera l'aumento dei costi a causa degli inibitori delle proteasi in un'epoca in cui la scarsità delle risorse sarà un problema importante. Il nostro studio fornisce nuove evidenze che un sistema di assegnazione selettiva, essendo in grado di soddisfare la struttura morale della giustizia distributiva¹⁷, potrebbe essere una soluzione al dilemma dell'allocazione delle risorse e aumentare la redditività. Pertanto, la questione chiave è l'identificazione della migliore strategia per l'uso degli inibitori delle proteasi.

Abbiamo stimato, per la prima volta per quanto di nostra conoscenza, il rapporto costo-efficacia dell'aggiunta della prima generazione di inibitori delle proteasi alla duplice terapia, eseguendo un confronto omogeneo su 5 diverse strategie. Le nostre analisi suggeriscono la strategia che BOC-RVR è dominante rispetto sia alla terapia BOC-RGT (Response guided the-

rapy) che a quella Boc-IL28B. Analogamente, la strategia TVR-IL28B è dominante rispetto alla TVR-RGT. Di conseguenza, suggeriamo di utilizzare Boc con strategia guidata dall'RVR e TVR con le strategie guidate dal genotipo.

Vale la pena sottolineare che, rispetto a un trattamento universale con gli inibitori delle proteasi di tutti i pazienti con epatite C cronica GI non trattati, l'utilizzo di strategie di trattamento selettivo guidate dall'RVR o dal genotipo IL28B è in grado di evitare l'esposizione a Pi nel 25-33% dei pazienti e, conseguentemente, sarà possibile ridurre costi e rischi e migliorare le prestazioni. Pertanto,

La questione-chiave è l'identificazione della migliore strategia possibile per l'uso degli inibitori della proteasi

è consigliabile utilizzare strategie Pi-free come terapia di prima linea nei pazienti con genotipo IL28B CC o in quelli che raggiungono l'RVR. Per quanto riguarda la riduzione dei costi, il costo per il trattamento di 1.000 pazienti con epatite C cronica GI non trattati con la strategia TVR-RGT sarebbe di € 46.600.000 contro € 37.400.000 per la TVR-IL28B, con una differenza del 24%. Sulla base di calcoli simili, il costo della strategia BOC-RGT sarebbe di € 30.800.000 contro € 27.600.000 per BOC-RVR, con una differenza dell'11 per cento.

Sebbene gli algoritmi proposti siano strumenti utili per il processo decisionale, la strategia di tratta-

mento deve essere accuratamente concordata con il paziente, tenendo conto di tutti i diversi fattori che possono interferire con la risposta al trattamento. In particolare, la scelta del trattamento deve essere mirata a ottenere il miglior trattamento possibile nel singolo paziente, senza alcuna analisi economica che influenzi il valore clinico ed etico di questa decisione. Pertanto, gli sforzi volti a identificare i predittori di SVR forti per ottimizzare e personalizzare la DT in pazienti non trattati potrebbero essere applicati anche nell'era degli inibitori delle proteasi dell'HCV per identificare i pazienti a più alto rischio di rispondere alla DT, al fine di riservare la triplice terapia solo per i pazienti con una bassa probabilità di risposta alla stessa. In questo modo, la stratificazione dei pazienti in base ad altre variabili interferenti con l'ottenimento della SVR (a esempio, carica virale, steatosi, fibrosi, insulino-resistenza, vitamina D) potrebbe ulteriormente migliorare il rapporto costo-efficacia delle strategie proposte.

Un'altra questione rilevante derivante dalla nostra analisi è che le strategie guidate dalla RVR e dall'IL28B sono interessanti non solo in termini di costo-efficacia, ma anche in termini di sicurezza, dal momento che TVR e BOC sono associati a più reazioni avverse, minore tollerabilità e induzione di mutazioni virali. Le reazioni avverse alla triplice terapia, possono portare alla sospensione del trattamento nel 15-20% dei pazienti inclusi in studi randomizzati, aumentare i costi di gestione e ci si aspetta che siano più frequenti nella pratica clinica. Questo problema potrebbe anche portare alla più frequente interruzione del trattamento e alla conseguente inefficacia nei pazienti che potrebbero rispondere bene alla duplice

Il trattamento delle epatiti virali in Italia

la sostenibilità di un modello vincente per il bene del paziente

terapia e, infine, ridurre la probabilità di ottenere la SVR nel singolo paziente. La triplice terapia può provocare la selezione di mutazioni virali resistenti ai farmaci, che almeno ipoteticamente potrebbero compromettere il futuro trattamento della triplice terapia nei non-responder alla prossima generazione di inibitori delle proteasi. Con questo in mente, è evidente come l'importanza della moderazione nell'uso della prima generazione di Pi rafforzi l'utilità delle strategie proposte.

Questo studio contiene in sé diversi avvertimenti. Il primo è che i dati di efficacia sono derivati dagli studi di registrazione degli inibitori delle proteasi. Va pertanto ricordato che i dati da RCT non sono direttamente trasferibili alla pratica clinica a causa del fatto che i pazienti dello studio sono più sani, più aderenti alla terapia, e sono monitorati con maggior frequenza. In secondo luogo, abbiamo usato le caratteristiche considerate accettabili per la popolazione italiana. Tuttavia, è ben noto che le utility possono variare notevolmente tra i diversi sot-

togruppi di pazienti e dipendono in modo critico dalle assunzioni sulla qualità della vita¹⁸. In terzo luogo, altre importanti limitazioni riguardano le probabilità di transizione da epatite C cronica a cirrosi, che sono state assunte rimanere costanti nel tempo, così come i tassi di RVR e SVR, la prevalenza di IL28B CC e il costo di TVR e BOC. Tuttavia i risultati si sono dimostrati robusti rispetto a un'ampia analisi di sensibilità probabilistica. Un altro aspetto metodologico del modello attuale sorge nell'uso di dati aggregati piuttosto che dati di singoli pazienti. I nostri risultati riflettono, quindi, medie di gruppo piuttosto che di dati individuali. In particolare, la mancanza di dati sul tasso di SVR dei pazienti trattati con inibitori delle proteasi secondo polimorfismi genetici IL28B insieme ad altri predittori di risposta (età, indice di massa corporea, cirrosi e carica virale) potrebbe influire sulla precisione dei risultati. Una trattazione più dettagliata potrebbe essere raggiunta con l'analisi dei dati dei singoli pazienti. Infine, la prospettiva dello studio non era di tipo

sociale. Pertanto, la nostra analisi è stata limitata alle spese mediche dirette: i costi indiretti, come la perdita di produttività e i salari dei caregiver non sono stati inclusi.

In conclusione, abbiamo trovato che la terapia triplice, anche con la prima generazione di inibitori delle proteasi, è un trattamento altamente costo-efficace in pazienti con epatite C cronica GI non trattati. Sistemi di allocazione basati su RVR o strategie di identificazione del genotipo hanno probabilmente un rapporto costo-efficacia migliore rispetto al trattamento universale di tutti i pazienti con gli inibitori delle proteasi e, potenzialmente, presentano il vantaggio di ridurre il rischio di effetti collaterali e di resistenza virale associati al trattamento.

Fonti di finanziamento: Questo studio è stato finanziato interamente da 3P Solution. La società non è stata coinvolta nella progettazione dello studio o nella sua esecuzione, nell'elaborazione o nell'analisi dei dati, nella preparazione o nella revisione del manoscritto. ●

BIBLIOGRAFIA

1. **Global burden of disease (Gbd) for hepatitis C.** *Global Burden Of Hepatitis C Working Group.* J Clin Pharmacol 2004;44:20-29
2. **Hepatitis B and C in the Eu neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies.** *European Centre for Disease Prevention and Control,* September 2010
3. **Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW.** *Aging of Hepatitis C virus (Hcv)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression.* Gastroenterology 2010;138:513-21
4. **Cammà C, Di Bona D, Schepis F, Heathcote EJ, Zeuzem S, Pockros PJ et al.** *Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data.* Hepatology 2004;39:333-42
5. **Bruno S, Crosignani A, Facciotto C, Rossi S, Roffi L, Redaelli A, et al.** *Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, Child-Pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study.* Hepatology 2010;51:2069-76
6. **Cammà C, Giunta M, Andreone P, Craxi A.** *Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach.* J Hepatol 2001;34:593-602

7. **Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS.** *A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus.* Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:280-8
8. **McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Ideal Study Team.** *Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection.* N Engl J Med 2009;361:580-93
9. **Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al.** *Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance.* Nature 2009 17;461:399-401
10. **Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, et al.** *Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus.* Gastroenterology 2010;139:120-9.e18
11. **Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Sprint-2 Investigators.** *Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection.* N Engl J Med 2011;364:1195-206
12. **Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Advance Study Team.** *Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection.* N Engl J Med 2011;364:2405-16
13. **Ghany M, Nelson D, Strader D, Thomas D, Seeff I.** *An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guidelines by the American Association for the Study of Liver Diseases.* Hepatology 2011, DOI: 10.1002/hep.24641
14. **Aronsohn A, Jensen D.** *Distributive justice and the arrival of direct-acting antivirals: who should be first in line?* Hepatology 2011;53:1789-91
15. **Cammà C, Petta S, Enea M, Bruno R, Bronte F, Capursi V, Cicchetti A, Colombo GL, Di Marco V, Gasbarrini A, Craxi A; on behalf of the WEF Study Group.** *Cost-Effectiveness of Boceprevir or Telaprevir for Untreated Patients with Genotype 1 Chronic Hepatitis C.* Accettato per la pubblicazione su Hepatology
16. **Jonsson B.** *Changing health environment: the challenge to demonstrate cost-effectiveness of new compounds.* Pharmacoeconomics 2004; 22 Suppl. 4: 5-10
17. **Callahan D.** *Health technology assessment implementation: The Politics of Ethics.* Med Decis Making. 2011 Oct 26. PubMed PMID: 22031539
18. **Salomon JA, Weinstein MC, Hammitt JK, Goldie SJ.** *Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population.* JAMA 2003;290:228-37

Dall'evidenza alle decisioni per la gestione dei pazienti con epatite virale: i criteri della scelta sugli antivirali

di Nicola Caporaso* e Filomena Morisco**

La decisione di trattare un paziente con epatite virale cronica con terapia antivirale è un processo integrato che richiede **conoscenza, esperienza, coinvolgimento-collaborazione da parte del paziente, organizzazione della struttura e programmazione istituzionale.**

Questi diversi aspetti costituiscono i presupposti fondamentali a sostegno delle decisioni del medico e del successo terapeutico.

Conoscenza ed evidenze scientifiche: da circa 30 anni l'Ebm e quindi in pratica le informazioni aggiornate e metodologicamente valide della letteratura medica hanno un ruolo importante-preminente nelle decisioni terapeutiche, ma lo stesso David Sackett definisce la Ebm come «un approccio alla pratica clinica dove le decisioni cliniche risultano dall'integrazione tra l'utilizzo coscienzioso e giudizioso delle migliori evidenze scientifiche disponibili integrate dall'esperienza del medico e mediate dalle preferenze del paziente».

È pertanto fondamentale nella pratica clinica adattare le conoscenze scientifiche al contesto clinico dello specifico paziente con l'intento di ottimizzare i benefici e i costi della terapia antivirale. I farmaci antivirali di prossima commercializzazione per l'epatite C sono certamente cost-effective per il paziente "medio" con epati-

Per la governance delle terapie antivirali servono percorsi diagnostico-terapeutici condivisi per garantire la qualità delle cure, le pari opportunità e la piena correttezza delle procedure

te cronica, mentre ancora inadeguate risultano le informazioni che derivano dalla pratica clinica su campioni numericamente più rilevanti, con diversa severità di malattia e/o comorbidità. Dati preliminari tratti dall'esperienza americana e francese suggeriscono estrema cautela specie nei pazienti con malattia più avanzata.

Il secondo aspetto da tenere in considerazione è il **coinvolgimento e la collaborazione da parte del paziente.** Il paziente infatti deve essere meticolosamente informato sulla efficacia della terapia e sui suoi effetti collaterali e motivato a effettuarla. L'efficacia terapeutica è infatti strettamente legata alla aderenza alla terapia. Se analizziamo il concetto di aderenza questa è il risultato di 2 componenti. La prima legata alla compliance e alla tolle-

rabilità del paziente, la seconda alla gestione degli effetti collaterali da parte dei medici. Un po' più nel dettaglio potremmo quindi parlare di *aderenza del paziente* indicando con questo termine la volontà di un paziente di seguire uno schema terapeutico, secondo la prescrizione inizialmente formulata che si basa sulla comprensione e accettazione degli eventuali effetti collaterali lievi che da tale terapia possono derivare. L'*aderenza del medico* invece è la capacità di prevenire gli effetti collaterali o intervenire su questi, allontanando la necessità della sospensione sulla scorta di una attenta analisi del bilancio rischio/beneficio. In questo secondo caso l'esperienza e l'organizzazione del centro giocano un ruolo preminente.

L'organizzazione del centro prescrittore è un aspetto di cruciale importanza nella gestione del paziente in terapia antivirale. È ormai ben chiaro che l'eccellenza in medicina esiste se esiste una buona organizzazione del centro. Nell'ambito delle terapie antivirali è fondamentale avere la disponibilità e la collaborazione di una équipe multidisciplinare (endocrinologo, dermatologo, proctologo ecc.) e di disporre di una struttura di reparto per far fronte a eventuali emergenze. È largamente probabile che nel tempo l'esperienza con i nuovi farmaci attenuerà le esigenze e la complessità della gestione, che comunque, al

* Ordinario di Gastroenterologia, Università di Napoli Federico II

** Associato di Gastroenterologia, Università di Napoli Federico II

momento, necessita di estrema cautela.

Infine il trasferimento nella pratica clinica delle nuove terapie antivirali deve passare necessariamente per una **organizzazione - programmazione istituzionale**. Non c'è dubbio che per affrontare l'arrivo dei nuovi farmaci antivirali per l'epatite C è necessario modificare i modelli organizzativi attuali e far partecipare tutti gli attori (pazienti, personale sanitario, Istituzioni) coinvolti nella gestione di tali terapie.

La programmazione istituzionale deve per prima cosa avere dati certi sulla entità del problema.

In Europa circa 23 milioni di persone sono affette da infezione da virus dell'epatite B o C. Si è stimato che ogni anno 36.000 persone muoiano per malattia da HBV e 86.000 da HCV.

L'incidenza della infezione da HCV è in diminuzione ma in Italia abbiamo un numero molto elevato di malati che deriva dalla coorte di soggetti infettati nei decenni scorsi

quando non si conoscevano i virus epatitici e quindi i meccanismi di trasmissione. I dati epidemiologici a disposizione, anche se molto parziali e derivati da indagini populazionistiche su piccoli Centri, indicano che in Italia abbiamo:

- 600.000 portatori cronici di infezione cronica da HBV;
- 1.600.000 portatori cronici di infezione da HCV, dei quali 330.000 con cirrosi;
- 12.000 morti annui per cirrosi da HBV o HCV e sue complicanze.

Le infezioni da virus epatitici sono molto più frequenti nelle regioni del Sud Italia. Attualmente nuove infezioni da HBV sono quasi scomparse nei giovani di ogni parte d'Italia per gli effetti della vaccinazione anti-epatite B. La prevalenza d'infezione HCV in Italia correla fortemente con l'area geografica e l'età, raggiungendo punte particolarmente elevate nella popolazione anziana di alcune regioni del sud Italia.

