



Fonte:

Pubblicato su:

# Epatite C: verso un approccio terapeutico clinicamente appropriato ed economicamente sostenibile

di **Luca Pani** \*

Per contribuire al dibattito, anche animato, in corso sulle terapie contro il virus dell'epatite C (HCV) è utile rappresentare in modo obiettivo gli elementi di contesto. Il primo è che l'epatite C cronica è una patologia con una mortalità complessivamente bassa e che quindi parlare di farmaci miracolosi in quanto salvavita è vero solo per una minoranza, seppure importantissima, dei malati. La relativamente bassa letalità è stata una fortuna per il nostro Paese che – a differenza del resto d'Europa – vede ancora delle elevate prevalenze come conseguenza della diffusione dell'infezione principalmente negli anni cinquanta e sessanta. Questo dato è certo e se così non fosse l'HCV in Italia avrebbe prodotto un numero incalcolabile di vittime.

Il numero totale (peraltro non completamente conosciuto = dato incerto) dei pazienti affetti da infezione HCV rappresenta tuttavia un problema di salute importante in tutte le regioni con qualche debita differenza nella distribuzione percentuale della malattia che – si calcola – sia responsabile di circa 8-10 mila decessi all'anno. Un ulteriore dato non completamente certo deriva dalla distribuzione temporale dell'infezione per cui un numero elevato di pazienti hanno convissuto per decenni con l'infezione (spesso senza saperlo) e si trovano oggi in fasi avanzate di malattia, soffrono cioè di una fibrosi avanzata o di cirrosi epatica. Gli esperti del settore stimano che circa il 40-50% dei pazienti seguiti dal Sistema Sanitario Nazionale affetti da HCV si trovi in uno stato di malattia avanzata (dato ragionevolmente certo). Con queste poche premesse l'approccio terapeutico, in una prospettiva relativamente incerta ma sempre scientificamente solida e economicamente sostenibile, mirato a rimborsare le terapie dell'epatite C deve essere centrato sulla malattia e non sull'infezione virale. Affermare che oggi negativizzare la viremia in maniera persistente (cioè raggiungere la "risposta virologica sostenuta", SVR) ovvero eradicare il virus HCV corrisponda a curare la malattia per tutti i pazienti non è corretto, ed è farmacologicamente e clinicamente improprio (oltre che rappresentare un danno economico per il SSN). Ciò è dovuto al fatto che le esigenze di salute differiscono in maniera molto rilevante nel caso di pazienti con un danno epatico lieve o moderato rispetto a quelli con un danno avanzato o con cirrosi epatica. Mentre la funzione epatica si mantiene integra nel paziente con malattia lieve/moderata, i rischi principali in termini di sviluppo di complicanze, di epatocarcinoma e di mortalità si manifestano nelle persone con cirrosi epatica. È ormai consolidato, dal punto di vista clinico e scientifico, che nel paziente cirrotico il 70% della mortalità a 5 anni è dovuto alla malattia epatica, così come la comparsa di una complicanza riduce del 50% la probabilità di sopravvivenza a 5 anni (dati certi).

Con questi elementi l'introduzione delle nuove terapie per l'infezione del virus dell'epatite C rappresenta dunque un'occasione storica per modificare l'immediata sorte di alcuni pazienti. Ma non di tutti e non nello stesso momento perché ciò rappresenterebbe un errore clinico ed economico. Le due considerazioni principali che devono allora essere fatte per inquadrare il significato di queste terapie sono:

1. La progressiva introduzione di più principi terapeutici;
2. La conoscenza della malattia di fegato e dell'impatto che ha su di essa l'eradicazione dell'infezione.

Parlare oggi del sofosbuvir come "il farmaco" per l'epatite C è già obsoleto. Combinazioni terapeutiche che ne prevedono o meno l'impiego superano (nei genotipi 1, 3 e 4) di gran lunga l'efficacia del sofosbuvir impiegato da solo con la ribavirina. Seppure al momento non sono ancora disponibili studi diretti di confronto, queste valutazioni sono corroborate dal fatto che i dati degli studi di *real life* (Studio TARGET, coorte Hepater) indicano che le percentuali di risposta virologica sostenuta a 12 settimane dal termine della terapia (SVR-12) non si discostano in maniera rilevante dai dati dei trial registrativi. Come è stato segnalato da diversi commentari tecnici apparsi negli ultimi giorni (GIMBE, AISF etc.) e per quanto abbiamo appena descritto sopra, ogni *endpoint* surrogato, in questo caso la SVR, va quindi interpretato con cautela ed attenzione. Sappiamo ad esempio che il raggiungimento di tale *outcome* correla con una differenza significativamente diversa della sopravvivenza a 10 anni del paziente cirrotico,

che si riduce del 30% nel paziente che non ha eradicato l'infezione (perché andrebbe anche detto che non sempre e non in tutti l'infezione si eradica). Analoga correlazione si osserva per la probabilità dello sviluppo di complicanze.

