ANNO VI - SPECIALE 2016

IHPB

ITALIAN HEALTH POLICY BRIEF

OPINIONI E CONFRONTI PER UNA SANITÀ SOSTENIBILE

EPATITE C IN REGIONE PUGLIA TRA INNOVAZIONE, GESTIONE E SOSTENIBILITÀ*

AUTORI

Gioacchino Angarano, *Professore Ordinario, Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera "Ospedale Policlinico Consorziale" di Bari*

Luisa D'Aprile, *Direttore Dipartimento Gestione del Farmaco, ASL Bari*

Giovanni Gorgoni, *Direttore Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere sociale e dello sport per tutti, Regione Puglia*

Rossella Moscogiuri, *Direttore Dipartimento Farmaceutico, ASL Taranto*

Teresa Antonia Santantonio, *Professore Associato di Malattie Infettive, Università degli Studi di Foggia; Direttore UOC di Malattie Infettive, AOU Ospedali Riuniti di Foggia*

La recente introduzione di farmaci antivirali ad azione diretta per il trattamento dell'epatite cronica C ha creato uno scenario del tutto nuovo nel panorama clinico e socio-assistenziale riguardante pazienti con una patologia grave ad alta prevalenza in Italia, così

Intervista a Michele Emiliano, Governatore Regione Puglia

"Stiamo vivendo una vicenda drammatica: la ricerca scientifica ci offre improvvisamente, e in modo quasi miracoloso, la soluzione di un problema antico, pesante e gravissimo come quello dell'epatite C. Lo fa a prezzi anche accettabili, se paragonati a quelli dei trattamenti tradizionali, ma elevatissimi. Prendere atto, con la nostra Costituzione, che oggi c'è un certo numero di persone che rischia di non avere questo farmaco perché costa troppo è inaccettabile. Il sistema va rovesciato, bisogna partire dal numero dei pazienti da curare e stabilire le risorse, non il contrario" dice Michele Emiliano, governatore della Puglia. La sua Regione ha deciso di spingere sull'uso dei nuovissimi farmaci contro l'epatite, anche a costo di sforare il bilancio.
"Abbiamo scelto di non contingentare gli arruolamenti sulla base del finanziamento nazionale, ma di curare il maggior numero possibile di malati "gravi", facendoci carico della quota non ripianata".

La Puglia ha curato moltissimi pazienti con i nuovi farmaci, con esiti terapeutici ottimi, ma con un costo molto elevato.
"Noi stavamo uscendo tranquillamente dal piano di rientro, nel quale eravamo caduti per non aver rispettato i vincoli sul bilancio ordinario, non quello sanitario che era a posto. Eravamo già nel piano operativo, pronti a tornare alla normalità, quando è arrivata una bolletta sanitaria aggiuntiva da 100 milioni di euro, oltre la metà dei quali dovuti ai farmaci innovativi, in particolare quelli per l'epatite.
È stata una mazzata, cui abbiamo fatto fronte con il bilancio ordinario, cioè con le tasse dei pugliesi. Questo dei nuovi farmaci per l'epatite è un problema enorme, rispetto al quale non è stato studiato dal governo nessun particolare sistema per venire incontro alle Regioni. È un colpo di cannone sulla sanità che il governo ha sparato e ora finge di ignorare, pur avendo in mano la leva fondamentale della definizione dei prezzi."
Le trattative tra l'Agenzia Italiana del farmaco e le aziende produttrici sono andate avanti per mesi. I prezzi spuntati sono alti, ma sembrano in linea con quelli ottenuti dagli altri paesi industrializzati.
"I costi della cura sarebbero anche accettabili, se paragonati a quelli dei trattamenti tradizionali, che non sono risolutivi. Ovviamente, questo è anche un argomento, utilizzato in modo distorto, per giustificare un costo industriale che sarebbe difficile da dimostrare. In molti paesi, le stesse aziende produttrici dei farmaci innovativi riescono a produrre e a distribuire a prezzi infinitamente inferiori rispetto a quelli imposti ai paesi industrializzati. Il sistema, così come è definito, oggi esclude la possibilità di cura a pazienti che ne avrebbero bisogno solo perché i farmaci costano troppo. Dovremmo

* Il contenuto di questo articolo è frutto del dibattito emerso nel Forum regionale organizzato a Bari lo scorso 25 maggio 2016 e moderato da Daniele Amoruso, giornalista scientifico e da Stefano Del Missier, Direttore IHPB.

come in altri paesi nel mondo.

Tale situazione ha indotto alcune Regioni italiane – come la Regione Puglia – a implementare una pianificazione della cura che ha generato un'esperienza clinica e di gestione della malattia significativa, creando accesso alle nuove terapie a un numero di pazienti per Regione tra i più elevati in Italia. La progettualità si è focalizzata su una strategia specifica che può essere analizzata, nel suo complesso e nelle singole componenti, come possibile modello a livello nazionale.

Il Forum Regionale dedicato al tema "epatite cronica di tipo C" ha trattato tre argomenti principali: gli aspetti epidemiologici, gli aspetti di tipo clinico e quelli di tipo farmaco-economico, con chiare implicazioni di ordine organizzativo e gestionale in termini di reclutamento di pazienti con epatite C già diagnosticati, di screening della popolazione per quanto riguarda i portatori silenti, e in termini di prevenzione.

PREVALENZA DELL'EPATITE CRONICA C

In base alla struttura genetica (genotipo), il virus dell'epatite C si può presentare in diverse varianti, riscontrabili in diversa misura nelle popolazioni di soggetti colpiti dall'infezione.

In Italia la variante più frequente è rappresentata dal genotipo 1 e, in particolare, la variante 1b ha la maggior prevalenza (51%), seguita dal genotipo 2 (28%), dal genotipo 3 (9%) e dal genotipo 4 (4%) (dati EpaC). Questo profilo di distribuzione delle diverse varianti del virus non è dissimile da quello trovato nel resto del mondo.

Nel 2010 l'Organizzazione Mondiale

cambiare il sistema, rivoltando la piramide. Dobbiamo partire dal numero effettivo dei pazienti da curare, con elaborazioni attendibili, non come quelle su cui si è basato il governo, e stanziare i fondi. Ma si è scelto di andare in un'altra direzione."