In Italia il **numero di soggetti trattabili** con i farmaci ad azione

antivirale diretta (DAAs) contro il virus dell'epatite C sono circa 13.000. Questo numero deriva dai dati dei soggetti con genotipo I, naive o non responder a precedenti trattamenti, che a livello di ipotesi potrebbero beneficiare della terapia con gli attuali antivirali (Boceprevir e Telaprevir). **La spesa prevista** oscilla da 300.000.000,00 a 400.000.000,00 euro.

Quali allora, sulla scorta di queste evidenze, le decisioni da prendere?

- Creare network regionali, per ottimizzare il governo clinico e quindi garantire la qualità delle cure e pari opportunità;
- Governo da parte delle Regioni dei Percorsi diagnostico-terapeutici (Pdta). Per governare questi processi è indispensabile l'istituzione di un registro di prescrizione on-line, con stringenti criteri di eleggibilità. Il registro on-line, governando il processo prescrittivo, garantisce le Istituzioni sulla correttezza procedurale e i pazienti su adeguatezza e corretta gestione della terapia. ●

E se i soldi non risultassero sufficienti per curare tutti? L'esito del sondaggio EpaC sull'accesso ai nuovi farmaci

di Ivan Gardini *

Nei prossimi mesi saranno introdotti nel mercato italiano due nuovi inibitori della proteasi per la cura dell'epatite C. Si tratta di un vera rivoluzione, che porterà nel prossimo decennio alla possibilità di curare tutti o quasi i pazienti affetti da questo temibile virus. Purtroppo l'introduzione di questi farmaci innovativi pone grossi problemi di sostenibilità economica, sia per l'elevato costo del singolo cocktail terapeutico, sia per l'elevato numero dei candidati al trattamento antivirale. Pur consapevoli della situazione attuale di ristrettezze economiche che abbraccia anche il comparto sanitario, l'**Associazione intende tutelare tutti i malati e da subito ha iniziato a battersi per avere le coperture economiche** affinché tutti i pazienti eleggibili a un trattamento antivirale possano avere accesso ai nuovi farmaci, indipendentemente dalla gravità della malattia o dall'appartenenza a sottogruppi particolari (trapiantati, coinfetti ecc.). Tutti hanno pari diritto a essere curati con farmaci innovativi, soprattutto coloro che hanno più necessità rispetto ad altri di utilizzare molecole nuove e più efficaci, a esempio chi ha una malattia avanzata a rischio di scompenso, cirrosi, epatocarcinoma o si deve sottoporre al trapianto di fegato.

In vista di questi grandi cambiamenti terapeutici per il tratta-

In arrivo entro breve cocktail terapeutici innovativi che porranno grossi problemi di budget: appello dei pazienti per la parità d'accesso alle cure indipendentemente dalla gravità clinica

to dell'HCV, l'Associazione EpaC Onlus - la più grande e rappresentativa dei malati di epatite italiani - si è posta il problema di quale fosse il modo migliore di rappresentare i bisogni dei pazienti ai tavoli di lavoro con istituzioni pubbliche e associazioni scientifiche. Il modo più efficace è quello di chiedere agli stessi pazienti una opinione su argomenti ritenuti di primaria importanza. Per questo motivo EpaC ha deciso di "scattare una fotografia" sulle percezioni dei pazienti sull'accesso ai nuovi farmaci.

L'Associazione ha quindi proposto ai propri sostenitori un sondaggio finalizzato a capire quali fossero gli orientamenti e le opinioni sull'introduzione della triplice terapia.

Il sondaggio è stato proposto sul nostro portale www.epac.it per 45 giorni, in forma anonima, destina-

to ai soci di EpaC e visitatori del portale eleggibili al trattamento antivirale in triplice terapia. Prima della compilazione era obbligatorio leggere una premessa che illustrava lo scopo del sondaggio, le varie ipotesi di rimborsabilità dei farmaci da parte del Ssn, le ipotesi di scenari futuri e sulla posizione che l'Associazione dovrebbe tenere pubblicamente per tutelare i pazienti. È stata specificata l'indicazione terapeutica per la prescrizione dei nuovi inibitori della proteasi, ovvero: *pazienti affetti da epatite C con genotipo 1 che non hanno mai ricevuto un trattamento antivirale, che hanno recidivato a un precedente trattamento, o che hanno risposto parzialmente o mai risposto sempre a un precedente trattamento. Sono esclusi, al momento, i pazienti con altri genotipi e gruppi particolari come i co-infetti, trapiantati, e/o con cirrosi scompenzata.*

Un altro punto che la premessa ha evidenziato sono le terapie del futuro: nei prossimi anni (verso il 2016), saranno disponibili nuove cure ancora più efficaci, probabilmente in monoterapia, con minori effetti collaterali (senza interferone), e con una durata minore di trattamento.

In generale, EpaC ha voluto sottolineare che le risorse per curare "tutti e subito" non ci sono e probabilmente saranno adottati meccanismi di contenimento dei costi per i farmaci che includono - a esempio - l'introduzione di un tetto di spesa che limita il numero di

* Presidente Associazione EpaC Onlus

trattamenti/anno oppure stabilendo criteri di rimborsabilità della cura variabili in base alla gravità della malattia o anche in base alla possibilità di riuscire a guarire, o ancora adottando un criterio di "payment by result" ovvero la rimborsabilità della cura in base al risultato ottenuto o altri meccanismi di rimborso simili. Questo porterà inevitabilmente a delle "selezioni" di pazienti da curare in via prioritaria, a scapito di altri che dovranno attendere perché la loro malattia non è considerata sufficientemente grave. Infine, nella premessa, l'associazione si è astenuta dall'esprimere pareri che avrebbero potuto condizionare le risposte, e si è cercato di riprodurre fedelmente lo stato dell'arte dei dibattiti già in essere con i vari stakeholders del sistema.

Il sondaggio era destinato a pazienti potenzialmente eleggibili a un trattamento antivirale. Hanno partecipato alla ricerca 756 persone, tra iscritti all'associazione e visitatori del portale (www.epac.it), che hanno complessivamente compilato 727 questionari utilizzabili per l'elaborazione dei dati. Per ogni domanda era selezionabile una sola risposta.

Risultati

Del totale dei pazienti coinvolti nel sondaggio, il 67% era rappresentato da maschi. Per quanto riguarda l'età dei partecipanti, il 2% era maggiorenne ma sotto i 30 anni, il 13% tra 30-40, il 30% tra 40-50, il 30% tra 50-60, il 21% tra 60-70 e il 4% aveva più di 70 anni. La regione maggiormente rappresentata è stata la Lombar-

dia (18,5%), grafico 1. Il 94% dei partecipanti risultava affetto da **epatite C cronica**, il 3% ha subito un trapianto di fegato per HCV e il restante 3% era rappresentato da coinfezioni con più virus. La maggioranza (77%) dei pazienti ha dichiarato di appartenere al **genotipo I (G1)**, con percentuali minori per gli altri genotipi e in particolare 9%(G2) e 4% (sia G3 sia G4). Il 6% non è a conoscenza dell'informazione. Da notare che, pur consapevoli di non essere eleggibili al trattamento, i pazienti con genotipo non I hanno voluto partecipare comunque. Come meglio riportato nel grafico 2, il **grado di fibrosi** è medio-avanzato (F3, F4, cirrosi) per il 53% dei partecipanti. Va tuttavia sottolineato che non è stato possibile effettuare un riscontro sulla gravità

Grafico 1

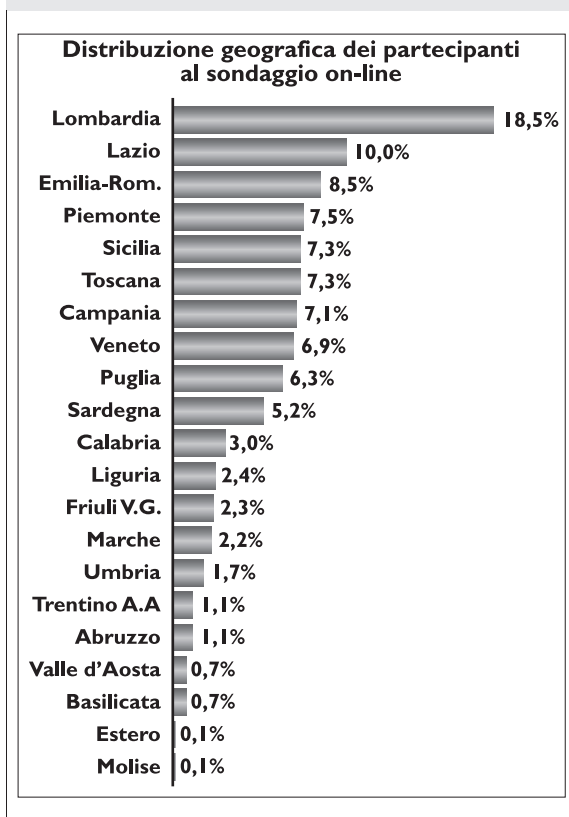
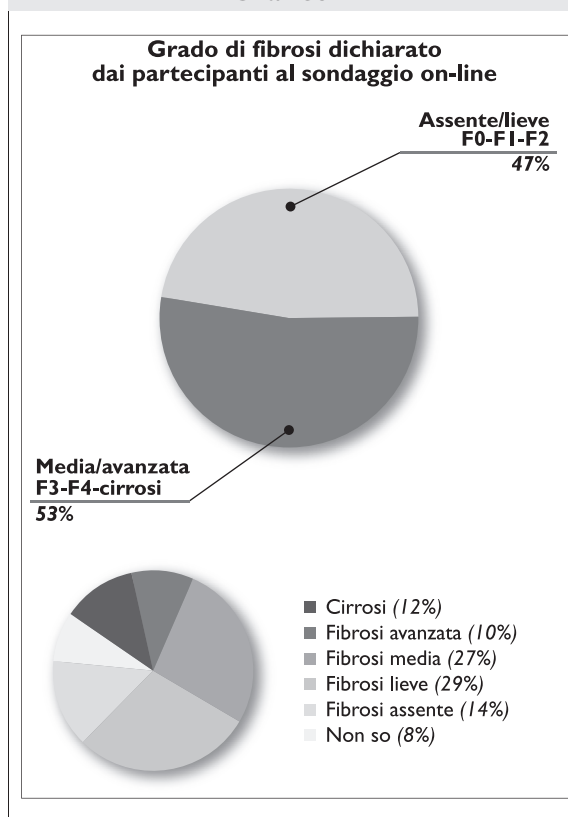


Grafico 2



della fibrosi in cartella clinica e ci si è basati sulla conoscenza diretta del paziente sul suo stato di salute.

Il questionario proseguiva con la prima domanda: **qual è la presa di posizione più giusta che l'associazione EpaC dovrebbe tenere pubblicamente?** La stragrande maggioranza (83%), ha scelto la garanzia di terapie per tutti i pazienti a prescindere dalla gravità della malattia. Le opinioni dei restanti si dividevano tra la rimborsabilità delle cure variabile per gravità/possibilità di guarigione (7,5%) e il tetto di spe-

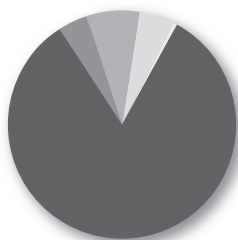
sa che limiti il numero di trattamenti per anno (4,0%). Infine il 5,0% dichiara di non avere sufficienti informazioni per giudicare o non esprime un parere (0,5%) (grafico 3).

La domanda successiva era posta in questi termini: **«Slittamento terapeutico: sei disposto a rimandare la terapia di 4-5 anni?»** Il 35% dei partecipanti rispondeva «No, voglio tentare di guarire subito» e il 20% «No, ho una malattia avanzata e devo bloccare l'evoluzione della malattia», mentre un altro 31% si dichiarava disposto ad aspettare in quanto

non affetto da malattia in stadio avanzato. Dei restanti una parte riteneva di non saper giudicare in base alle informazioni che aveva (10%) e altri si dicevano disposti ad aspettare anche se hanno una malattia avanzata (4%) (grafico 4). Una sottoanalisi sulla risposta **«No, voglio tentare di guarire subito»** rivela una percentuale molto elevata (>78%) di pazienti con fibrosi assente - media - lieve (F0-F1-F2) segno evidente che **la motivazione dei pazienti a guarire non è basata solo sulla gravità della malattia**, ma che esistono altre motiva-

Grafico 3

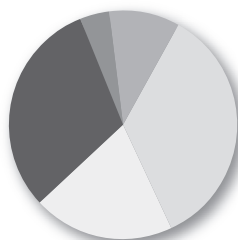
Risposte alla domanda
“Qual è la presa di posizione più giusta che l'associazione EpaC dovrebbe tenere pubblicamente?”



- Garanzia di terapie per tutti i pazienti a prescindere dalla gravità della malattia (83,0%)
- Un tetto di spesa che limita il numero trattamenti/anno (4,0%)
- Rimborsabilità delle cure variabili per gravità/possibilità di guarigione (7,5%)
- Non so giudicare, ho troppe poche informazioni (5,0%)
- Non parere (0,5%)

Grafico 4

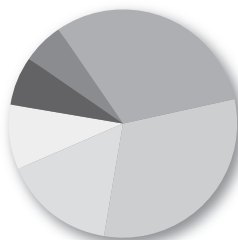
Risposte alla domanda
“Slittamento terapeutico: sei disposto a rimandare la terapia di 4-5 anni?”



- Si, sono disposto ad aspettare perché non ho una malattia avanzata (31%)
- Si, sono disposto ad aspettare anche se ho una malattia avanzata (4,0%)
- Non so giudicare, ho troppe poche informazioni (10%)
- No, voglio tentare di guarire subito (35%)
- No, ho una malattia avanzata e devo bloccarne l'evoluzione (20%)

Grafico 5

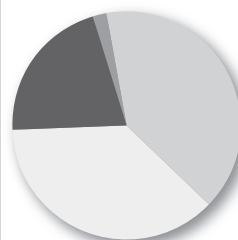
Sottoanalisi del grado di fibrosi nei pazienti che dichiarano di voler guarire subito



- Cirrosi (7%)
- Avanzata (6%)
- Media (31%)
- Lieve (31%)
- Assente (16%)
- Non so (9%)

Grafico 6

Risposte alla domanda
“Chi curare: se non ci sono i soldi per curare tutti, pensi sia giusto dare precedenza a chi ha una malattia più avanzata?”