Il filo logico del ragionamento, anche per coloro che lo volessero affrontare in una prospettiva di *Health Technology Assessment* (HTA), dovrebbe partire dal principio del beneficio della terapia, il cui valore per il paziente (e incidentalmente per il SSN) va correlato alla probabilità di ridurre l'entità del danno epatico e non all'infezione stessa.

L'eradicazione dell'infezione manifesta il suo massimo beneficio nel paziente cirrotico perché riduce quasi completamente (per quanto non lo annulli) il rischio di sviluppo di complicanze e la mortalità. Il beneficio della terapia è anche considerevole nel paziente non cirrotico ma con fibrosi avanzata, per il quale la probabilità di evoluzione verso la cirrosi epatica è principalmente sostenuta dalla persistenza dell'infezione virale. La terapia ha un valore, ma molto diverso, anche per i pazienti con malattia lieve, perché in quel caso esso è funzione della probabilità di evoluzione nel lungo periodo, piuttosto che non dal danno epatico di per sé e tantomeno della SVR-12 come tale. Ecco perché in questo scenario e viste le condizioni ancora in piena evoluzione farmacologica e quindi terapeutica, considerati i margini d'incertezza e la variabilità individuale, la strategia più sostenibile sul piano clinico e finanziario è quella indicata dalle Commissioni dell'AIFA che viene ora imitata da altre nazioni Europee. La logica clinica e non politica impone di voler considerare la malattia, le sue caratteristiche e il suo stadio di avanzamento, e non di porre al centro del ragionamento l'infezione. In termini clinici, insomma, il valore della terapia varia al variare del rischio corso dal paziente e su questo principio si è basata la scelta di sostenere costi più elevati, ma mai spropositati, per far accedere rapidamente alla terapia chi rischia di più. Questo percorso intrapreso dall'AIFA ha anche una forte connotazione etica, perché riduce significativamente il rischio di complicanze e morte del paziente.

L'eradicazione di massa indiscriminata non ha significato scientifico ed è inutilmente costosa in un momento in cui nuove terapie stanno già entrando in concorrenza tra loro con costi presumibilmente più bassi. È certamente auspicabile la predisposizione di piani per l'eradicazione dell'HCV, ma per poterli elaborare sarebbe necessario un numero elevato di informazioni sui nuovi farmaci di cui ancora non siamo in possesso. Grazie ai nuovi Registri AIFA possiamo tracciare in tempo reale e in maniera granulare, a livello del singolo paziente, l'efficacia verosimilmente elevata dei nuovi anti-HCV.

Al momento però non possiamo affermare con certezza quale degli schemi terapeutici sia migliore dell'altro, in assenza di studi di confronto. Un altro elemento significativo è rappresentato dall'indisponibilità di dati rispetto a cosa accada ai pazienti che non rispondono alla terapia, sia in termini di evoluzione della malattia epatica sia, soprattutto, in termini di sensibilità del virus a successivi trattamenti, in quanto i profili di resistenza sono ancora sostanzialmente sconosciuti. Ora, anche nell'ipotesi realistica che la quota di pazienti che non rispondono ammonti solo al 5-7% dei casi, questa percentuale rappresenta una quota ridotta se relativa alla coorte dei pazienti con malattia avanzata, ad alto rischio in caso di mancato trattamento. È invece una percentuale importante se riferita a un numero molto ampio di persone, all'interno del quale sono ricompresi soggetti la cui malattia potrebbe non evolvere mai o farlo in maniera così lenta da non arrecare problemi maggiori. Un analogo discorso dovrebbe essere affrontato per quanto riguarda gli **effetti indesiderati**: verosimilmente sono e saranno pochi, ma la loro entità varia, ancora una volta, a seconda della gravità della malattia e del suo stadio di avanzamento.

In virtù di tutte queste considerazioni, anche ammesso che fosse mai legittimo indire una gara a livello locale, dal punto di vista clinico si tratterebbe di un pericoloso salto nel buio, di cui qualcuno dovrebbe assumersi tutte le responsabilità del caso. Inoltre, dal punto di vista economico sarebbe estremamente più vantaggioso effettuare una tale procedura a livello nazionale o, meglio ancora, Europeo, esattamente come sostenuto dal Ministro Lorenzin nel suo discorso conclusivo alla chiusura del Semestre di Presidenza Italiana. Affermare che tutto questo anche se auspicabile sarebbe lungo e faticoso fa parte di una *forma mentis* che non appartiene più a una Agenzia regolatoria moderna, internazionale, aperta al confronto su grandi temi di richiamo alla **responsabilità etica** e di **ristrutturazione normativa** del mondo del farmaco.

Appare quindi paradossale la fuga in avanti a cui assistiamo in queste ore. Da qualche parte ci si lancia alla ricerca di una "cura per tutti" per l'epatite, mentre in altri luoghi ci si "dimentica" di trattare coloro che ne hanno diritto secondo i criteri stabiliti per tutti i cittadini italiani.

\*Luca Pani – Direttore generale Aifa



Fonte:

Pubblicato su: SSN Italia