Le risorse sono limitate, l'economia è in crisi, e il bilancio pubblico deve fare i conti con i vincoli imposti dall'Unione Europea. L'esecutivo sostiene che in realtà i fondi a disposizione della sanità sono aumentati.

"Nella sanità stiamo vedendo qualcosa di incredibile. Un anno fa abbiamo firmato con il governo il Patto della salute, individuando i criteri per adeguare i costi della sanità ai prezzi; invece, siamo entrati in uno strano gioco. Il governo centrale effettua i tagli semplicemente non riconoscendo gli aumenti, inevitabili, dei costi. E tra questi, quelli dei farmaci innovativi sono l'elemento di maggior drammaticità. Sono costi aggiuntivi, che quando si realizzano ci mandano direttamente in piano di rientro, o ci costringono a ridurre i servizi in altri settori. Mentre l'esecutivo ha le mani libere".

Accusa il governo di scaricare su di voi i costi del risanamento del bilancio?

"Non è solo questo: i tagli alla salute sono stati il modo attraverso il quale il governo centrale è riuscito a finanziare le sue politiche. L'abolizione dell'Imu sulla prima casa è stata fatta a spese della sanità. Il Jobs Act e gli sgravi fiscali per le assunzioni sono stati finanziati con l'Fsc, il Fondo per il Mezzogiorno. Ora, poi, abbiamo davanti un'altra situazione paradossale. Roma sfrutta la flessibilità sui conti pubblici concessa dall'Europa, ma solo per sé stessa, mantenendo su di noi l'obbligo del pareggio.

Noi quest'anno avremo una disponibilità finanziaria di 100-120 milioni, una bazzecola se si pensa che il bilancio della città di Venezia è di 700-800 milioni di euro. Noi, con i comuni, siamo diventati il serbatoio finanziario del governo.

È in atto una ricentralizzazione, non più burocratico-prefettizia, ma finanziaria: siamo collegati a un tubo dell'ossigeno che il governo pesta col tallone a seconda delle sue esigenze. Così, ad esempio, lo Stato definisce quale deve essere il modello sanitario delle Regioni, e lo ha fatto con il decreto ministeriale 70, che riguarda gli ospedali, con la riduzione dei posti letto, le emergenze, tutte cose che impattano direttamente sul territorio. A mio parere, questo è parte di una deliberata politica unitaria: le infrastrutture, le bonifiche, le azioni di coesione sociale, il Fsc definiscono nella sostanza la totale abolizione del finanziamento nazionale al Sud, sostituito con i fondi europei finché ci saranno. Il recupero della deprivazione, che è l'elemento di costo più importante per noi, la vera questione meridionale, non viene affrontato in nessun modo.

E guardate bene che i luoghi di maggior degrado sociale sono proprio quelli dove l'epatite C è più diffusa. La scarsità dei presidi, la mancanza di strutture attrezzate fanno in modo che la malattia continui a diffondersi".

Come avete affrontato il problema, quando sono arrivati i nuovi farmaci? Si sono messe in moto nuove dinamiche di relazione tra Regione e Ospedali?

"La popolazione pugliese è il 6,7% della popolazione italiana, mentre i malati di epatite C pugliesi sono l'11% dei malati italiani. Abbiamo una trentina di centri di prescrizione con una buona distribuzione territoriale.

È un sistema che abbiamo ereditato dall'amministrazione precedente e che funziona. C'è stata una forte regia centrale nell'operazione, sia per garantire la stretta osservanza e il continuo monitoraggio dei meccanismi regolamentari che danno diritto al rimborso da parte ministeriale, che per rispettare i criteri di eleggibilità al trattamento e gli obblighi di compilazione dei registri AIFA da parte dei medici prescrittori.

Gli adempimenti, poi, si sono trasformati in opportunità, facendo emergere l'autorevolezza clinica di quei centri che per volumi ed esperienza hanno una marcia di eccellenza professionale su questa patologia. Ad oggi (Ndr: al momento dell'intervista) abbiamo curato con i farmaci innovativi per l'epatite C circa 4.400 pazienti, esattamente il 10% del totale nazionale; siamo stati al passo, anche se ci è costato molto."

La Puglia è forse la Regione con la maggior incidenza dell'epatite C in Italia, ma è fondamentalmente una Regione povera rispetto alla media, e sta

della Sanità ha messo in luce la rilevanza del problema "epatiti" stimando un 2-3% della popolazione mondiale con l'infezione da virus C, ossia 120-170 milioni di individui. La distribuzione geografica dell'epatite cronica C presenta una notevole variabilità tra paesi europei e paesi confinanti con l'Europa sia in termini di prevalenza che d'incidenza. Una stima esatta della prevalenza di epatite C in Italia non esiste; tuttavia, il nostro paese registra il maggior numero di pazienti con infezione da virus di epatite C rispetto agli altri paesi europei, interessando l'1-2% della popolazione generale. In Figura 1 sono riportate le prevalenze di infezione da C nella popolazione generale dei vari paesi europei secondo l'indagine del 2010 del Technical Report del Centro Europeo per il Controllo e Prevenzione delle Malattie (ECDC). Questa fonte riporta anche le prevalenze di infezione da HCV a livello macro-regionale italiano, evidenziando chiaramente l'ampia variabilità di distribuzione tra le nostre Regioni, con una prevalenza media del 2% al nord Italia che aumenta fino all'8% e oltre al sud Italia e nelle isole.

Sia pur analizzata da un numero limitato di studi in ambito europeo, la prevalenza di epatite C tra migranti e minoranze etniche è dello 0,8-2%.

ANTIVIRALI DI SECONDA GENERAZIONE

I farmaci antivirali di seconda generazione per l'epatite C sono in grado di agire direttamente sul virus bloccandone la moltiplicazione e, per tale ragione, sono denominati con l'acronimo DAA (Direct Antiviral Agents). Gli an-

sperimentando serie difficoltà economiche, anche nel sistema industriale. Come pensate di gestire il futuro?

"Il problema dei farmaci ad alto costo, trattandosi di spesa corrente, incide in modo drammatico su Regioni come la nostra che hanno un'alta incidenza della malattia e minor forza finanziaria. Questo non è però solo un problema della Puglia. Io temo che, alla fine, anche il processo di emersione dell'epatite C, che in moltissimi casi non viene diagnosticata, venga in qualche modo trattenuto, rallentato".