- Si, lo trovo giusto (21%)
- Non so giudicare (2%)
- No, è intollerabile che non ci siano le risorse per curare tutti (40%)
- Non lo trovo giusto ma è la soluzione migliore (37%)

zioni che vanno tenute in seria considerazione (grafico 5). La domanda successiva chiedeva «**Chi curare: se non ci sono i soldi per curare tutti, pensi sia giusto dare precedenza a chi ha una malattia più avanzata?**». Il 40% dei partecipanti al sondaggio ha risposto che non è giusto, in quanto intollerabile che non ci siano le risorse per curare tutti. Il 37% non lo trova giusto, ma conviene che sia la soluzione migliore, mentre il 21% trova che sia giusto. Solo il 2% pensa di non avere abbastanza informazioni per poter giudicare (grafico 6). Infine, il questionario voleva indagare la disponibilità del paziente a raggiungere i centri di cura e quindi è stato chiesto: «**Qual è la distanza massima che sei disposto a percorrere per recarti in un centro autorizzato a prescrivere la triplice terapia?**». La maggior parte dei partecipanti (40%) dichiara di essere disponibile ad andare ovunque, mentre le altre fasce chilometri-

che proposte sono state selezionate in percentuali variabili dall'8 al 16 per cento (grafico 7). Una sottoanalisi sulla risposta «**andrei ovunque**» rivela che non ci sono differenze di residenza geografica né sulla gravità della fibrosi. In altre parole la volontà di andare ovunque è equamente distribuita tra pazienti Nord-Sud e per qualunque tipo di gravità patologica, evidenziando e confermando uno «**zoccolo duro**» consistente di **pazienti che sono pronti a tutto pur di eliminare il virus e guarire** (grafico 8). Nel suo insieme il sondaggio presenta alcuni indubbi vantaggi. Il primo è quello di **garantire rappresentatività e democraticità associativa**, e di conseguenza limitare il rischio di imporre scelte individuali dei «rappresentanti dei pazienti» che discutono a tavoli di lavoro in nome e per conto dei pazienti senza consultarli preventivamente. In questo caso, proprio la rappresentatività e la

democraticità della nostra ricerca permetteranno di usare i risultati per legittimare le prese di posizione dell'associazione e portare la voce dei pazienti nelle sedi istituzionali opportune. In secondo luogo, attraverso il sondaggio, i pazienti sono coinvolti in prima persona e chiamati a esprimersi sul loro futuro ovvero ad **assumersi delle responsabilità**, sia pur teoriche. È interessante notare che vengono informati su cosa li aspetta e questo li pone in una posizione più decisionista, piuttosto che puramente passiva di chi lascia la scelta terapeutica esclusivamente al medico curante. Infine, le informazioni raccolte sui pazienti possono avere una **valenza predittiva** di grande utilità anche per i decisori istituzionali e comunità scientifiche, un valido aiuto per riflettere su alcune scelte da fare sulla gestione dell'accesso ai farmaci innovativi per la cura dell'epatite. Questa tipologia di sondaggi presenta, comunque, alcuni limiti. A

Grafico 7

Distanze che i pazienti sarebbero disposti a percorrere per recarsi in un centro autorizzato a prescrivere la triplice terapia

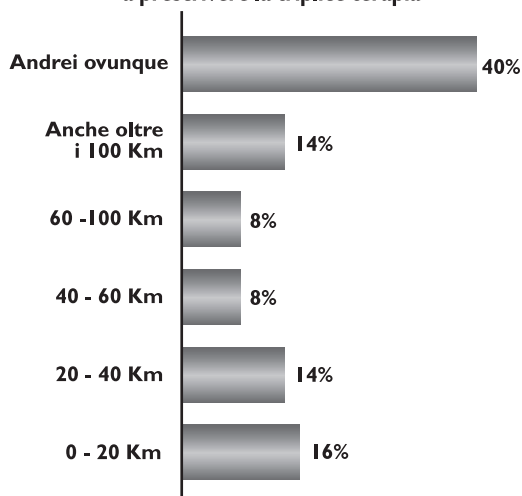
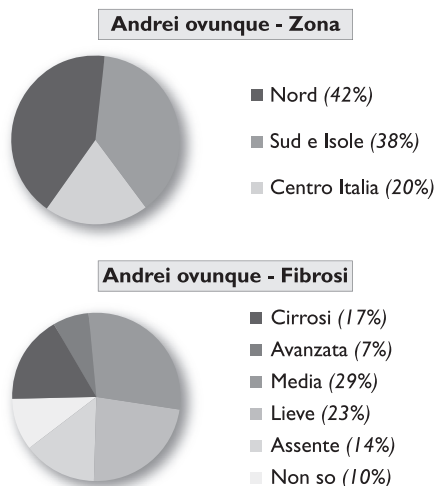


Grafico 8

Sottoanalisi della risposta «Andrei ovunque per la prescrizione della triplice terapia», divisa per zona e per grado di fibrosi



Il trattamento delle epatiti virali in Italia

la sostenibilità di un modello vincente per il bene del paziente

esempio è necessario tenere a mente che per questa ricerca la popolazione consultata è costituita prevalentemente da un gruppo di pazienti afferenti all'associazione e partecipativi alle sue attività, che presentano alcune caratteristiche specifiche (es. più informati sulla loro patologia, un livello di istruzione superiore alla media, confidente con gli strumenti informatici ecc.). Tale gruppo non necessariamente potrebbe riflettere le caratteristiche medie di tutta la comunità dei malati. Inoltre, le scelte e quindi le opinioni espresse in risposta ad alcune domande poste, possono variare anche sensibilmente dopo che il paziente effettua un colloquio con il medico curante, con particolare riferimento alla possibilità di rimandare le terapie di alcuni anni. In altre parole, una maggiore informazione ai pazienti e una maggiore esperienza dei medici nel maneggiare le nuove molecole, consentirà ai malati, nel tempo, di

costruirsi idee e opinioni più specifiche rispetto a quelle fornite ora in una fase di pre-commercializzazione.

In termini generali, dal sondaggio risulta evidente che, a fronte della nuove possibilità terapeutiche rappresentate dalla triplice terapia, le aspettative dei pazienti sono importanti. Sarà quindi determinante fornire una informazione equilibrata, come a esempio indicare le possibilità di successo terapeutico individuale in ragione dei fattori predittivi, come le caratteristiche genetiche, gravità di malattia, cofattori di rischio, esposizione a trattamenti precedenti e del fatto che queste nuove terapie dovranno essere gestite da centri e personale altamente specializzati.

In conclusione, come esplicitamente richiesto dai pazienti per mezzo del sondaggio, l'Associazione chiederà alle Istituzioni **parità di accesso alla triplice terapia per tutti indipendentemente dalla gravità della malattia**. Infatti,

pur considerando che le opinioni dei pazienti potranno variare dopo la discussione con lo specialista, oltre la metà dei pazienti (55%) non è disponibile a rimandare la terapia. Inoltre, la maggior parte dei pazienti (77%) non tollera la mancanza di risorse che potrebbe portare a curare per primi i malati più gravi, soluzione che, tuttavia, risulta accettabile per la metà di essi, purché sia il medico in scienza e coscienza a decidere chi avrà accesso alla triplice terapia e non imposto dall'ente regolatorio.

È infine interessante notare che il 40% dei pazienti andrebbe ovunque per curarsi e il 14% è disponibile a percorrere oltre 100 km.

Questo suggerisce che potrebbero avvenire importanti migrazioni di pazienti alla ricerca del centro specializzato che ha i fondi disponibili per curare. La domanda che ancora non ha una risposta è: sarà una caccia al tesoro? ●

Ecco l'importanza del monitoraggio a lungo termine degli outcome clinico-terapeutici e farmaco-economici

di **Stefano Vella** *

La storia della terapia antiretrovirale dell'infezione da Hiv può insegnare molto sulla complessità dei trattamenti antivirali e, in prospettiva, anche sui futuri trattamenti dell'infezione da HCV. La prima lezione è sull'essenzialità dei dati ottenuti da studi a lungo termine per disegnare le migliori strategie di trattamento. I dati sul lungo termine sono infatti cruciali per avere la conferma della soppressione virologica duratura, della safety e della tollerabilità e dell'accettabilità globale del trattamento. Inoltre, i dati sul lungo termine sono importanti per informare su quando sia ottimale iniziare la terapia. Anche quando si raggiungono la soppressione virologica e il recupero immunologico, il successo del trattamento sul lungo termine con Haart può essere limitato dalla tossicità dei farmaci utilizzati, da patologie concomitanti, dall'interazione tra farmaci, dall'insorgere di resistenze e dalla scarsa aderenza. Alcuni studi randomizzati registrativi hanno anche fornito dati sul medio termine, ma sono una minoranza. La maggior parte dei dati sul lungo termine è stata estrapolata da grandi studi di coorte pluriennali.

Il futuro della Terapia dell'infezione da HCV

I due nuovi inibitori della proteasi (anche detti DAA, direct anti-

Criteria e metodi dello studio Piter dell'Iss e dell'Aisf, che punta a fornire alle istituzioni gli elementi scientifici per prendere decisioni informate di politica sanitaria

ral agents), boceprevir e telaprevir, hanno dimostrato la loro attività contro l'HCV di genotipo 1 quando somministrati in combinazione con il Peg-interferone e la ribavirina, ottenendo un sostanziale aumento della Svr nei pazienti naive e nei non responder (G1). Tuttavia, la somministrazione con Peg-interferone e ribavirina aumenta gli effetti secondari e il rischio di resistenze e potrebbe diminuire l'aderenza. La terapia anti-HCV ottimale dovrebbe, in prospettiva, avere le seguenti caratteristiche: somministrazione una volta al giorno, "pan-genotipica", dotata di buona safety, non innescare resistenze, non essere response-guided, permettere di raggiungere la Svr velocemente e mantenerla nel tempo e, in definitiva, permettere di "curare" il 100% dei pazienti trattati.

Nuove terapie anti-HCV: obiettivi di uno studio di coorte a lungo termine

Oltre a permettere di approfondire la comprensione della storia naturale dell'infezione da HCV, dei fattori di progressione della malattia, della dinamica dei marcatori, del ruolo della diversità virale dell'HCV, un grande studio di coorte che includa pazienti trattati con i nuovi farmaci "direct acting" potrà permettere di valutare gli outcome virologici e clinici a lungo termine, il ruolo relativo dello stadio clinico iniziale e della precedente risposta alla terapia standard. Il secondo obiettivo dello studio sarà quello di ottimizzare le strategie di trattamento delle infezioni HCV, con lo sviluppo di algoritmi personalizzati per i futuri trattamenti combinati con DAA, l'identificazione dei pazienti con risposta ottimale, la durata del trattamento, la gestione della resistenza virale, lo sviluppo di metodi farmacocinetici, le interazioni tra DAA e agenti antiretrovirali e altre terapie concomitanti: insomma, permettere di sviluppare le migliori strategie terapeutiche per massimizzare l'efficacia delle combinazioni con DAA e il loro costo-beneficio. Lo studio Piter è un progetto di ricerca dell'Istituto superiore di Sanità e dell'Aisf i cui obiettivi generali includono quello di migliorare la salute delle persone

* Istituto superiore di Sanità

con infezione da HCV, attraverso attività di studio e ricerca, in particolare mediante il monitoraggio dell'evoluzione nel tempo delle cure per l'epatite sul territorio nazionale in termini di qualità, appropriatezza, outcome di efficacia e tossicità e aspetti farmacoeconomici.

Allo stesso tempo il progetto Piter vuole accrescere ulteriormente il peso della ricerca italiana sulle epatiti, in Europa e nel mondo e vuole fornire alle Istituzioni del Paese e alle Regioni gli elementi scientifici per prendere decisioni "informate" di politica

sanitaria per utilizzare al meglio le risorse disponibili.

È uno studio di coorte longitudinale che prevede un follow-up di 10 anni. La popolazione studiata comprende tutti i pazienti con infezione da HCV (ogni tipologia, indipendentemente da stadio clinico e terapia) che giungono all'osservazione presso i Centri clinici partecipanti allo studio Piter (circa 80) in un determinato arco temporale (6 mesi). Prevede una soglia minima di 10.000 pazienti e l'utilizzo di cartelle cliniche elettroniche. I sottostudi comprendono, oltre alla realizzazione di una "biobanca" di cam-

pioni, gli aspetti di fisiopatologia ed epidemiologia clinica, i protocolli di personalizzazione della cura, la virologia e le resistenze, l'immunologia, la genetica, la farmacologia clinica, la qualità della vita e la farmacoeconomia. Altre attività del Progetto Piter prevedono il controllo di qualità delle misure di laboratorio, la partecipazione a progetti di ricerca nazionali ed europei e il disegno e coordinamento di studi clinici pilota, di studi strategici e di studi di comparative effectiveness - nazionali e internazionali - con le future nuove combinazioni. ●

L'accreditamento dei percorsi diagnostico-terapeutici: ecco la svolta imprescindibile per migliorare il sistema

di **Marco Marchetti** e **Alberto Fiore** *

La necessità di garantire dei livelli di assistenza adeguati ai bisogni di salute della popolazione è ormai un'esigenza imprescindibile per tutti gli stakeholder che, a diverso titolo, operano all'interno dei sistemi sanitari.

La necessità di implementare meccanismi in grado di assicurare l'erogazione di prestazioni efficaci ed efficienti è divenuta, insieme alla necessità di strutturare processi di misura degli esiti dell'assistenza sanitaria erogata, uno dei driver in grado di condizionare lo stesso sviluppo dei sistemi sanitari.

In tale contesto si sta diffondendo sempre più velocemente tra gli operatori del settore la cultura volta alla definizione di parametri in grado d'identificare precisi standard di qualità erogata.

Il concetto di qualità in Sanità è tuttavia reso complesso dalle caratteristiche stesse dell'azione sanitaria, che non produce un bene, ma un servizio, con larghe componenti immateriali e accentuata personalizzazione. Infatti, diversamente da quanto accade in una azienda produttiva, nei servizi sanitari il prodotto che prende vita nel contatto diretto tra operatore e utente, nelle azioni e interazioni che costituiscono la loro relazione, assume le caratteristiche di un atto sociale.

In tale contesto una delle maggiori criticità che ci si trova a dover

L'esigenza di ricorrere a meccanismi in grado di assicurare l'erogazione di prestazioni efficienti è diventata ormai uno degli elementi cruciali di sviluppo dei servizi sanitari

affrontare è quella del contenimento dei costi, senza tuttavia ridurre la qualità delle prestazioni (il che implica la necessità di misurarla), sviluppando una migliore efficacia ed efficienza delle prestazioni sanitarie.

Il raggiungimento di tali obiettivi passa attraverso la costruzione di sistemi gestionali e organizzativi che siano in grado di coniugare in maniera efficace tutte le diverse variabili che concorrono a far sì che una prestazione sanitaria venga "giudicata" eccellente; ovvero che contenga in sé tutti gli elementi di efficacia, di efficienza e di appropriatezza che fanno sì che un sistema sanitario venga valutato in maniera positiva.

I sistemi gestionali-organizzativi a cui si fa riferimento operano attraverso modelli di accreditamento e certificazione, concetti che si

pongono sempre più prepotentemente all'attenzione degli operatori sanitari, sia di coloro che operano in strutture ospedaliere pubbliche e private, sia di coloro che svolgono attività a livello territoriale o in regime di libera professione.

Per tale motivo l'interesse a livello internazionale verso i modelli di accreditamento dei sistemi sanitari e in particolare delle organizzazioni sanitarie è andato sempre più crescendo negli ultimi anni. Malgrado tale interesse, è da registrare come l'area dell'accREDITAMENTO dei percorsi dei pazienti all'interno delle organizzazioni sanitarie sia ancora povero di iniziative significative. In questo contributo, sulla base della revisione dei diversi modelli esistenti, si descriveranno quelle caratteristiche che possono tracciare le basi per la costruzione di modelli di accREDITAMENTO di particolari setting assistenziali e/o di particolari patologie.

I modelli di accreditamento e il miglioramento della qualità delle prestazioni

I processi di accREDITAMENTO sono dei percorsi volti a migliorare la qualità delle prestazioni e i cui risultati raggiunti sono oggetto di valutazione da parte di soggetti terzi (agenzie/istituzioni) esterni alla stessa organizzazione. Ciò permette di verificare, senza potenziali conflitti di interesse, se un'istituzione, un programma sa-

* *Unità di Valutazione delle tecnologie, Policlinico Universitario "Agostino Gemelli", Università Cattolica del Sacro Cuore*

Il trattamento delle epatiti virali in Italia

la sostenibilità di un modello vincente per il bene del paziente

nitario o un professionista, siano in grado di soddisfare requisiti predeterminati che consentono di: migliorare la cura dei pazienti, standardizzare i processi di cura, migliorare la soddisfazione del paziente e del personale, aumentare la sicurezza per i pazienti e per lo staff, migliorare la performance in termini di efficienza, migliorare la comunicazione tra strutture/unità operative e dei flussi di informazione, porre maggiore attenzione allo sviluppo professionale (formazione, qualificazione del personale ecc.) e sviluppare una cultura organizzativa.

Essi sono, quindi, dei processi che portano a riconoscere che una organizzazione sanitaria soddisfa determinati requisiti espliciti di una buona organizzazione e che la loro sola presenza, sia una "garanzia" di prestazioni qualitativamente elevate.

Tra i percorsi di accreditamento si distinguono:

- un **accreditamento istituzionale**, effettuato da o per conto di governi, senza il quale un'organizzazione sanitaria non è autorizzata a operare;

- un **accreditamento all'eccellenza**, di tipo volontario, promosso all'interno del mondo sanitario con lo scopo di formazione e di continuo miglioramento della qualità organizzativa;

- **accreditamento professionale**. Alla base di un processo di accreditamento risiede la necessità di predefinire dei requisiti da sottoporre a valutazione, di coinvolgere gli operatori sanitari in un processo di miglioramento continuo della qualità e di disporre di un'agenzia esterna, a sua volta accreditata, composta da professionisti competenti in grado di valutare la corrispondenza del soggetto richiedente ai requisiti predeterminati.

Si configura, quella dell'accreditamento, come una particolare for-

ma di assicurazione della qualità in campo sanitario. Il principio che in tal modo si afferma, parte dal convincimento che, un risultato assistenziale di buona qualità, possa essere conseguito solo se vengono predefiniti criteri di validità riconosciuti e condivisi.

L'accreditamento è stato, originariamente, ideato dai medici allo scopo di tutelare la propria responsabilità. Il primo sistema di accreditamento è stato progettato negli Stati Uniti, all'inizio del secolo, configurandosi come uno strumento attraverso il quale controllare che le strutture sanitarie rispondessero ad alcuni requisiti di qualità e garantissero al profes-

Tra i percorsi di accreditamento se ne distinguono tre: «istituzionale», «professionale» e per l'«eccellenza»

sionista le condizioni adatte al proprio operare.

I chirurghi statunitensi dell'epoca sottolineavano la necessità di standardizzare le procedure e il modo di lavorare negli ospedali, per far sì che le Istituzioni con ideali più elevati avessero il giusto riconoscimento davanti alla comunità professionale e che le Istituzioni con standard inferiori fossero stimolate a migliorare la qualità del loro lavoro.

Il modello più conosciuto nasce negli Stati Uniti nel 1917, si impone definitivamente negli anni '50 grazie all'attività di quella che attualmente si chiama Joint commission on accreditation of health-care organization (Jcaho).

Definito come modello di «auto-regolazione dell'industria sanitaria», esso è inteso oggi come l'abilitazione a operare per conto dei sistemi di assistenza pubblica (per conto Medicare), e ha come elementi caratteristici la fissazione e il controllo degli standard e la partecipazione di tipo volontaristico da parte degli ospedali.

I sistemi di accreditamento possono proporre obiettivi differenti, spostando l'attenzione su dimensioni della qualità legate all'obiettivo perseguito (tabella 1).

I principali sistemi di accreditamento sono:

- **Jcaho**, sistema di accreditamento statunitense

- l'accreditamento è volontario e il metodo è fortemente incentrato sul consenso tra pari. Il modello teorico di riferimento è il Medical audit e la Quality assurance. Gli obiettivi della valutazione sono il miglioramento continuo della qualità e l'efficienza del servizio, con lo scopo di individuare le aree di debolezza dell'organizzazione sanitaria, consentendo di porvi rimedio e di riallocare le risorse in modo efficiente. Le dimensioni valutate sono legate sia al processo di cura del paziente, sia alle funzioni organizzative della struttura.

- **Cchfa**, sistema di accreditamento canadese

- l'accreditamento è volontario e incentrato sul consenso tra pari. L'attenzione è posta sull'integrazione e sulla continuità del processo di cura, dall'accesso alla dimissione. Le dimensioni valutate sono strettamente connesse con il processo assistenziale. Il metodo presenta il vantaggio dell'autovalutazione e autoresponsabilizzazione all'interno delle organizzazioni sanitarie.

- **Achs**, sistema di accreditamento australiano

- il sistema dà rilievo all'esperien-

za individuale complessiva del paziente all'interno dell'ospedale. I criteri e gli indicatori sono stati concepiti come supporto alle strutture sanitarie nel fornire al paziente una cura di qualità elevata in modo efficace ed efficiente. Le dimensioni valutate sono organizzative, di processo e di esito (tabella 1).

L'accreditamento professionale invece può essere sinteticamente definito come un meccanismo di valutazione esterna tra pari, per accertare il grado di corrispondenza a set di indicatori di qualità. Ha un carattere fortemente partecipativo e si propone quasi come un'attività di autoregolazione. La valutazione può essere effettuata tra pari o da un'agenzia indipendente, ma i valutatori sono sempre professionisti della Sa-

nità. Come obiettivo finale ha il miglioramento continuo attraverso logiche di apprendimento organizzativo che coinvolgono tutti i professionisti di una determinata struttura.

I sistemi di accreditamento professionale, strettamente correlati all'accreditamento d'eccellenza, pur perseguendo tutti una finalità di miglioramento continuo e di ricerca dell'eccellenza, si differenziano tra di loro per le logiche di valutazione seguite, per la scelta delle dimensioni da tenere sotto osservazione, per la definizione di criteri e indicatori, per il sistema di misurazione adottato.

Va chiarito che le forme di accreditamento all'eccellenza che abbiamo descritto hanno pochissimi punti in comune con l'accreditamento istituzionale immaginato

dal legislatore italiano previsto dal decreto legislativo n. 517 del 1993, di modifica del Dlgs 502 del 1992 che, invece, definiscono un sistema per individuare, sulla base di predefiniti criteri di qualità, i soggetti che possono potenzialmente erogare prestazioni per conto del Servizio sanitario nazionale.

Tutti i diversi modelli di accreditamenti che abbiamo descritto, pur se con diverse modalità, tendono comunque a garantire due requisiti essenziali in Sanità:

1. Doing the right thing (appropriatezza ed efficacia);
2. Doing it well (accessibilità, continuità, efficacia pratica, efficienza, sicurezza, tempestività).

Malgrado i numerosi sforzi fatti a livello internazionale per la creazione di modelli di accreditamen-

Tabella 1

Le dimensioni valutate nei diversi modelli di accreditamento							
Dimensioni	Uk (1)	Canada (2)	Australia (3)	Ehci (4)	Usa (5)	Who-Path (6)	N. di inclusioni della dimensione nel modello
Accettabilità		X					1
Accessibilità	X	X	X		X		4
Appropriatezza		X	X				2
Produttività	X						1
Competenza e capacità	X	X	X			X	4
Continuità		X	X				2
Efficacia	X	X	X	X	X	X	6
Efficienza		X	X		X	X	4
Equità		X	X		X	X	4
Centralità del paziente	X	X	X		X	X	5
Sicurezza		X	X		X	X	4
Sostenibilità			X				1
Tempestività	X				X		2

1. Department of health, The Nhs performance assessment framework, 1999; 2. Canadian institute for health information, health indicators, 2005; 3. National health performance committee 2004. National report on health sector performance indicators 2003. Aihw Cat. No. HWI 78. Canberra: Australian institute of health and welfare; 4. European community health indicators project (Kramers, 2003); 5. Us Department of health and human services. Us National healthcare quality report, 2005. (Rockville, Md: Agency for healthcare research and quality). January 2006; 6. Veillard J, Champagne F, Klazinga Ns, Kazandjian V, Arah Oa, Guisset A-L: A performance assessment framework for european hospitals: The Who regional office for Europe path project. International journal for quality in health care 2005.

Il trattamento delle epatiti virali in Italia

la sostenibilità di un modello vincente per il bene del paziente

to, le informazioni sui risultati sul loro reale impatto sui sistemi sanitarie e sulle singole organizzazioni sono ancora limitati. Øvretveit, uno dei massimi studiosi dei sistemi di gestione della qualità, ancora nel 2001, e a oggi la situazione non è notevolmente cambiata, scriveva che, considerando la quantità di tempo e risorse impiegata per la costruzione di sistemi per l'accreditamento e la valutazione delle organizzazioni, è sorprendente come l'attività di ricerca sulla costo-efficacia di questi schemi sia di fatto quasi nulla¹.

L'accreditamento di percorsi diagnostico-terapeutici

Tutti i sistemi di accreditamento che sono stati menzionati hanno come oggetto di valutazione la struttura organizzativa ai diversi livelli del sistema: il sistema sanitario nel suo insieme, la struttura sanitaria, il singolo dipartimento assistenziale così come la singola unità operativa.

Proprio per la loro focalizzazione sulla struttura spesso questi sistemi di accreditamento utilizzano per misurare i prodotti dei processi sanitari non indicatori di risultato o di esito, ma indicatori di processo e solo in maniera marginale focalizzano l'attenzione sulle dimensioni qualitative dei prodotti dei processi sanitari: ovvero una misura della salute prodotta e delle risorse utilizzate per produrla.

Per ovviare a tali inconvenienti, sempre più spesso si parla di avviare dei processi che portino, almeno ove possibile, in particolare dove la richiesta di competenze professionali così come l'assorbimento di risorse è più alto, all'ac-

creditamento di percorsi. Tale cambiamento di prospettiva comporta una maggiore focalizzazione, oltre che sulle caratteristiche strutturali e organizzative delle singole strutture, ma anche sui risultati e sugli esiti delle prestazioni loro erogate sul percorso complessivo del paziente.

Alla base di tale cambiamento vi è il passaggio da una logica di accreditamento "a canne d'organo" a una trasversale rispetto agli erogatori, in cui l'obiettivo sia rappresentato dalla identificazione e dalla risoluzione dei nodi del processo assistenziale, con una azione di responsabilizzazione complessiva delle organizzazioni sanitarie ri-

Tra i modelli internazionali di accreditamento il più completo è quello del «Canadian council»

spetto ai risultati.

Le parole chiave di questo cambiamento di prospettiva, dalla singola struttura al percorso complessivo del paziente, sono rappresentate da: modello sistemico, processi, integrazione, esiti, miglioramento continuo della qualità e audit clinico. Queste sono le caratteristiche che dovrebbero essere evidenziate nei processi di accreditamento dei percorsi.

Tra i modelli di accreditamento internazionali, l'unico che ha sviluppato modelli del genere, è quello canadese del Canadian

council. In particolare esistono dei modelli di accreditamento specifici sui seguenti percorsi:

- paziente oncologico;
- paziente pediatrico;
- materno-infantile;
- salute mentale;
- paziente cronico;
- Sanità pubblica.

Gli elementi caratterizzanti la definizione di standard per l'accreditamento di un percorso di cura rappresentati nel modello canadese sono:

- governo, leadership e direzione;
- requisiti trasversali a tutto il percorso (Miglioramento della qualità e sicurezza, prevenzione e controllo delle infezioni, gestione e sicurezza delle infrastrutture);
- qualifica e formazione del personale;
- accettazione e accoglienza;
- presa in carico;
- gestione del paziente;
- prescrizione e somministrazioni farmaci;
- dimissioni e continuità assistenziale;
- valutazione performance percorso;
- educazione del paziente e dei familiari.

Standard che tendono a creare le condizioni per garantire al paziente una adeguata accessibilità ed equità, una standardizzazione delle fasi del processo e una loro semplificazione, una presa in carico e una continuità assistenziale. Il tutto associato a un "buon risultato finale" in termini di efficacia oltre a una "relazione" continua tra sistema/professionisti e cittadino/paziente.

Nelle tabella 2 sono illustrati alcuni possibili esempi di requisiti che consentano di soddisfare i diversi standard di accreditamento di un percorso.

¹ Øvretveit J. Quality Evaluation and Indicator Comparison in Health Care. Int J Health Plann Manage 2001; 16: 229-241.

Tabella 2

Esempio di applicazione di standard di accreditamento su percorsi
Governo, leadership e direzione
<ul style="list-style-type: none"> ● La struttura di governo del percorso è formalizzata in documenti scritti ● I doveri e le responsabilità del personale sono descritti nei documenti ● I responsabili del governo del percorso stanziavano le risorse necessarie a perseguire la mission e gli obiettivi del percorso ● I leader dell'organizzazione sono responsabili delle politiche e dei piani per adempiere alla missione del percorso ● I leader dell'organizzazione pianificano di concerto con i leader di altre organizzazioni sanitarie le attività da implementare ● La direzione monitora le performance del percorso assistenziale e del personale ● La direzione definisce i requisiti e le procedure per la corretta tenuta e stesura della documentazione sanitaria nel processo di ricovero
Requisiti trasversali a tutto il percorso <i>(Miglioramento della qualità e sicurezza, prevenzione e controllo delle infezioni, gestione e sicurezza delle infrastrutture)</i>
<ul style="list-style-type: none"> ● I responsabili dell'organizzazione e del governo del percorso assistenziale partecipano e collaborano alla pianificazione, realizzazione e al monitoraggio per il miglioramento della qualità del percorso e la sicurezza del paziente ● Le informazioni relative al miglioramento della qualità e alla sicurezza del paziente sono comunicate al personale ● L'organizzazione del percorso e la sua eventuale modifica vengono effettuate secondo i principi del miglioramento continuo della qualità ● Le linee guida della pratica clinica sono utilizzate per guidare l'assistenza clinica ● Le linee guida e i protocolli sono periodicamente aggiornati ● L'organizzazione utilizza un processo definito per l'identificazione dei near miss, eventi avversi, eventi sentinella ● Uno o più professionisti sovrintendono a tutte le attività di prevenzione e controllo delle infezioni ● L'organizzazione progetta e implementa un programma per la riduzione dei rischi di infezioni associata all'assistenza sanitaria a carico di paziente e operatori sanitari ● Viene monitorata la soddisfazione del paziente ● Sono concordati con i servizi di supporto (diagnostica strumentale e di laboratorio, consulenze...) i tempi di attesa per la consegna dei risultati della prestazione
Qualifica e formazione del personale
<ul style="list-style-type: none"> ● Le responsabilità di ciascun operatore sono descritte in una job description aggiornata ● L'organizzazione utilizza un processo predefinito per garantire che le conoscenze e le capacità del personale corrispondano ai bisogni del paziente ● A ogni operatore sono offerte l'educazione continua in servizio e altre opportunità di addestramento e formazione volte a mantenerne o promuoverne capacità e conoscenze ● È in atto la valutazione continua della pratica professionale per quanto concerne la qualità e sicurezza dell'assistenza erogata ● L'organizzazione ha un processo efficace per raccogliere, verificare e valutare le credenziali di ciascun operatore ● L'organizzazione ha un processo efficace per la partecipazione degli altri professionisti alle attività di miglioramento della qualità
Accettazione e accoglienza
<ul style="list-style-type: none"> ● La prestazione sanitaria è erogata nell'adeguato setting assistenziale ● Le modalità di accettazione del paziente tengono conto della rilevazione dei suoi bisogni sanitari, nonché della missione e delle risorse a disposizione ● Si garantisce l'espressione delle differenze culturali ● È garantita la tutela delle persone appartenenti alle categorie a rischio ● È garantita la privacy del paziente ● Sono presenti opuscoli informativi in grado di explicitare al paziente le tappe del percorso ● Sono in uso strumenti di identificazione, analisi, valutazione e prevenzione del rischio clinico ● Viene applicata una procedura per la corretta identificazione del paziente ● L'organizzazione ha predisposto all'ammissione una modalità informativa finalizzata a condividere con il paziente l'intero processo di cura
Presenza in carico
<ul style="list-style-type: none"> ● L'organizzazione dispone di un processo di presa in carico dei pazienti ● L'organizzazione prevede operatori sanitari di riferimento nel processo di cura per ciascun paziente ● Vengono effettuate una valutazione medica del paziente (fattori fisici, psicologici, sociali ed economici) e la definizione del percorso diagnostico-terapeutico ● Vengono effettuate una rilevazione dei bisogni assistenziali e una programmazione delle azioni di competenza infermieristica ● I riscontri delle valutazioni sono documentati in cartella clinica ● Gli strumenti di indirizzo clinico-terapeutico e assistenziale (linee guida, protocolli terapeutici assistenziali, procedure) sono utilizzati da tutti gli operatori ● Viene eseguito un processo di "riconciliazione" dei farmaci all'ingresso del paziente nel percorso
Gestione del paziente
<ul style="list-style-type: none"> ● L'assistenza e le cure fornite al paziente sono pianificate e documentate in cartella clinica ● Le procedure eseguite sono documentate in cartella clinica