In effetti, il piano per l'epatite C non prevede iniziative concrete per la prevenzione e l'informazione su questa malattia. Si curano i casi più gravi, ma non c'è un vero progetto per la sua eradicazione, che oggi sarebbe possibile.

"È una sorta di complesso freudiano. Se non si trova un altro sistema, tutte le Regioni penseranno che se questo fenomeno si dilatasse ulteriormente, se dovessero emergere troppi malati di epatite C, il loro sistema finanziario salterebbe per aria. Ed è chiaro che a quel punto si fermeranno, rallenteranno. E l'accesso alle cure sarà più difficile nelle Regioni più deboli."

Così c'è il rischio di rafforzare i flussi delle migrazioni sanitarie.

"Sta già avvenendo. Chi ha una malattia importante, se può, va a Nord. È dura stare qui. Perdiamo talmente tanti abitanti che vanno al Nord o all'estero, che probabilmente stiamo perdendo anche i malati di epatite C. Se va avanti questo progetto per il Sud, tra poco qui sarà il far west. Invece, se i sistemi sanitari del Sud riuscissero ad abolire la mobilità passiva, bloccando la domanda nel proprio territorio, il sistema sanitario lombardo, quello emiliano e toscano forse salterebbero per aria. Si reggono anche sulla base dei 280 milioni di euro che gli trasferiamo noi, i 400 milioni della Campania, risorse che consentono ad esempio all'Emilia-Romagna, a parità di abitanti della Puglia, di avere 15 mila addetti in più nella sanità e un budget superiore di 700-800 milioni."

La Puglia contesta anche il riparto tra le Regioni del Fondo sanitario nazionale; perché?

"Ci sono problemi perché, a prescindere dalle differenti politiche sanitarie adottate, non mette tutte le Regioni nelle stesse condizioni di garantire il rispetto dei tetti della spesa farmaceutica prescritti, e dunque nella stessa possibilità di garantire l'accesso a queste terapie innovative. Se i nostri pazienti vanno a curarsi al Nord queste Regioni hanno l'opportunità di accedere a condizioni economiche negoziali più vantaggiose sul costo dei farmaci innovativi in virtù degli accordi di prezzo-volume tra AIFA e aziende farmaceutiche. Senza contare che la vicenda "epatite C" ha messo in luce che, almeno su quella patologia tre regioni del Sud (noi, Campania e Calabria) abbiamo sostenuto un carico assistenziale esorbitante e occulto. Vari studi parlano di un rapporto tra i costi della terapia innovativa e costi delle cure tradizionali in ragione dell'1 a 5.

Quante di queste patologie, magari figlie della diseguaglianza sociale, continuano a rimanere sui bilanci delle regioni meridionali senza compensazioni di sorta?"

Cosa ne pensa dell'idea di costruire un'operazione finanziaria per affrontare i costi delle nuove cure per l'epatite C? C'è chi avanza l'idea di emettere sul mercato un prestito obbligazionario, dei veri e propri bond, per raccogliere risorse ed anticipare oggi la spesa necessaria per curare il maggior numero possibile di pazienti, risparmiando sul costo che invece rappresenterebbero per la sanità nel futuro, se non curati.

"Mi pare un'idea formidabile. Se avessimo la possibilità di spalmare il costo immediato delle cure su quindici o venti anni con un'operazione finanziaria, i risparmi per il sistema sanitario nazionale garantirebbero gli interessi e non ci sarebbero sbilanciamenti. Sarebbe davvero una buona soluzione".

Per gentile concessione della rivista Rh+ Regional health

tivirali di seconda generazione devono essere utilizzati in regimi di combinazione. In alcuni casi, esistono formulazioni con associazioni precostituite (Tabella 1). I cardini dell'innovazione terapeutica di questi nuovi farmaci consistono, innanzitutto, nell'evitare l'associazione con interferone. Infatti, per la prima volta, la possibilità di terapie "*interferon-free*" ha consentito di eliminare un farmaco poco maneggevole e con significativi effetti collaterali, e di ampliare le indicazioni a pazienti in precedenza esclusi come per esempio i pazienti con malattia epatica avanzata o in fase di scompenso, cardiopatie o malattie autoimmuni o psichiatriche. Inoltre, le terapie con questi nuovi farmaci hanno raggiunto tassi di risposta virologica sostenuta superiori al 95%. Tali risultati rappresentano un traguardo straordinario in considerazione del fatto che la risposta sostenuta corrisponde all'eradicazione dell'infezione e alla completa guarigione. A ciò va aggiunto che nel paziente con risposta alla terapia antivirale si ottiene un miglioramento delle manifestazioni extraepatiche di HCV che includono migliorate funzioni cognitive e migliorata qualità della vita, ridotto rischio di Linfoma non Hodgkin, di complicanze cardiovascolari, di diabete e migliorata funzionalità renale.

Queste terapie hanno inoltre il vantaggio di essere somministrate per via orale, con durata di trattamento di 12 o 24 settimane e la possibilità in alcuni casi di escludere la ribavirina.

Pertanto, i farmaci antivirali di seconda generazione rappresentano un esempio di alto livello d'innovazione terapeutica, un vero e proprio *"breakthrough"* terapeutico, considerando sia la percentuale di guarigione sinora mai raggiunta sia le possibili implicazioni cliniche positive di breve, medio e lungo termine.