Il trattamento delle epatiti virali in Italia

la sostenibilità di un modello vincente per il bene del paziente

<ul style="list-style-type: none"> ● Pazienti e familiari sono informati sugli esiti delle cure e dei trattamenti, ivi compresi gli esiti inattesi ● L'organizzazione dispone di un processo per l'organizzazione e l'esecuzione delle indagini diagnostiche, terapie prescritte ● L'organizzazione è in grado di documentare la continuità dell'assistenza medica e infermieristica ● I colloqui tra il personale sanitario e il paziente sul suo stato di salute si svolgono nel rispetto della riservatezza ● Gli strumenti di indirizzo ● Viene effettuata una valutazione continua del paziente per individuare e gestire in maniera tempestiva eventuali deterioramenti delle condizioni cliniche
Prescrizione e somministrazione farmaci
<ul style="list-style-type: none"> ● Sono presenti procedure che guidano tutte le fasi della gestione dei farmaci e gestione dell'uso dei farmaci all'interno del percorso ● Esiste almeno una verifica annuale sulla gestione dei farmaci all'interno del percorso ● I farmaci a disposizione per la prescrizione sono appropriati alla mission del percorso assistenziale, ai bisogni del paziente e ai servizi erogati ● Esiste un processo o un meccanismo per monitorare la risposta dei pazienti ai farmaci ● I farmaci sono conservati in modo appropriato e sicuro ● La prescrizione, l'ordinazione e la trascrizione dei farmaci sono guidate da politiche e procedure ● Sono definiti gli elementi per la completezza delle prescrizioni e quali prescrizioni sono considerate accettabili ● I farmaci prescritti e somministrati sono registrati in cartella clinica ● Le prescrizioni e le richieste sono verificate in termini di appropriatezza ● È in uso un sistema sicuro di dispensazione dei farmaci ● La somministrazione dei farmaci prevede un processo atto a verificare la correttezza del farmaco rispetto alla prescrizione dello stesso ● Gli errori di terapia sono segnalati ● Gli effetti del farmaco sul paziente sono monitorati
Dimissioni e continuità assistenziale
<ul style="list-style-type: none"> ● L'organizzazione progetta e implementa processi atti a garantire la continuità dei servizi offerti al paziente e il coordinamento tra i professionisti sanitari ● Durante le fasi della cura un soggetto qualificato viene identificato quale responsabile del percorso di cura del paziente ● Esiste una politica che guida l'appropriatezza della dimissione o dell'invio del paziente ad altro professionista ● La cartella clinica contiene una copia della lettera di dimissione ● Il paziente e laddove opportuno i suoi familiari ricevono istruzioni comprensibili riguardo il follow up
Valutazione performance percorso
<ul style="list-style-type: none"> ● Il monitoraggio clinico include gli aspetti legati alla valutazione del paziente ● Il monitoraggio riguarda gli aspetti legati ai servizi di supporto ● Il monitoraggio riguarda gli aspetti relativi all'uso di antibiotici o di altri farmaci ● Il monitoraggio riguarda gli errori di terapia e i near miss ● Il monitoraggio riguarda la completezza della documentazione sanitaria ● Il monitoraggio riguarda gli aspetti relativi alle aspettative e alla soddisfazione dei pazienti e dei familiari ● Il monitoraggio manageriale riguarda gli aspetti legati alla gestione economico-finanziaria del percorso ● Il monitoraggio clinico riguarda gli aspetti legati al raggiungimento degli outcome da parte del paziente
Educazione del paziente e dei familiari
<ul style="list-style-type: none"> ● Il paziente riceve informazioni adeguate sulle proprie condizioni di salute, sulla propria terapia e sui professionisti sanitari finalizzate anche alla sua partecipazione attiva ● È attivato un percorso di educazione sanitaria per il paziente finalizzato alla buona gestione della dimissione

Conclusioni

La costruzione di un sistema di accreditamento di percorsi diagnostico-terapeutici che si basi su tali standard di riferimento, potrebbe rappresentare un miglioramento "epocale" di tutto il complesso capitolo dell'accreditamento e della valutazione della qualità delle prestazioni. Certamente l'avvio di un "era di accreditamento dei percorsi" è imprescindibile dalla creazione di un contesto di riferimento sia istituzionale che culturale estremamente favorevole. Infatti se

non si crea, in particolare, nel contesto professionale una cultura organizzativa focalizzata sui processi, piuttosto che sul singolo atto sanitario, diventa estremamente difficile immaginare un sistema sanitario organizzato su percorsi. Accreditarlo un percorso infatti significa modificare radicalmente le modalità di lavoro sia delle organizzazioni che dei professionisti sanitari che, sino a oggi, hanno lavorato focalizzando la loro attenzione sulla struttura ove operano e sulla singola "parte" di prestazione sanitaria di cui sono re-

sponsabili. Un cambiamento complesso e non privo di difficoltà, ma non più rinviabile, per l'impossibilità a gestire un sistema sanitario moderno che deve conciliare contemporaneamente l'introduzione di un sempre maggiore livello di innovazione tecnologica a fronte della necessità sempre più stringente di contenere i costi. La logica dell'accreditamento dei percorsi dovrebbe infatti consentire di massimizzare l'efficacia e l'efficienza, oltre che l'appropriatezza e l'accettabilità, degli interventi sanitari. ●

Gestione clinico-terapeutica dei pazienti con epatite B e C: modelli organizzativi efficaci dei percorsi di assistenza

di Giampiero Carosi *

La disponibilità di nuovi farmaci per il trattamento dell'epatite B e, ancor più, dell'epatite C pone l'esigenza di ripensare ai modelli organizzativi più efficaci per l'utilizzo degli stessi nel management clinico-terapeutico dei pazienti.

In buona sostanza, ai fini dell'accreditamento di centri da inserire a vari livelli in percorsi diagnostico-terapeutici, occorre valutare la presenza di precisi parametri (tabella I).

Per quanto concerne la **viremia**, per il trattamento dell'epatite B - com'è noto - esistono 2 strategie terapeutiche, entrambe intese a trasformare i pazienti con *epatite cronica B* da portatori "attivi" in portatori "inattivi" (grafico I). La prima si basa sull'impiego di Peg Interferone ed è una strategia "curativa" in quanto consente, con un ciclo breve (indicativamente 48 settimane) di mantenere "off therapy" - peraltro in una piccola proporzione di casi - la condizione di portatore "inattivo" contrassegnata da una viremia <2000 IU/ml, sieroconversione HBeAg/HBeAb (nei soggetti HBeAg+) e, nel lungo periodo, scomparsa di HBsAg e sieroconversione HBsAb.

La seconda si basa sull'impiego di inibitori nucleos(t)idici della trascrittasi inversa (NUCs) ed è una strategia "soppressiva" intesa a mantenere "on therapy" a tempo indeterminato - in una elevata percentuale di casi - la vire-

Per accreditare i centri da inserire a vari livelli di percorsi diagnostico-terapeutici occorre valutare la presenza di precisi parametri che vanno dalla viremia all'aderenza alla terapia

mia al di sotto dei limiti di rilevanza (<10-15 IU/ml) e, nel lungo periodo, la scomparsa di HBsAg e sieroconversione HBsAb.

Pertanto per attuare queste strategie terapeutiche è necessario che il centro disponga di metodiche virologiche con caratteristiche di buona specificità e sensibilità, ma il tempo di risposta è pressoché ininfluente almeno con l'impiego dei NUC_s di 3^a ge-

nerazione (entecavir e tenofovir). In pratica può essere sufficiente l'invio trimestrale dei campioni al laboratorio e l'ottenimento della risposta entro 15 giorni. Se analoghe considerazioni valgono sostanzialmente anche per il trattamento dell'epatite C con il regime che è tuttora lo standard of care (SOC: Peg Interferone+Ribavirina), decisamente diverso e più impegnativo è il caso del trattamento con l'impiego dei nuovi farmaci antivirali diretti (DAA); di questi a oggi disponiamo di 2 inibitori della proteasi (telaprevir e boceprevir) attivi sul genotipo 1a e 1b di HCV.

L'impiego di tali farmaci, addizionati alla SOC, comporta la disponibilità di livelli di rilevazione del virus estremamente sensibili (10-15 IU/ml) e il necessario rispetto di precise "futility rules". Infatti il mantenere in replicazione un virus sotto pressione farmacologica determina fatalmente l'accumulo di resistenze compensatorie e queste conferiscono buona fitness ai mutanti che guadagnano spazio nella competi-

Tabella I

Valutazione di parametri clinici richiesti per accreditamento dei centri
1. Viremia
2. Resistenze
3. Fattori predittivi dell'outcome della terapia
4. Safety of treatment
5. Therapeutic drug monitoring (TDM)
6. Aderenza alla terapia

* Professore ordinario di Malattie infettive, Università degli Studi di Brescia

Il trattamento delle epatiti virali in Italia

la sostenibilità di un modello vincente per il bene del paziente

Grafico 1

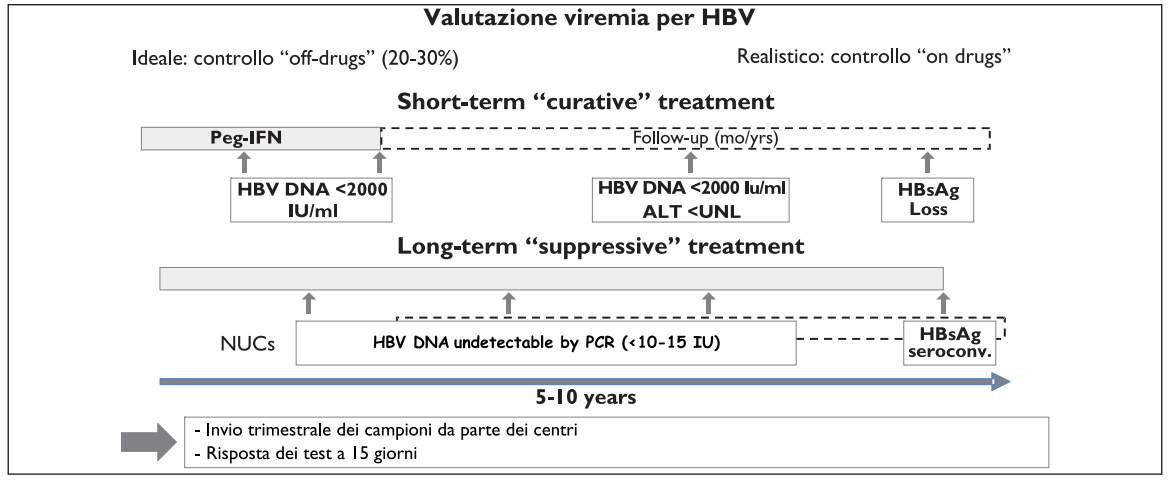
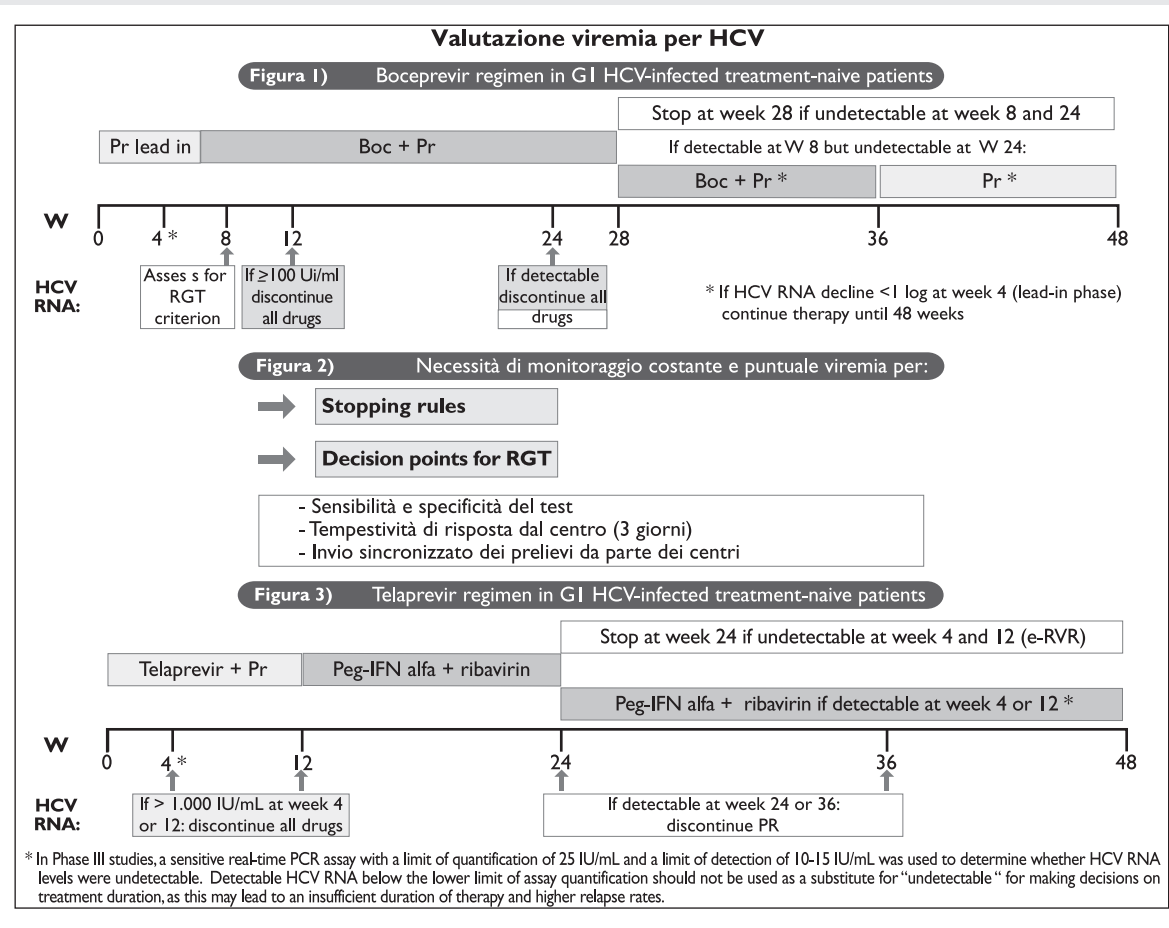


Grafico 2



zione biologica delle quasispecie e persistono più a lungo "off therapy" con il loro carico di resistenze crociate.