L'APPROCCIO ITALIANO: I CRITERI AIFA

Il primo farmaco di nuova generazione, sofosbuvir, è stato approvato da AIFA il 15 dicembre 2014 e il 23 febbraio 2015 AIFA ha approvato il secondo farmaco antivirale, simeprevir. L'approvazione ha riguardato sei categorie di pazienti con la malattia di maggior livello di gravità, per i quali il farmaco viene dispensato dalle farmacie ospedaliere a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale. I criteri AIFA per la selezione dei pazienti da reclutare per il trattamento con i nuovi farmaci per l'epatite C sono rigidi, anche se si sono basati su un approccio che ha tentato di combinare diverse prospettive: esigenze cliniche, implicazioni etiche e impatto sulla sostenibilità economica, dato l'alto costo delle terapie. Infatti, il costo di un ciclo di terapia con i nuovi farmaci antivirali può variare da 20.000 a 40.000 euro. In base all'aggiornamento di maggio 2016, i sottogruppi di pazienti con epatite C considerati da AIFA come arruolabili con i nuovi farmaci, sono attualmente sette:

1. cirrosi Child Pugh A e B, e/o pazienti con carcinoma epatocellulare con risposta completa a terapie resettive chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapianto epatico nei quali la malattia epatica sia determinante per la prognosi;

2. epatite ricorrente HCV-RNA positiva del fegato trapiantato in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione;

3. epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV-correlate (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B);

4. epatite cronica con fibrosi METAVIR F3 (o corrispondente Ishak);

5. in lista per trapianto di fegato con cirrosi MELD <25 o con carcinoma epatocellulare all'interno dei criteri di Milano, con la possibilità di una lista d'attesa di almeno due mesi;

6. epatite cronica dopo trapianto d'organo solido (non di fegato) o di midollo con fibrosi METAVIR ≥ 2 (o corrispondente Ishak);

7. epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-F2 (7. (o corrispondente Ishak)(solo per simeprevir in associazione all'interferone).

I vigenti criteri di eleggibilità al trattamento con i nuovi farmaci antivirali potranno essere rimodulati secondo le nuove evidenze scientifiche (Aggiornamento AIFA, 23 maggio 2016).

L'intento di AIFA è quello di estendere progressivamente l'accesso ai nuovi trattamenti, con l'obiettivo finale di eliminare l'infezione da virus dell'epatite C entro alcuni anni.

A maggio 2016 i trattamenti avviati secondo gli attuali criteri AIFA sono stati 48.245 (Aggiornamento AIFA, 06 giugno 2016). Certo è che la mancanza di un'integrazione e trasversalità dei flussi e una logica di analisi della spesa a silos non danno ancora una chiara visione dell'investimento sanitario, inducendo decisioni di corto respiro ed eticamente "discutibili", quali

quelle di stratificare le popolazioni secondo criteri di gravità e non secondo una complessiva prospettiva di salute. Ci sarà molto da dire su questo, come sul fatto (un punto di forza di AIFA e al tempo stesso delle dichiarazioni del Presidente Emiliano) che poche Regioni hanno fornito dati affidabili. In questo senso, eccellente il lavoro di programmazione svolto da Lombardia, Veneto ed Emilia Romagna, la quale ha pubblicato un aggiornamento delle linee guida con una notevole precisione di informazione.

MECCANISMI DI RIMBORSO (PAY-BACK) DEI NUOVI DDA

La procedura di rimborsabilità dei farmaci innovativi consta di due diverse procedure:

- **Meccanismo prezzo/volume**

Per i farmaci principali nelle terapie per epatite C, AIFA ha previsto un regime di rimborsabilità a step, corrispondenti a scaglioni di arruolamento di pazienti in Italia pari a 10.000: in questo modo, al raggiungimento di ogni scaglione da 10.000 pazienti con terapie a base di sofosbuvir o di Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir±Dasabuvir, le aziende farmaceutiche sono tenute a dei rimborsi di entità crescente man mano che si procede nell'avanzamento degli scaglioni.

In virtù di questo, sono stati già raggiunti quattro scaglioni di rimborso per sofosbuvir e ancora nessuno per Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir±Dasabuvir. I tre rimborsi delle terapie a base di sofosbuvir ad oggi maturati sono stati così riversati al sistema:

- Determina AIFA n. 982 del 17 luglio

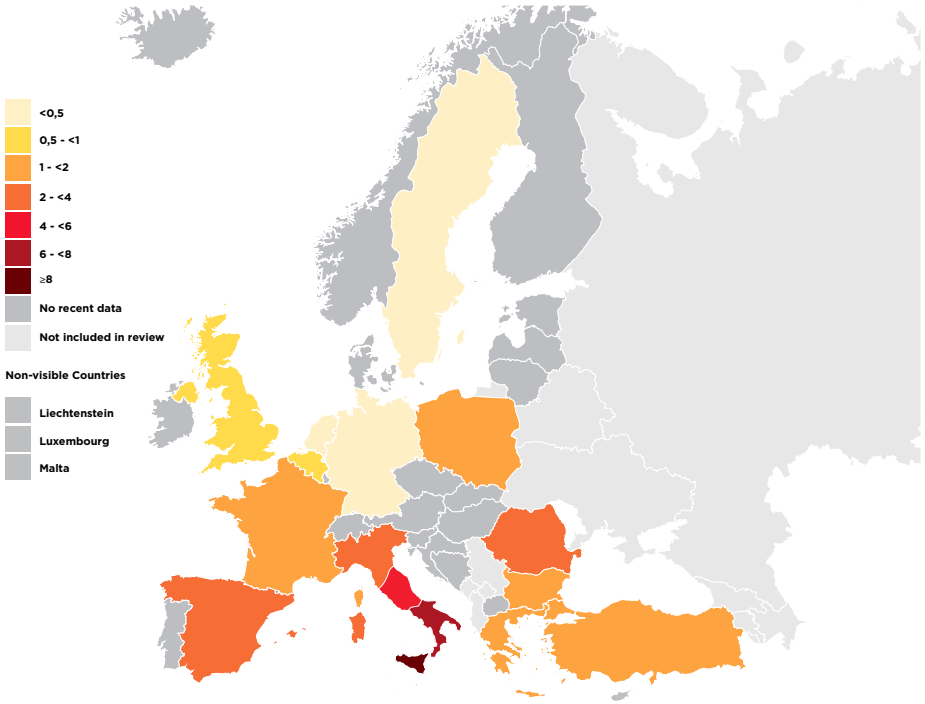

Figura 1. Prevalenza di infezione da HCV nella popolazione generale in Europa.

REGISTRO	ATTIVAZIONE	SCHEMA TERAPEUTICO	GENOTIPO
Sovaldi (sofosbuvir)	06/12/2014	12 SETT (sofosbuvir + PeglFN + ribavirina)	Gts (tutti)
		12 SETT (sofosbuvir + ribavirina)	
		24 SETT (sofosbuvir + ribavirina)	
		Fino al trapianto o al massimo 24 SETT (sofosbuvir + ribavirina)	
		Fino al trapianto o al massimo 48 SETT (sofosbuvir + ribavirina)	
Olysio (simeprevir)	24/02/2015	12 SETT (simeprevir + PeglFN + ribavirina) + altre 12 SETT (PeglFN + ribavirina)	Gt1 e Gt4
		12 SETT (simeprevir + sofosbuvir) + altre 36 SETT (PeglFN + ribavarina)	
		12 SETT (simeprevir + sofosbuvir)	
		12 SETT (simeprevir + sofosbuvir) + altre 12 SETT (simeprevir + sofosbuvir)	
Daklinza (daclatasivir)	05/05/2015	12 SETT (daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina)	Gt1, Gt2, Gt3 e Gt4
		24 SETT (daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina)	
		24 SETT (daclatasvir + peglFN ± ribavirina) + altre 24 SETT (peglFN + ribavirina)	
Harvoni (ledipasivir/ sofosbuvir)	14/05/2015	8 SETT (ledipasvir/sofosbuvir)	Gt1, Gt3 e Gt4
		12 SETT (ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirina)	
		24 SETT (ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirina)	
Viekirax (ombitasivir/ paritaprevir/ ritonavir) **Exviera** (dasabuvir)	24/05/2015	12 SETT (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirina)	Gt1 e Gt4
		24 SETT (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirina)	
		12 SETT (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir)	
		12 SETT (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirina)	
		24 SETT (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirina)	

Tabella 1. Registro DAA (21 febbraio 2015)

2015, con la quale l'azienda farmaceutica Gilead Sciences ha rimborsato direttamente la Regione Puglia con un importo di € 7.479.898;
- Determina AIFA n. 1427 del 4 novembre 2015, con la quale l'azienda farmaceutica Gilead Sciences ha rimborsato mediante Note di Credito direttamente le farmacie ospedaliere dei Centri Prescrittori per un importo totale di € 25.219.733;
- Determina AIFA n. 445 del 24 marzo 2016, con la quale l'azienda farmaceutica Gilead Sciences ha rimborsato mediante Note di Credito direttamente le farmacie ospedaliere dei Centri Prescrittori per un importo totale di € 34.171.740.

La Determina AIFA relativa al quarto rimborso è in fase di pubblicazione e non si conosce ancora l'importo preciso delle Note di Credito.

Il meccanismo di rimborso prezzo/volume, con l'erogazione di Note di Credito a consuntivo, da legare a fatture in liquidazione dei prodotti, permette di abbattere il costo terapia di percentuali importanti (Determina AIFA n. 227 del 12 febbraio 2016).

- **Rimborsabilità totale delle terapie oltre la dodicesima settimana**

Il secondo sistema di rimborso invece è legato a tutte quelle terapie che superano la dodicesima settimana di trattamento. Per queste terapie, per tutti i nuovi DAA, a fronte della chiusura della scheda AIFA da parte del clinico, il farmacista potrà richiedere, all'azienda farmaceutica titolare del farmaco, il rimborso totale di tutte le confezioni oltre la terza, mediante il sistema delle Note di Credito.

Anche questo si rivela un'enorme fonte di recupero di risorse economiche da riutilizzare al fine di rialimentare i fondi dedicati all'eradicazione del virus HCV.

GESTIONE DELL'EPATITE CRONICA C NELLA REGIONE PUGLIA

Durante il Forum Regionale IHPB è stato descritto il quadro attuale della cura dell'epatite C cronica nella Regione Puglia a quasi due anni dall'inizio della dispensazione degli antivirali di nuova generazione (sofosbuvir in primis, e i successivi antivirali: simeprevir, declatasvir, Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir±Dasabuvir). Storicamente, nella Regione Puglia si sono susseguite due epidemie di virus C:

a) la prima, intercorsa negli anni '50-'60, iniziata nel primo dopoguerra, con una diffusione notevolissima in tutta la Regione Puglia e, in particolare, nell'area di Bari: questa epidemia ha interessato una popolazione di pazienti che attualmente ha un'età maggiore di 60 anni ed è ascrivibile in prevalenza al genotipo 1b del virus;

b) una seconda epidemia, intercorsa negli anni '70-'80, con un genotipo inziale prevalente di tipo 1b che, tuttavia, è stato sostituito dai genotipi 3 e 4, sia pur in misura diversa, a seguito della diffusione della tossicodipendenza: questa epidemia interessa una popolazione di pazienti che oggi ha un'età inferiore a 60 anni.

Il patrimonio principale odierno di soggetti infettati è quindi costituito da pazienti con epatite C che hanno un'età generalmente superiore ai 60 anni, che hanno avuto un contatto col virus durante l'epidemia, e poi da un secondo gruppo di persone con un'età inferiore a 60 anni che hanno contratto il virus C attraverso la tossicodipendenza in modo diretto o indiretto, con genotipo diverso da quello dei primi.

I metodi di contagio sono stati diversi tra questi due gruppi: infatti, per la prima epidemia si pensa che la trasmissione dell'infezione sia attribuibile all'impiego di siringhe multiuso e con un ciclo di sterilizzazione incompleto e insufficiente; mentre, per la seconda epidemia, dovendo escludere la via sessuale come possibile fonte di contagio in quanto biologicamente inefficiente, l'uso promiscuo di siringhe per l'iniezione di stupefacenti è stata la via principale di contagio, così come quella per il virus HIV.

Attualmente, l'uso estensivo di siringhe e altri presidi medico-chirurgici monouso, la sicurezza del 100% delle trasfusioni di sangue, il rigoroso impiego di presidi medico-chirurgici anche in base alle nuove regolamentazioni sulla sicurezza sul lavoro, hanno abbattuto il tasso di neo-infezioni e d'infezioni acute. Pertanto, l'infezione da virus C è da considerarsi "ad esaurimento" in quanto il serbatoio potenziale d'infezione, ossia il "sommerso", è destinato a ridursi significativamente nei prossimi decenni, e la drastica riduzione del contagio comporterà nel tempo vantaggi economici rilevanti.