Le "futility rules" indicano da un lato i parametri di "Response guided therapy" (RGT), dall'altro rappresentano "stopping rules" per la prematura interruzione del trattamento (grafico 2).

In particolare le "futility rules" sono fissate per telaprevir a 4 e 12 settimane: in caso di non rilevabilità del virus a questi tempi (extended RVR) la terapia andrà limitata a 24 settimane, in caso di rilevabilità del virus a livelli >1.000 IU/ml tutto il regime andrà interrotto precocemente.

Analogamente per boceprevir la decisione per la "Response guided therapy" (limitazione a 28 settimane) andrà adottata sulla base dei rilievi alle settimane 8 e 24 mentre per l'interruzione precoce alla 12^a settimana (rilevabili-

tà del virus a livelli ≥ 100 IU/ml) o alla 24^a settimana (rilevabilità del virus a qualsiasi livello).

Per l'accreditamento di un centro sarà quindi necessario disporre di un laboratorio virologico dotato della capacità di eseguire test PCR real time di elevata sensibilità e di dare risposta nell'arco di 2-3 giorni.

Questo presume anche la messa a punto di un'organizzazione che preveda l'invio sincrono dei campioni, a es. il martedì, e l'ottenimento della risposta entro il venerdì.

Per quanto concerne la valutazione del parametro **resistenza** anche qui la distinzione fra epatite B e C per quanto riguarda i requisiti richiesti è netta.

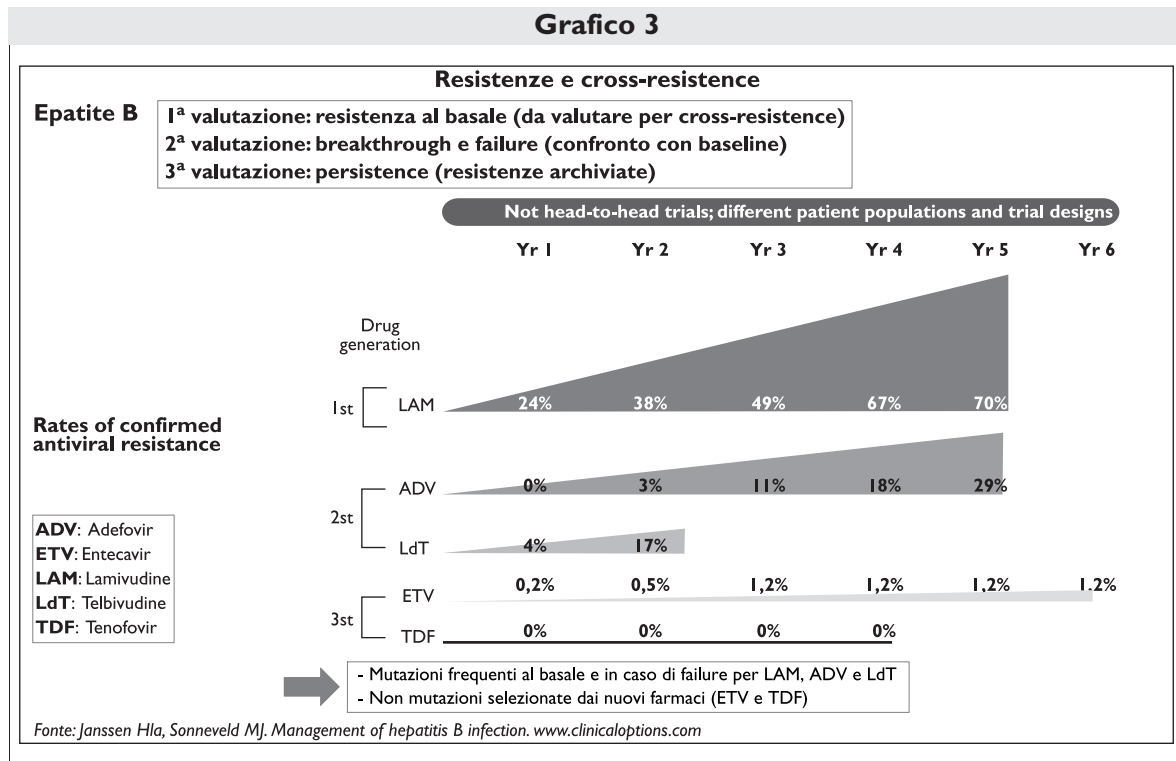
Per l'epatite B è ben noto che i NUCs di 1^a (lamivudina) e 2^a (adefovir e telbivudina) generazione sono gravati dall'emergenza di una elevata percentuale di mutazioni di resistenza, mentre

questo rischio è pressoché nullo nel caso dei NUCs di 3^a generazione (entecavir e tenofovir). Ne consegue la necessità di valutare il pattern di mutazioni di resistenza al basale nei pazienti experienced pre-trattati con lamivudina, adefovir e telbivudina per evidenziare la presenza di mutazioni che conferiscano cross-resistenza ai farmaci di 3^a generazione (grafico 3).

Il controllo potrà essere trimestrale in questi casi e invece scandito anche ogni 6 mesi nel trattamento dei pazienti naive con entecavir e tenofovir, dotati di elevata barriera genetica.

Comunque le mutazioni riscontrate sono destinate a persistere "archivate" life-long con rischio di emergenza a ogni nuovo trattamento; può essere utile in tal caso ricercare anche la presenza di mutazioni minoritarie con deep sequencing.

Grafico 3



Il trattamento delle epatiti virali in Italia

la sostenibilità di un modello vincente per il bene del paziente

Diversa la situazione per il trattamento con DAA dell'epatite C. Al basale è pressoché costante il rilievo di mutazioni o di polimorfismi legati alla scarsa fedeltà di proof reading della polimerasi e all'elevatissimo tasso di replicazione di HCV.

Tuttavia tali mutazioni non inficiano l'efficacia dei trattamenti con DAA per cui non è necessario rilevarne la presenza in condizioni basali mentre certamente è essenziale il rilievo e la documentazione della loro emergenza, che è costante, in caso di breakthrough e di failure.

Sarà utile documentare quali delle mutazioni già presenti al basale siano effettivamente emerse alla failure condizionando il fallimento del regime. Ciò potrà essere effettuato confrontando con i campioni basali criopreservati nella banca biologica.

Ulteriore controllo andrà effettuato valutandone nel lungo periodo la persistenza, che ne condiziona la resistenza crociata nell'ambito della classe.

Fra i **fattori predittivi di risposta** alla terapia un centro accreditato per la gestione dell'epatite B dovrà essere attrezzato per valutare oltre ai noti fattori predittivi di risposta favorevoli (viremia basale, livelli di ALT, stadio di fibrosi) anche la determinazione dei genotipi D vs non-D e soprattutto della dinamica di HBsAg quantitativo. In particolare, almeno per quanto riguarda l'epatite B HBeAg+, sono stati stabiliti algoritmi per la valutazione di "stopping rules" dell'impiego di IFN in caso di assenza di declino di HBsAg in concordanza con un declino <2log per HBV DNA alla 12^a settimana.

Analogamente per la gestione dell'epatite C il centro dovrà essere attrezzato, oltre che per la valutazione degli stessi fattori

predittivi di risposta, anche per la determinazione del genotipo di IL-28B, utile fin dall'inizio per decidere quale trattamento utilizzare (triplice vs duplice).

In particolare il genotipo CC predice fortemente la risposta alla lead-in phase (settimana 4) e la decisione per la RGT (settimana 8). Va peraltro tenuto presente che la risposta alla lead-in è il predittore più potente di SVR indipendentemente dal genotipo IL-28B.

Un altro parametro da tenere in considerazione nell'accREDITAMENTO dei centri è la "safety". I trattamenti per l'epatite B sono causa di effetti collaterali rilevan-

I pazienti in trattamento per l'epatite C oltre al "side effects" del Peg-inf sono esposti al rischio di anemia da ribavirina nel 17-30% dei casi

ti: nel trattamento con PEG-INF si verificano effetti secondari quali anemia, leucopenia, piastrinopenia e rash (molto frequenti, in più del 30% dei pazienti) e depressione (frequenti, nell'1-30% dei casi); nel trattamento con analoghi nucleosidici/nucleotidici (NUC) almeno il 10% dei pazienti presenta un aumento della creatinina fosfochinasi (con LdT, telbivudina) e della creatinina (con Adv, adefovir dipivoxil) e ipofosfatemia (con TDF, tenofovir disoproxil fumarato).

I pazienti in trattamento per l'epatite C, oltre ai "side-effects" del PEG-INF, sono esposti al rischio di anemia da ribavirina nel 17-30% dei casi. Tali effetti secon-

dari possono inoltre essere potenziati dai DAA: 34-50% anemia (BOC e TPV) e 56% rash (TPV).

È pertanto di fondamentale importanza che il centro prescrittore sia in grado di:

1. valutare e gestire gli effetti collaterali per sé;
2. supportare il paziente con attività di counseling finalizzate a minimizzare riduzioni della dose o interruzioni del trattamento;
3. prevedere consulenze periodiche con dermatologi (rash), psichiatri (depressione) ed ematologi (fattori di crescita).

Per quanto riguarda il monitoraggio terapeutico (TDM, dall'acronimo inglese Therapeutic drug monitoring), questo non sarà strettamente necessario per l'epatite B, considerando che i trattamenti non causano rilevanti "Drug-drug interactions" (DDIs). Viceversa, a causa delle frequenti DDI, i centri prescrittori della terapia per l'epatite C dovranno prevedere la possibilità di effettuare il monitoraggio farmacocinetico (pK) degli inibitori della proteasi e/o dei farmaci associati.

Contrariamente alla terapia per l'epatite B, che è di facile **aderenza** sebbene richieda attenzione alla compliance, il problema è più rilevante per la gestione della terapia per l'epatite C. Questa presuppone che il centro sia in grado di gestire gli effetti collaterali e le interazioni tra farmaci e di organizzare un counseling mirato al paziente, ottimalmente erogato da un team multidisciplinare (medici, infermieri, consulenti e associazioni pazienti).

In conclusione, un modello organizzativo ottimale dei centri prescrittori di terapie per l'epatite B e C dovrebbe basarsi su network regionali finalizzati al collegamento tra i centri accredi-

tati. Dovrebbero poi essere utilizzate cartelle cliniche elettroniche per la raccolta dei dati e la costruzione di database centralizzati con accesso via rete. Altre

forme di interscambio e formazione, come il training con algoritmi clinico-terapeutici per la gestione della terapia e degli eventi avversi e conferenze interattive

sono inoltre raccomandabili. Un modello di questo tipo potrebbe rientrare nella riorganizzazione regionale degli ospedali in hub e spoke. ●

BIBLIOGRAFIA

- Associazione italiana per lo studio del fegato.** *Parere dell'Associazione italiana per lo studio del fegato (Aisf) sull'uso della triplice-terapia (Peg-Ifn + Ribavirina + inibitore della proteasi di prima generazione) per il trattamento dei pazienti con epatite cronica da Hcv genotipo 1.* <http://www.webaisf.org/>
- Carosi G, Rizzetto M.** *Treatment of chronic hepatitis B: recommendations from an Italian workshop.* Dig Liver Dis. 2008;40:603-17
- Buster Eh, Schalm Sw, Janssen Hl.** *Peginterferon for the treatment of chronic hepatitis B in the era of nucleos(t)ide analogues.* Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2008;22:1093-108
- Practice guidelines for the treatment of Hepatitis C: Raccomandations from an AISF/SIMIT/SIMAST Expert Opinion Meeting.* Dig Liver Dis. 2009;41,5:3-87
- Carosi G et al.** *Treatment of chronic hepatitis B: update of the recommendations from the 2007 Italian Workshop.* Dig Liver Dis. 2011 Apr;43(4):259-65. Review
- Janssen Hla, Sonneveld Mj.** *Management of hepatitis B infection.* www.clinicaloptions.com
- Poordad F et al.** *46th Annual Meeting of the European association for the study of the liver; March 30 - April 3, 2011; Berlin, Germany.* Abstract 12
- Rijckborst V et al.** *Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and Hbv Dna levels.* Hepatology. 2010 Aug;52(2):454-61
- Rijckborst V et al.** *A randomized trial of peginterferon alpha-2a with or without ribavirin for HBeAg-negative chronic hepatitis B.* Am J Gastroenterol. 2010 Aug;105(8):1762-9

Aspetti bioetici nella gestione delle epatiti in Italia sull'appropriatezza di scelta delle tecnologie da adottare

di Dario Sacchini *, Pietro Refolo *, Roberta Minacori * e Antonio G. Spagnolo *

La presente analisi verte sulla valutazione degli aspetti etici relativi al tema della gestione delle epatiti in Italia secondo la metodologia propria dell'Health technology assessment (Hta) (Ten Have, 1995, 2004; Heitman, 1998; Lehoux et al, 2000, 2004; Van der Wilt et al., 2000; Hofmann, 2005, 2008, Autti-Rämö et al., 2007; Sacchini et al., 2005, 2007-2011; Pastermack et al., 2009; Refolo et al., 2008), nell'ambito del secondo Workshop nazionale di Economia e farmaci in epatologia - WEF-E 2012.