Restano da implementare alcuni strumenti per misurare esattamente il fenomeno. La costituzione iniziale di una banca dati dedicata, con la possibilità di raccogliere dati incrociati tra i diversi centri ospedalieri coinvolti, po-

trebbe consentire una stima rigorosa del numero e tipologia di pazienti in trattamento antivirale per l'epatite C.
Tuttavia, finora alcune problematiche legate soprattutto alla legge di tutela della privacy non sono ancora giunte in fase di soluzione.
Al momento, secondo dati provenienti dall'attività degli ambulatori, al numero di esenzioni dal ticket, che è un dato ufficiale e aggregato a livello regionale, per la Regione Puglia si può stimare un numero potenziale di 20.000 pazienti con infezione del virus C, pari allo 0,5% della popolazione.

Coinvolgimento dei centri prescrittori

La strategia seguita dalla Regione Puglia si è basata su una prima fondamentale scelta: coinvolgere un numero esteso di centri per l'arruolamento dei pazienti sul territorio regionale.
La Giunta regionale, con la DGR n. 2834 del 30 dicembre 2014, ha indicato il "riconoscimento dei Centri utilizzatori ai fini della prescrizione del medicinale per il trattamento dell'HCV (epatite C cronica) a carico del SSN, sofosbuvir".
Il numero iniziale di centri indicato nella determinazione è stato di 22, costituito da reparti d'accesso con specialità diverse (Tabella 2), e distribuiti omogeneamente su tutto il territorio regionale, garantendo così un facile raggiungimento per tutti i pazienti candidati alle nuove terapie.
Il numero di centri è progressivamente aumentato prima a 28 e, successivamente, è stato costantemente aggiornato grazie all'estrema attenzione dell'ufficio preposto all'individuazione degli stessi, al fine di ottimizzare il servizio prestato al cittadino, giungendo all'attuale numero di 32.
Il coinvolgimento di un numero esteso di centri ha reso possibile la costituzione di una vera e propria rete prescrittiva in grado di offrire un livello di cura ottimale, consentendo l'accesso alle nuove terapie a un numero elevato di pazienti, con dislocazione diffusa sul territorio, e in un tempo relativamente breve.
La diffusione dei centri territoriali coinvolti ha consentito, oltre alla responsabilizzazione, una ripartizione della relativa spesa sanitaria tra i centri coinvolti e, al tempo stesso, un censimento geografico capillare dal Nord al Sud della Regione Puglia.
Sono stati in precedenza stabiliti chiari criteri di scelta dei centri da coinvolgere. Questi criteri si sono riferiti alla valutazione della *capacity* dei centri, ossia alla loro capacità clinica e organizzativa, con una soglia di competenza di gestione completa del paziente. La capacità di gestione comprendeva anche la possibilità di ricovero ospedaliero dei pazienti reclutati.
In altre Regioni (ad esempio, Lombardia, Lazio o Sicilia) la strategia è stata diversa; si è, infatti, incentrata sul modello cosiddetto "hub & spoke", ovvero una rete ridotta o minima di centri prescrittori di eccellenza, ad alta specializzazione e competenza a cui far afferire i centri periferici.
Questo schema ha comportato diverse conseguenze di tipo gestionale ed economico, data la conseguente concentrazione della spesa su un ridotto numero di centri prescrittori.

Pazienti eleggibili

Così come in altre Regioni, in Puglia l'identificazione dei pazienti da reclutare per le terapie con i nuovi farmaci innovativi è stata basata sulla stadiazione della fibrosi e sul rischio di progressione della malattia.
Nei pazienti eleggibili al trattamento con gli antivirali diretti, la scelta del regime ottimale per il singolo paziente deve tener conto dello stadio della fibrosi e della cirrosi, del genotipo di HCV e del sottotipo, del precedente trattamento e della presenza di comorbidità.
I pazienti più frequentemente trattati in Regione Puglia sono stati quelli con cirrosi (primo criterio AIFA).
Ad oggi, si stima che il fallimento delle terapie con i nuovi DAA sia <5%, grazie a linee guida di selezione dei pazienti notevolmente chiare.

Provvedimenti Regionali a carattere finanziario

La Regione Puglia, successivamente all'individuazione dei Centri Prescrittori, ha pianificato la gestione dei flussi economici relativi all'acquisto dei farmaci innovativi. Considerando che l'acquisto di questi farmaci per le Aziende Ospedaliere avviene attraverso lo strumento di compensazione del File F, la Regione Puglia ha deliberato (DGR 867 del 29 aprile 2015) di anticipare alcuni fondi alle aziende che ne avevano manifestato la necessità, con l'intento di agevolare l'equilibrio delle proprie strutture.
Successivamente è stato necessario erogare una seconda quota di anticipi su File F da dedicare ai farmaci per epatite C, al fine di compensare i

ASL	CITTÀ	P.O.	U.O.
BARI	BARI	A.O.U. POLICLINICO	U.O. GASTROENTEROLOGIA UNIV. U.O. MALATTIE INFETTIVE UNIV. U.O. MEDICINA INTERNA UNIV.
BARI	CASTELLANA GROTTE (BA)	IRCCS "DE BELLIS"	U.O. GASTROENTEROLOGIA
BARI	BARI	P.O. SAN PAOLO	U.O. GASTROENTEROLOGIA
BARI	TRIGGIANO	P.O. FALLACARA	U.O. MALATTIE INFETTIVE
BARI	ACQUAVIVA DELLE FONTI	E.E. MIULLI	U.O. GASTROENTEROLOGIA U.O. MEDICINA INTERNA
BARI	TERLIZZI	P.O. TERLIZZI OSPEDALE M. SARCONE	U.O. MEDICINA INTERNA
BT	CANOSA	P.O. CANOSA	U.O. MEDICINA INTERNA
BT	BISCEGLIE	P.O. BISCEGLIE	U.O. MALATTIE INFETTIVE
BT	BARLETTA	P.O. BARLETTA	U.O. MEDICINA INTERNA
BT	ANDRIA	P.O. ANDRIA	U.O. MEDICINA INTERNA
BR	BRINDISI	P.O. A. PERRINO	U.O. MALATTIE INFETTIVE
FG	S. GIOVANNI ROTONDO	CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA	U.O. GASTROENTEROLOGIA
FG	FOGGIA	P.O. MANFREDONIA	U.O. GASTROENTEROLOGIA
FG	FOGGIA	A.O. OSPEDALI RIUNITI	U.O. MALATTIE INFETTIVE U.O. MEDICINA INTERNA UNIV. U.O. GASTROENTEROLOGIA
LE	TRICASE	E.E. PIA FONDAZIONE CARD. PANICO	U.O. MEDICINA INTERNA U.O. MALATTIE INFETTIVE
LE	LECCE	P.O. FAZZI	U.O. MALATTIE INFETTIVE
LE	GALATINA	P.O. GALATINA	U.O. MEDICINA INTERNA
LE	CASARANO	P.O. CASARANO	U.O. GASTROENTEROLOGIA
LE	SCORRANO	P.O. SCORRANO	U.O. MEDICINA INTERNA
TA	TARANTO	P.O. SS ANNUNZIATA- SAN G. MOSCATI	U.O. MEDICINA INTERNA U.O. MALATTIE INFETTIVE
TA	TARANTO	P.O. MARTINA FRANCA	U.O. MEDICINA INTERNA
TA	TARANTO	P.O. CASTELLANETA	U.O. MEDICINA INTERNA
TA	TARANTO	P.O. MANDURIA	U.O. MEDICINA INTERNA