Metodologia

L'analisi è stata condotta secondo la griglia dell'*Hta Core model for medical and surgical interventions* dell'European network for health technology assessment (EUnetHTA) Project (2006-2008) (EUnetHTA Project, 2008; Saarni et al., 2008). Il processo analitico proposto da EUnetHTA consiste di domains, incluso quello etico, che prevedono set di domande, previamente identificate, cui dare risposta. Il risultato è costituito sia dalla identificazione di eventuali criticità etiche relative all'oggetto dell'analisi sia dalla "appropriatezza etica" delle scelte a disposizione dei decision-makers nel valutare l'opportunità di introduzione, impiego, delisting di una determinata tecnologia sanitaria (EUnetHTA Project, 2008). L'EUnetHTA Core model prevede la possibilità di utilizzare framework etici diversi. Tra questi,

Il sistema di riferimento individua la persona nella sua integralità come il bene attorno al quale le decisioni individuali e quelle sociali devono coordinarsi per formulare un parere etico complessivo

qui si è scelto quello centrato sul valore-persona (Sgreccia, 1986-2007; Carrasco, 2004; Spagnolo, 2004; Sacchini et al. 2005, 2008, 2010; Refolo et al., 2008; EUnetHTA Project, 2008). Il sistema assiologico di riferimento centrato sul valore-persona (modello etico personalista ontologicamente fondato) vede proprio nella persona umana colta nella sua integralità il bene di riferimento attorno al quale sia le decisioni individuali sia quelle sociali sono chiamate a coordinarsi. La procedura analitica dell'analisi etica in chiave personalista si snoda in tre tempi (modello triangolare): 1. una fase conoscitiva sull'oggetto dell'analisi, inclusiva dei dati empirici di interesse (clinici, epidemiologici, biotecnologici, economici, organizzativi, legali, sociali ecc.); 2. una fase valoriale, in cui si esaminano le eventuali criticità derivanti dalla messa in gio-

co e/o in conflitto dei valori assunti, così come della appropriatezza etica delle decisioni adottabili. In particolare, il "bene" della persona viene valutato in ordine ai seguenti parametri, nel seguente ordine: a) il beneficio (diagnostico, terapeutico, preventivo); b) il contestuale evitamento di danni sproporzionati al risultato atteso per il paziente, la c.d. non-maleficità (sicurezza, tollerabilità), fondata sulla prescrizione ipocratica non nocere, ripresa anche nel dibattito bioetico contemporaneo a partire dalla difesa della vita umana e, coordinatamente, della sua integrità e qualità; c) l'esercizio congiunto della libertà e della responsabilità dei soggetti coinvolti; d) le istanze di giustizia commutativa e distributiva (in chiave di socialità, sussidiarietà e solidarietà), inclusa la sostenibilità/compatibilità economico-finanziaria, organizzativa e ordinamentale; 3. la fase deliberativa conclusiva, in cui si formula il parere etico complessivo.

Materiali:

L'analisi della letteratura

L'analisi di letteratura è stata condotta seguendo un duplice criterio: 1. per un verso, ci si è avvalsi, in una logica di interdisciplinarietà tipica dell'Hta, della letteratura specialistica e delle analisi contenute negli altri capitoli del report in oggetto; 2. per altro verso, la ricerca di letteratura bioetica specificamente dedicata all'oggetto del presente report. La "query" è stata effettuata sull'archivio elettronico della National Library of medicine degli Us

* Istituto di Bioetica, Facoltà di Medicina e chirurgia "Agostino Gemelli", Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

nal Institutes of health (Nih) PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> - accesso dell'11/3/12). La strategia di ricerca ha previsto l'utilizzo di termini Mesh che si riferiscono alla patologia (liver; hepatology; hepatitis) e di parole-chiave specifiche per il tipo di analisi (ethics, bioethics) combinati mediante operatori booleani (or/and). Sono stati inoltre adottati i seguenti limiti: *periodo di riferimento*: gennaio 2001-febbraio 2012; *lingua*: inglese, francese, spagnolo, italiano; *specie*: umana. Due i criteri di inclusione dei riferimenti bibliografici nell'analisi: da una parte la patologia epatitica; dall'altra gli aspetti etici legati alla nosologia in oggetto. La ricerca ha sortito 932 studi che riportavano nell'abstract o nel testo del contributo le parole-chiave. Dalla ricerca in letteratura sono stati individuati in totale 4 studi pertinenti (Geppert and Arora 2005; Geppert et al. 2005; Papatheodoridis 2008; Aronsohn et al. 2011), che sono stati utilizzati per l'analisi in oggetto.

Peraltro utili, ai fini della presente analisi, sono risultati anche i dati provenienti dalla valutazione etica prodotta in un HTA report in ambito epatologico (Sacchini et al. 2011).

Risultati

Utilizzando la metodologia e i criteri di valutazione prima descritti, sono stati ottenuti i seguenti risultati.

- Fase conoscitiva

Riconosciute le epatiti virali come problema sanitario di impatto globale (Who 2010) e datane la rilevanza epidemiologica nel nostro Paese - pur nella perdurante carenza di studi di prevalenza delle infezioni da epatite B (HBV)/epatite C (HCV) su campioni rappresentativi dell'intera popolazione italiana - assume un rilievo cruciale la individuazione e/o ottimizzazione: 1. degli approcci terapeutici disponibili per le epatiti (nonché delle relative se-

quele: cirrosi ed epatocarcinoma); 2. di strategie preventive (screening e diagnosi precoce).

I trattamenti antivirali a disposizione nell'ultimo decennio hanno fatto della HCV una patologia guaribile e della HBV una infezione clinicamente inattiva. Per l'HBV lo scenario prevede l'*interferon (Ifn)-based therapy* e gli Inibitori della transcriptasi inversa (NRTIs), mentre per l'HCV l'Ifn + ribavirina (Rbv) e, del tutto di recente, gli inibitori della proteasi virale (VPIs)/direct-acting antiviral agents (DAA). La letteratura disponibile e le linee-guida disponibili indicano che gli NRTIs anti-HBV si profilano come sostitutivi della Ifn-ba-

Assume un rilievo cruciale individuare e/o ottimizzare gli approcci terapeutici disponibili per le epatiti e le strategie preventive

sed therapy, mentre i nuovi inibitori della proteasi virale anti-HCV si collocano come *add-on-therapy* oltre allo standard-of-care (Soc).

- Fase valoriale

Dal punto di vista del *beneficio clinico* atteso per i pazienti con epatite virale, l'assessment etico in ordine alla disponibilità di un farmaco muove: 1. dalla valutazione della indicazione clinica del prodotto, alla luce della migliore *evidence*; 2. dalla ponderazione della proporzionalità tra benefici ed effetti collaterali/eventi avversi prevedibili.

Pertanto per i *farmaci anti-HBV* il target ottimale di *effectiveness* è rappresentato dalla quiescenza, con livelli viremici non misurabili, men-

tre in chiave epidemiologica l'obiettivo è costituito dalla eradicazione della malattia a seguito di appropriato e specifico screening.

Per i *farmaci anti-HCV* il target di *effectiveness* è rappresentato dalla eradicazione virale nelle epatiti acute, mentre epidemiologicamente diventa cruciale la diagnosi precoce per evitarne l'evoluzione. Peraltro, la letteratura disponibile mostra quanto segue: 1. una risposta virologica sostenuta elevata, anche per i pz. *non responders*; 2. la riduzione della durata complessiva del trattamento rispetto allo Soc; 3. percentuali di successo terapeutico inferiori per la etnia di colore.

Sotto il profilo della *safety*, dunque dei possibili effetti collaterali/eventi avversi prevedibili per il pz. con epatite virale in trattamento, l'utilizzo dei farmaci anti-HBV mostra: febbre, senso di stanchezza/debolezza, mal di testa, mal di gola, diarrea, vertigini, dolore addominale o alla schiena. Possibile anche lo sviluppo di farmacoresistenza, con alcune molecole.

Per i farmaci anti-HCV si segnalano anemie (boceprevir/telaprevir); rash (telaprevir); sintomi psichiatrici: pensieri suicidari/omicidari (boceprevir). La salvaguardia del rapporto efficacia/sicurezza richiede pertanto le seguenti condizioni:

- rivalutare nel tempo l'*effectiveness* dello Soc e consolidare quella dei nuovi farmaci (studi post-marketing) al fine di evitare condizioni di inappropriata clinica (pensando, a es., alla insorgenza di farmacoresistenza che pregiudicherebbe la curabilità futura dei pazienti e la fruibilità di tali farmaci) e, di conseguenza, allocativa;

- ottimizzare la erogazione dei medicinali distinguendo per sottopopolazioni di pazienti (su base genetica, epigenetica, ambientale);

- valutare la proporzionalità del rapporto rischio/beneficio relativamente agli effetti collaterali dei nuovi

Il trattamento delle epatiti virali in Italia

la sostenibilità di un modello vincente per il bene del paziente

farmaci (a es., per i nuovi farmaci anti-HCV);

- rivalutare periodicamente le linee guida/protocolli diagnostico-terapeutici.

Relativamente a possibili benefici e/o danni potenziali per gli altri *stakeholder* a seguito dell'utilizzo di tali terapie, allo stato non si palesano particolari criticità, così come rispetto alla dignità/integrità e alla autonomia/responsabilità del paziente e dei professionisti sanitari.

Per ciò che riguarda l'opportuno rispetto dell'autonomia del paziente con epatite virale, rimane fermo che il fondamento di qualsiasi atto medico, dal punto di vista etico (prima e oltre che deontologico e giuridico), è rappresentato da una relazione operatore sanitario-paziente basata sulla "beneficenza nella fiducia" (Pellegrino et al., 1988). Su di essa si basa una appropriata informazione alla quale segue il consenso del paziente al piano di trattamento proposto. Pertanto, la fondazione etica dell'obbligo di richiedere l'adesione del soggetto a qualsiasi piano di cure si radica sul riconoscimento della dignità personale dell'individuo, alla quale si coordina il cosiddetto "principio di autonomia" entro il limite rappresentato dal bene-vita (Comitato Nazionale per la Bioetica, 1992; Fnom-Ceo, 2006; Fiori, 2000; Ermini, 2002; Iadecola, 1989).

In questa cornice, il medico deve rappresentare per il paziente, o per l'avente diritto, il riferimento competente e autorevole dal punto di vista dell'informazione. Dunque, la valutazione sulla opportunità clinica di utilizzare una terapia anti-epatite riposa sul medico - alla luce delle prove di efficacia disponibili, della condizione del singolo paziente e dell'esperienza del curante - così come il ruolo informativo finalizzato al consenso.

Come per qualsiasi altra terapia farmacologica, anche per i farmaci anti-HCV e anti-HBV occorre che il

medico dia al paziente una informazione esauriente, realistica e chiara sui benefici e i possibili eventi avversi/effetti collaterali, considerando il livello di vulnerabilità della persona. Analoghe considerazioni si applicano in relazione allo specifico consenso richiesto per svolgere screening "ad hoc". Pertanto, fatti salvi i requisiti generali di una appropriata informazione ai fini dell'ottenimento del consenso (offerta dell'informazione, comprensione dell'informazione, libertà decisionale, capacità decisionale), non sussisterebbero ulteriori istanze etico-deontologiche da adempiere nel caso in oggetto.

Relativamente all'autonomia degli altri *stakeholders* coinvolti, la ge-

Il medico deve dare al paziente informazioni esaurienti, realistiche e chiare sui benefici e i possibili eventi avversi/effetti collaterali

stione delle epatiti virali comporta quanto segue: 1. per i medici e le altre professionalità sanitarie interessate, competenza e formazione appropriate; 2. per le strutture sanitarie: a) l'adeguatezza strutturale-organizzativa; b) la valutazione dei costi legati ai seguenti fattori: i. l'eventuale riconversione di competenze del personale; ii. l'analisi e risoluzione di problematiche organizzative; iii. il monitoraggio/gestione degli eventi avversi.

Inoltre, sul necessario rapporto tra autonomia e responsabilità dei diversi *stakeholder*, si segnala la seguente questione a rilevanza etica: ovvero la necessità di una appropriata strategia informativa verso i pazienti e la pubblica opinione in

generale da parte delle istituzioni sanitarie, dei professionisti della salute, dell'industria, dei mezzi di comunicazione. L'informazione va fondata sull'offerta di dati realistici, centrati sul primato della necessità clinica. Ciò risulta decisivo anche in relazione alle necessarie politiche allocative (Aronsohn et al 2011). Pertanto, due sono gli snodi da curare in ogni strategia informativa: da una parte, l'efficacia e la sicurezza dei nuovi farmaci anti-HBV/-HCV così come delle campagne di screening; dall'altra, la consapevolezza dell'impatto economico-organizzativo nella prevenzione e nella gestione clinica delle epatiti.

In generale, la *giustizia* declinata secondo socialità, sussidiarietà e solidarietà giustifica pienamente la disponibilità di terapie sempre più atte a garantire la prevenzione, la risoluzione o la migliore gestione della patologia epatitica, assicurando al contempo la compatibilità organizzativa ed economico-finanziaria dei servizi sanitari coinvolti. In particolare, nel caso di una terapia farmacologica vanno considerati tutti i requisiti strutturali, tecnici e di competenza professionale necessari al compimento degli obiettivi di cura.

Due sono le questioni a valenza etica da affrontare in tema di giustizia: 1. la verifica dell'*uguale accesso alle cure da parte del cittadino per uguali bisogni di salute*, vale a dire della capacità del Servizio sanitario di garantire equitativamente sul territorio la disponibilità del farmaco una volta autorizzato e, pertanto, i requisiti ordinamentali, strutturali/organizzativi necessari al suo ottenimento; 2. la *valutazione* e il perseguimento della *sostenibilità economico-finanziaria* e organizzativa del Ssn/Ssr nel suo complesso.

Risulta dunque decisiva, in ordine di importanza, accertate le *evidenze scientifiche* di efficacia delle terapie disponibili, la disponibilità di analisi costo-efficacia. Gli studi costo-effi-

cazia disponibili per l'epatite B (cfr. i contributi di analisi economica nel presente report) mostrano che i trattamenti anti-HBV appaiono tutti costo-efficaci, con un vantaggio di tenofovir.

Gli studi costo-efficacia per l'HCV mostrano in generale un esito favorevole sia per la duplice terapia (Dt) (con Peg-Ifn e Rbv) sia per la triplice (Dt + VPi/DAA), in quest'ultimo caso nel lungo periodo e con un consistente investimento economico.

Dal punto di vista *organizzativo-strutturale* del Ssn/Ssr, la letteratura/documentazione disponibile indica: 1. una certa disomogeneità della adeguatezza/appropriatezza organizzativa dei servizi epatologici; 2. l'assenza delle patologie epatiche dal Piano sanitario nazionale, rischiandosi così meccanismi selettivi/discriminatori nei confronti dei portatori delle patologie in oggetto.

Sugli aspetti legati alla giustizia, soprattutto allocativa si segnalano le seguenti questioni a rilevanza etica:

a) *la scelta del criterio microallocativo*, stante lo sbilanciamento fra domanda dei pazienti e offerta dei farmaci, particolarmente i DAA, dovuto non solo al loro costo, ma anche al carico economico di cui dovrebbe farsi carico il Ssn/Ssr considerando il quadro epidemiologico. Risulta pertanto cruciale, come segnala la letteratura più recente (Aronsohn et al 2011), la scelta del criterio distributivo in base al quale erogare i DAA nel tentativo di salvaguardare contestualmente sia il beneficio clinico atteso sia una sostanziale equità. Due le principali modalità: il "first-come, first-served approach" per cui tutti i pazienti sono candidabili al trattamento;

la prospettiva centrata sui bisogni clinici (needs-based approach) che, diversamente, privilegia chi porta un carico di malattia più elevato. Entrambe le soluzioni presentano "pro" e "contro". Allo stato, il secondo approccio potrebbe presen-

tare un profilo etico più vantaggioso, ma alle seguenti condizioni: 1. che si individuino precisamente, e periodicamente aggiornate, le categorie di pazienti eleggibili ai trattamenti con i DAA; 2. che si prevedano adeguate campagne informative/educative finalizzate a spiegare alla popolazione e ai pazienti le ragioni cliniche per le quali alcune sottopopolazioni di malati sono chiamate ad attendere la terapia con DAA, rispetto ad altre.

b) la realizzazione e il monitoraggio della sostanziale equità macro-allocativa, superando la disparità registrata fra epatopatie e altri capitoli di patologia al momento in cui si stabiliscono le priorità di salute per il

C'è disomogeneità nell'adeguatezza organizzativa dei servizi epatologici e le patologie sono assenti dal Piano sanitario nazionale

Ssn/Ssr. Una volta assicurata tale equità, va comunque verificata l'equità inter-regionale di accesso ai farmaci, pur tenendo conto delle relative differenze epidemiologiche, allo scopo di evitare discriminazioni di sorta fra pazienti epatopatici e altre categorie di malati;

c) stante il quadro epidemiologico generale, valutare la *soglia di sostenibilità economica* per il Ssn/Ssr relativamente allo screening per le epatiti virali, a partire comunque dal primato clinico;

d) sul fronte dei *requisiti organizzativi* a possibile valenza etica occorre considerare: *i.* l'opportunità di un governo clinico regionale reale basato su registri di prescrizione "online" da parte dei centri prescritto-

ri, con criteri di eleggibilità alle terapie antiepatite chiari e stringenti (soprattutto nel caso dei DAA); *ii.* la praticabilità sul territorio, anche in termini di sostenibilità, di efficaci strategie di screening;

e) i termini della *rimborsabilità da parte del Ssn/Ssr* a un costo incrementale equo. Inoltre, una volta stabilita l'entità del rimborso, rivalutare i costi dei nuovi trattamenti nel tempo; f) la valutazione del risparmio di risorse: *i.* relativamente a sottopopolazioni di pazienti senza necessità immediata di trattamento; *ii.* mettendo a confronto Soc e nuovi farmaci, una volta accertata la necessità di trattamento; *iii.* in termini di minore accesso ai servizi sanitari, soprattutto pensando alla storia naturale della malattia.