Tabella 2. Centri ospedalieri preposti alla prescrizione del medicinale per il trattamento dell'HCV (sofosbuvir).

disequilibri economici derivanti dagli acquisti (DGR 1841 del 19 ottobre 2015).

Nel 2015 i centri prescrittori pugliesi hanno arruolato **3342** pazienti, generando una gestione economica dell'epatite C in Puglia nel 2015 particolarmente impegnativa.

Le analisi economiche dell'AIFA riportano una spesa regionale per la Puglia di circa € **139.000.000**: dalle Determine AIFA riportate nel paragrafo "Meccanismo di rimborso prezzo/volume" (982/2015, 1427/2015 e 445/2016) si evince che la Regione Puglia ha già recuperato in totale **58.197.191€**. Il Decreto Ministeriale del 9 ottobre 2015, relativo al "Rimborso alle Regioni per l'acquisto dei farmaci innovativi", stabilisce di erogare alle Regioni fondi dedicati (*500.000.000 € per il 2015 e 500.000.000 € per il 2016*).

Per il 2015, la Regione Puglia ha ricevuto circa € 55.000.000 in due erogazioni (novembre 2015 e gennaio 2016). Complessivamente, a valore sul bilancio 2015, la Regione Puglia ha ricevuto finanziamenti, payback e rimborsi per circa 124.000.000 €.

Dai valori sopra riportati, è facile calcolare che per i **3342 pazienti** arruolati la Regione Puglia ha speso circa **15.000.000** €, una cifra ben diversa da quella che sarebbe stata spesa se gli stessi pazienti fossero stati trattati con terapie non innovative, senza considerare eventuali accessi ospedalieri dovuti ad eventi avversi molto spesso associati all'utilizzo di interferone.

Questi numeri dimostrano un eccellente gestione del Servizio Sanitario Regionale, indirizzato più alla qualità del servizio offerto che ad una mera quadratura economica della macchina amministrativa.

Accesso graduale

Un ulteriore *asset* strategico scelto dalla Regione Puglia è stata l'identificazione graduale dei sottogruppi di pazienti da reclutare per il trattamento con i nuovi farmaci, pur garantendo il massimo accesso possibile.

Anche se i farmaci antivirali di seconda generazione hanno un costo-terapia medio superiore a quelli di prima generazione, la valutazione dei costi e dei rapporti costo/efficacia dei vari trattamenti si deve riferire alla definizione del numero esatto di pazienti da trattare e dai criteri di arruolamento.

L'accesso alle nuove terapie sarà facilitato dopo la prossima ri-negoziazione dei prezzi dei farmaci, quando sarà possibile entrare in una seconda fase che potrà prevedere l'estensione dell'accesso alle nuove terapie.

La comunità scientifica continua a sottolineare l'importanza di una valutazione dei costi non solo nel breve, ma

anche nel medio-lungo termine, periodo in cui potranno emergere vantaggi clinici ed economici consistenti.
Quindi, per la Regione Puglia si prevede un'estensione dell'attuale numero da circa 4.600 pazienti trattati a 15.000 entro i prossimi tre anni, e a 20.000 entro i prossimi quattro anni.
L'esperienza dei primi pazienti ha già evidenziato una riduzione di epatocarcinomi e di trapianti di fegato, con conseguenti risparmi in termini di costi sanitari e costi sanitari e sociali.
Occorre, inoltre, tener conto che la maggior parte dei pazienti reclutati sono esenti dal ticket sanitario e, quindi, non contribuiscono in alcuna misura alla spesa sanitaria, la quale si estende oltre a quanto considerato dai DRG, ossi solo i costi di ricovero ospedaliero. Infatti, il risparmio potenziale da calcolare riguarda tutto l'indotto di consumo sanitario, che comprende anche la diagnostica e l'impatto positivo sul bilancio sanitario complessivo. Inoltre, è da tener conto la riduzione dei controlli periodici di routine che prima venivano effettuati ogni tre mesi e che, a seguito delle nuove terapie, possono essere eseguiti ogni due anni.

Popolazioni di migranti

La prevalenza di HCV tra le popolazioni di migranti in percentuale significativamente inferiore rispetto alla popolazione italiana è stata confermata anche da una recente indagine condotta nella Regione Puglia dall'Unità Operativa di Malattie Infettive del Policlinico di Bari su 817 soggetti provenienti da paesi dell'Est europeo e dell'Africa sub sahariana, reclutati attraverso uno screening cieco.
In questo campione, la prevalenza d'infezione da virus C era del 2% ed era attribuibile ai soggetti provenienti da paesi dell'Est europeo, mentre non è stato segnalato alcun caso di infezione tra i soggetti provenienti da paesi dell'Africa sub sahariana.
In un campione di popolazioni di migranti affluenti dalle associazioni di accoglienza e di primo soccorso, selezionato per HIV, HBV, HCV e tubercolosi, si sono segnalati 101 casi di HCV. In genere, i migranti non rappresentano popolazioni a rischio sanitario e vanno trattati, in termini di prevenzione, come le altre popolazioni.

Prevenzione:
far emergere il sommerso

È difficile stimare con precisione il carico di malattia dovuto all'infezione da virus C a causa anche del gruppo di pazienti non ancora diagnosticati. La mancanza di un registro ufficiale dei malati di epatite C rende difficile o impossibile stimare i possibili costi di trattamento anche solo per i malati già diagnosticati, anche se occorre rimarcare il fatto che il "sommerso" costituisce un pericolo limitato data la sua graduale diminuzione nel tempo.
In termini di prevenzione, le principali azioni che sarebbero auspicabili per realizzare uno screening appropriato sono:
a) una campagna stampa, ovvero una comunicazione diretta alla popolazione;
b) la condivisione degli obiettivi con i medici di medicina generale, che sono il primo e fondamentale punto di partenza per lo screening della popolazione.
Per quanto riguarda la comunicazione alla popolazione, sarebbe opportuna una campagna di prevenzione nelle scuole in relazione al tema della tossicodipendenza. Infatti, i pazienti tossicodipendenti sviluppano più spesso un'infezione HCV rispetto all'infezione da HIV, evidenza per la quale non sono ancora note le cause.
È opportuno distinguere tra prevenzione primaria e secondaria.
La prevenzione primaria, ossia basata sul comportamento, è correlata a:
• tossicodipendenza;
• uso di presidi diagnostici monouso;
• tatuaggi, piercing;
• lame per la barba utilizzate presso barbieri;
• trattamenti con impiego improprio di attrezzature in centri estetici non autorizzati.
La comunità scientifica raccomanda la prevenzione primaria in termini di comportamento. Tuttavia, nella consapevolezza che il suo effetto sia limitato, viene raccomandata soprattutto la prevenzione secondaria, centrata sulla diagnosi precoce con test con anticorpi nelle sottopopolazioni a maggior rischio. Ed è soprattutto sul test degli anticorpi che si dovrebbe basare la diagnosi precoce dell'infezione sulle popolazioni a rischio o a rischio lievemente maggiore rispetto a quello della popolazione generale, ossia tutti gli ultrasessantenni, soggetti con storia di tossicodipendenza, oppure soggetti con tatuaggi e/o piercing, ossia con comportamenti ad alto rischio d'infezione. È auspicabile la realizzazione di un sistema regionale adeguato di raccolta dati che costituisca una base comune di gestione dei pazienti, che

contribuisca al monitoraggio delle terapie e che includa gli esiti clinici come, per esempio, la risposta virologica a tre mesi (o SVR 12 settimane), per determinare una raccolta sistematica e organizzata d'informazioni ed evidenze per contribuire alla scelta delle strategie di politica sanitaria riguardante la prevenzione primaria e secondaria.

CONCLUSIONI

La problematica finanziaria ha offuscato la svolta epocale rappresentata dai nuovi farmaci per la cura dell'epatite C, che hanno dimostrato risultati di guarigione indiscutibili e impatti positivi sulla sostenibilità del sistema sanitario che ancora non riescono ad emergere. L'esperienza della Regione Puglia nella fase d'introduzione e di accesso delle nuove terapie per l'epatite cronica di tipo C è valutabile in base ai risultati ottenuti, innanzitutto dal numero complessivo di pazienti reclutati. Tali risultati sono il frutto di una linea strategica basata sulla costituzione, fin dalla prima fase, di una rete di centri prescrittori estesa e capillare su tutto il territorio regionale, selezionati con chiari criteri di *capacity*.

Inoltre, il reclutamento graduale dei sottogruppi di pazienti per le nuove terapie, basato su criteri condivisi di gravità e rischio, così come stabilito dall'AIFA, è stato il secondo fattore critico di successo di questa classe di farmaci innovativi per una malattia, come l'epatite C, che presenta un carico significativo in termini clinici, sociali ed economici.

Si può affermare che alla base dell'esperienza positiva della Regione Puglia vi è la costituzione di una rete in cui i soggetti di diversi livelli istituzionali (comunità scientifica, aziende sanitarie locali e Regione) s'interfacciano efficacemente tra loro per realizzare progetti specifici con obiettivi chiari.

Restano importanti aree di lavoro e di miglioramento, quali l'integrazione dei flussi informativi e le modalità gestionali; i registri AIFA assicurano il rispetto dei criteri di inclusione ma da soli non ce la fanno.

Il valore positivo dell'esperienza sarebbe di certo maggiore se la Regione Puglia potesse avere uno spazio normativo e contabile di allocazione dei risparmi futuri su altre linee assistenziali nei bilanci correnti, mentre i principi contabili obbligano invece ad attenersi a discutibili tetti di spesa farmaceutica: la possibilità di prevedere dei correttivi dei tetti sulla base di attendibili risparmi futuri, derivanti da accertata efficacia dei trattamenti farmacologici, non è ancora un'opzione di policy sanitaria accettata.

Probabilmente questa esperienza potrebbe essere utile per orientare i finanziamenti per tipologia di spesa con una maggiore attenzione all'innovazione (anche farmacologica), sempre nell'ottica dell'investimento e del risparmio a medio-lungo termine, indispensabile anche per una programmazione nazionale e regionale strutturale.

Italian Health Policy Brief

Anno VI
Speciale 2016

Direttore Responsabile
Stefano Del Missier

Direttore Editoriale
Marcello Portesi

Editore

Altis Omnia Pharma Service S.r.l.
Viale Sarca, 223
20126 Milano

Contatti redazione
Tel. +39 02 49538300
info@altis-ops.it

www.altis-ops.it

Comitato degli esperti:

Achille Caputi
Claudio Cricelli
Nello Martini
Antonio Nicolucci
Annarosa Racca
Francesco Ripa Di Meana
Ketty Vaccaro
Antonello Zangrandi

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. **Nota dell'Editore:** nonostante l'impegno messo nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa. Ogni prodotto citato deve essere utilizzato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RPC) fornito dalle Case produttrici. L'eventuale uso dei nomi commerciali ha solamente l'obiettivo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Aut. Trib. Milano 457/2012