- *Fase deliberativa*

In conclusione, per la gestione delle epatiti virali in Italia, si può profilare - sotto il profilo della analisi etica - una valutazione positiva:

- dal punto di vista del rapporto efficacia/sicurezza, fatte salve le condizioni di utilizzo quanto più possibilmente personalizzate e mirate dei farmaci disponibili, allo scopo di evitare farmaco-resistenze che priverebbero indebitamente i pazienti di terapie efficaci nel medio-lungo periodo, segnatamente per l'HCV;

- con riferimento al rispetto della dignità e della integrità del paziente e degli altri stakeholders, a condizione di una informazione all'utente, e più in generale alla popolazione, sulle reali aspettative di beneficio derivanti dall'applicazione di dette terapie, così come delle strategie macro-/micro-allocative;

- relativamente alle istanze di giustizia distributiva, a condizione: *i.* della inclusione delle patologie epatologiche tra le priorità sanitarie del nostro Paese, stante il rilevante carico epidemiologico rappresentato dalle epatopatie; *ii.* di una effettiva equità interregionale rispetto alla fruibilità dei farmaci. ●

Il trattamento delle epatiti virali in Italia

la sostenibilità di un modello vincente per il bene del paziente

BIBLIOGRAFIA

- Aronsohn A, Jensen D. (2011)** *Distributive justice and the arrival of direct-acting antivirals: who should be first in line?* Hepatology. Jun;53(6):1789-91
- Autti-Rämö I, Mäkelä M. (2007)** *Ethical evaluation in health technology assessment reports: an eclectic approach.* Int J Technol Assess Health Care. 23 (1): 1-8
- Banta H.D. (2003),** *The development of health technology assessment,* Health Policy, 63 (2): 121-32
- Battista R.N. (1994),** *Scienza della salute, decisioni politiche e valutazione delle tecnologie: sta espandendosi il ruolo degli epidemiologi?*, Epidemiologia e Prevenzione, n. 15.
- Battista R.N., Hodge M.J. (1999),** *The evolving paradigm of health technology assessment: reflections for the millennium,* CMAJ, 160: 1464-1467
- Carrasco de Paula I. (2004),** *Il concetto di persona e la sua rilevanza assiologica: i principi della bioetica personalista.* Medicina e Morale 2: 265-278
- Cicchetti A. (2002),** *L'organizzazione dell'ospedale,* Vita e Pensiero, Milano
- Cicchetti A. (2003),** *Strategic planning in healthcare organizations: the role of health technology assessment* in Geisler E., Krabbendam K. e Schuring R. (eds.), *Technology, healthcare and management in the hospital of the future,* Praeger, Westport, London
- Cochrane A.L. (1972),** *Effectiveness and Efficiency: random reflections on health services,* Nuffield Provincial Hospital Trust, London
- Comitato Nazionale per la Bioetica (1992).** *Informazione e consenso all'atto medico (2016/1992).* Roma: Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria
- Cook D., Mulrow C.D., Haynes B. (1997),** *Systematic reviews. Synthesis of best evidence for clinical decisions.* Ann Int Med 126 (5):376-380; 389-391
- Egger M., Smith G.D., Altman D. (2001),** *Systematic Review in health care. Meta-analysis in context.* BMJ Publishing Group (Second edition), London
- Ermini M. (2002),** *Il consenso informato tra teoria e pratica.* Medicina e Morale 3: 493-504
- EUnetHTA, Work Package 4 (2008) - The Hta Core Model, Hta Core Model for Medical and Surgical Interventions (v 1.0r),** in: http://www.eunetha.net/Public/EUnetHTA_Deliverables_project_2006-2008 (accesso del 9/3/2010)
- Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici-Chirurghi e Odontoiatri, (2006),** *Codice di Deontologia medica,* in: <http://www2.fnomceo.it/PortaleFnomceo/showVoceMenu.2puntOT?id=5> (accesso del 9/3/2010)
- Fiori A. (2000),** *Il dovere del medico di informare il paziente: senza più limiti?.* Medicina e Morale 3: 443-447
- France G. (2000),** *Health technology assessment in Italy,* Int J technol assess in Health Care, 16 (2): 400-441
- Geppert C.M.A., Arora S. (2005)** *Ethical Issues in the Treatment of Hepatitis C.* Clin Gastroenterol Hepatol 3:937-944
- Geppert C.M.A., Dettmer E., Jakiche A. (2005)** *Ethical challenges in the Care of Persons With Hepatitis C Infection: A Pilot Study to Enhance Informed Consent With Veterans.* Psychosomatics 2005; 46:392-401
- Goodman C.S. (2004),** *Hta 101: Introduction to Health Technology Assessment.* U.S. National Library of Medicine, Bethesda, in: <http://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/hta101.pdf> (accesso del 10/4/12)
- Gruppo di Lavoro Aies (2009).** *Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia.* PharmacoEconomics Italian Research Articles 11(2):83-93
- Hofmann B. (2005)** *Toward a procedure for integrating moral issues in health technology assessment.* Int J Technol Assess Health Care. 21 (3): 312-318
- Hofmann B. (2008)** *Why ethics should be part of health technology assessment.* Int J Technol Assess Health Care. 24 (4): 423-429
- Iadecola G. (1989),** *Consenso del paziente e trattamento medico-chirurgico.* Liviana, Padova
- Lehoux P, Blume S. (2000)** *Technology Assessment and the Sociopolitics of Health Technologies.* Journal of Health Politics, Policy and Law 2000; 25 (6): 1083-1118
- Lehoux P, Tailliez S, Denis J-L et Al. (2004)** *Redefining Hta in Canada: Diversification of products and contextualization of findings.* Int J technol Assess in Health Care 20: 325-336
- National institute for clinical excellence (2004).** *Guide to the Methods of Technology Appraisal.* NICE, London

Pasternack I., Anttila H., Mäkelä M., Ikonen T., Räsänen P., Lampe K., Van Brabant H., Cleemput I., De Laet C., Marchetti M., Refolo P., Sacchini D., Kunz R., Nordmann A. Lühmann D., Freyschuss B. (2009) *European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Testing the Hta Core Model: experiences from two pilot projects.* Int J Technol Assess Health Care. 25 Suppl 2:21-7

Papatheodoridis G.V. (2008) *Ethics Related to Liver Biopsies and Antiviral Therapies in Chronic Viral Hepatitis.* Dig Dis 26:59-65

Pellegrino E.D., Thomasma D.C. (1988) *For the patient's good: the restoration of beneficence in health care.* Cambridge (MA), Oxford University Press

Refolo P, Sacchini D, Marchetti M, et Al. (2008) *Ethics*, in: Pasternack I., Lampe K. (eds.), EUnetHTA Core Hta on Msct Coronary Angiography (Work Package 4 - December 2008): 155-168, in: http://www.eunetha.eu/EUnetHTA_Deliverables_project_2006-2008 (accesso del 15/1/09)

Saarni S.I., Hofmann B., Lampe K. et Al. (2008), *Ethical analysis to improve decision-making on health technologies.* Bull World Health Organ, 86(8): 617-623

Saarni S., Autti-Rämö I., Lühman D., Hofmann B., Velasco-Garrido M., Lopez de Argumedo M., Marchetti M. (2008), *Ethical analysis*, in: EUnetHTA, Work Package 4 - HTA Core Model for Medical and Surgical Interventions 1.0r: 92-115, in: <http://www.eunetha.net/upload/WP4/Final%20Deliverables/HTA%20Core%20Model%20for%20Medical%20and%20Surgical%20Interventions%201%200r.pdf> (accesso del 23/12/2010)

Sacchini, D., Spagnolo A.G., Minacori R., and Carrasco de Paula I. (2005), *HTA and ethics: The framework of ethical positions and the proposal of a person-centred model.* Ital J Public Health 2(2): 304

Sacchini D, Refolo P. (2007) *L'Health Technology Assessment (Hta) e i suoi aspetti etici.* Medicina e Morale 1: 1-40

Sacchini D., Refolo P., Viridis A. (2008), *Gli approcci alle valutazioni etiche nei processi di Health technology assessment*, Medicina e Morale, 2008, 2: 319-349

Sacchini D., Viridis A., Refolo P., Pennacchini M., and Carrasco de Paula I. (2009), *Health technology assessment (Hta): Ethical Aspects*, Med Health Care Philos., 12 (4): 453-457

Sacchini D. (2009), *Analisi etica nell'HTA riferita al lapatinib.* Ital J Public Health, 6 (1), Suppl. 1: 68-76

Sacchini D. (2009), *Analisi etica nell'HTA report su ranimizumab (Lucentis®).* Ital J Public Health, 6(2), suppl.: 58-63

Sacchini D. (2009), *Analisi etica nell'HTA sulla vaccinazione antipneumococcica con Synflorix™ (PHiD-CV).* Ital J Public Health, 6(4), Suppl. 5: 61-68

Sacchini D., Refolo P., Spagnolo A.G. (2010), *La valutazione della dimensione etica*, in Cicchetti A., Marchetti M. (a cura di), *Manuale di Health Technology Assessment*, Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 173-190

Sacchini D., Refolo P., Minacori R., Spagnolo A.G. (2011), *Le valutazioni etiche e quelle di "HTA" confermano il profilo di efficacia e sicurezza delle nuove terapie*, Il Sole 24 Ore Sanità, I Quaderni di Medicina: 40-46

Sgreccia, E. (2007), *Manuale di Bioetica. I. Fondamenti ed etica biomedica*, Vita e Pensiero, Milano, 4ª ed.

Spagnolo AG (2004), *Metodologia de la ética clínica y enfoque personalista en las decisiones médicas*, Vida y etica, 5 (2): 95-103

U.S. Congress, House of representatives, Committee on Science and Astronautics (1967), *Technology Assessment, Statement of Emilio Q. Daddario*, Chairman, Subcommittee on Science Research and Development, 90th Cong., 1st sess., Washington, DC

U.S. Congress, Office of Technology Assessment (1976), *Development of Medical Technologies: Opportunities for Assessment*, U.S. Government Printing Office, Washington, DC

U.S. Congress, Office of Technology Assessment (1977), *Technology Assessment in Business and Government. Summary and Analysis*, U.S. Government Printing Office, Washington, DC

Van der Wilt GJ, Reuzel R, Banta HD. (2000) *The ethics of assessing health technologies.* Theoretical Medicine and Bioethics 21 (1): 103-115

World Health Organisation (1978), *Declaration of Alma Ata, International Conference on Primary Health Care, Alma-Ata, 6-12 September 1978*, in: http://www.who.int/hpr/NPH/docs/declaration_almaata.pdf (accesso del 10/4/12)

Conclusioni

I Comitato scientifico di WEF è frutto della considerazione che a fronte di una patologia molto diffusa, caratterizzata da farmaci costosi e da grande problematicità sociale, è fondamentale avere il quadro generale del sistema.

Pertanto, l'epatologo non si confronta più solo con un altro epatologo con la stessa impostazione, ma con tutti gli attori del sistema (tra cui economisti sanitari, pagatori, pazienti e cittadini) così che il gruppo di lavoro diventa multidisciplinare e multi-stakeholder come voluto dal modello HTA.

Il progetto WEF nasce pertanto come gruppo di studio che nell'aprile 2011 organizza il primo evento pubblico (WEF-E 2011), procede con i lavori per tutto il 2011 e arriva al 2 febbraio 2012 con il secondo workshop nazionale, evento molto proficuo e innovativo che porta a compimento il progetto. Durante il WEF-E 2012 è infatti stata presentata la prima simulazione farmacoeconomica che, attraverso l'analisi markoviana, indaga quale può essere il costo o il risparmio derivante dall'introduzione dei farmaci di nuova generazione, gli inibitori della proteasi. Gli epatologi e gli infettivologi hanno fornito i dati sui costi delle terapie e sulle transizioni tra terapie desunti dalla loro esperienza clinica e dalla letteratura e gli economisti sono andati a vedere come, modificando i passaggi al variare delle terapie, sarebbero variati i costi.

Questi farmaci sono in grado di eradicare il virus dell'epatite C e, di conseguenza, bloccano la storia naturale della malattia e i costi che a essa conseguono: quelli della cirrosi, dell'epatocarcinoma e quello più significativo, il trapianto di fegato, a cui sono poi da sommare i costi indiretti. L'analisi farmacoecono-

mica ha dimostrato che, nonostante il costo degli inibitori delle proteasi sia ingente e preveda un incremento di oltre 200 milioni di euro nel primo anno, la spesa è completamente giustificata e riassorbita nel tempo.

Sempre in considerazione dell'elevato costo previsto per gli inibitori delle proteasi, è essenziale identificare quali sono i sottogruppi di pazienti che possono realmente beneficiare delle nuove terapie e quali sottogruppi non ne trarrebbero beneficio ed è opportuno che continuino con le terapie attuali. Proprio in questa direzione si pone la recente pubblicazione del "Parere dell'Associazione italiana per lo studio del fegato (Aisf) sull'uso della triplice-terapia (Peg-Ifn + Ribavirina + inibitore della proteasi di prima generazione) per il trattamento dei pazienti con epatite cronica da HCV genotipo 1", di cui il progetto WEF è stato di stimolo.

Ancora, il progetto WEF ha sottolineato che gli inibitori delle proteasi promettono importanti risultati, ma anche grandi effetti collaterali ed è quindi necessario che i centri abilitati a prescrivere la terapia rispondano a ben precise esigenze qualificanti.

Ben consapevoli che con ogni probabilità durante il 2012 il processo regolatorio degli inibitori delle proteasi arriverà alla conclusione, il progetto WEF potrebbe a questo punto focalizzarsi sulle terapie dell'epatocarcinoma, patologia in genere terminale delle epatiti e delle malattie da alcol, il cui trattamento è basato su farmaci ad alto costo come gli antiangiogenetici (di prima, seconda e terza generazione) e, anche, su device medici che non sono a oggi previsti dalla spesa farmaceutica, ma che hanno elevato impatto sul budget delle nostre realtà. ●