



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

261

27 DIC 2012

DECRETO N. DEL

OGGETTO: Approvazione del documento avente ad oggetto "Linee di indirizzo per la prescrizione della triplice terapia (Peg-IFN + Ribavirina+ inibitore della proteasi di prima generazione)" per l'epatite C e individuazione dei Centri Regionali autorizzati alla prescrizione dei farmaci Boceprevir e Telaprevir.

IL SEGRETARIO REGIONALE PER LA SANITA'

VISTA la Determina dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) del 26 novembre 2012, pubblicata in G.U. n. 287 del 10 dicembre 2012, con la quale le specialità medicinali Victrelis (Boceprevir) e Incivo (Telaprevir), indicate per il trattamento dell'epatite C cronica di genotipo 1, vengono autorizzate al commercio in Italia ed inserite in classe A di rimborsabilità, giusta delibera del Consiglio di Amministrazione AIFA del 15.11.2012;

VISTO, in particolare, l'art. 2 della predetta Determina che recita "Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle Regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up e applicare le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia";

VISTA la nota AIFA prot. ER/p/132489 del 4 dicembre 2012 con la quale detta Agenzia, partecipando l'imminente pubblicazione del provvedimento di cui sopra, richiedeva alla Regioni e Province autonome di provvedere all'individuazione dei Centri autorizzati alla prescrizione dei succitati farmaci;

VISTA la L. 7 agosto 2012, n. 135 "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 6 luglio 2012, n.95, recante disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini" ed in particolare l'art. 15 "Disposizioni urgenti per l'equilibrio del settore sanitario e misure di governo della spesa farmaceutica" di razionalizzazione e riduzione del tetto di spesa farmaceutica con decorrenza dall'anno 2013;

CONSIDERATO che il profilo di tollerabilità ed i costi elevati dei nuovi trattamenti richiedono un'attenta valutazione e gestione delle risorse ad essi destinati, al fine di ottimizzarne i rapporti rischio/beneficio e costo/beneficio;

CONSIDERATO che la CTR per il PTORV ed il gruppo di lavoro allo scopo istituito, composto dalle principali rappresentanze degli operatori sanitari con specifiche esperienze professionali in campo gastroenterologico e infettivologico del SSR, nelle sedute del 3 luglio e 6 novembre 2012, avevano già ampiamente valutato i farmaci Boceprevir e Telaprevir, giungendo a stimare, per il Veneto, un numero medio di pazienti eleggibili per la terapia pari a n. 600 con una spesa annua media pari a € 12.000.000;

CONSIDERATO che, in ragione di quanto sopra, la CTR per il PTORV ed il gruppo di lavoro avevano proceduto ad elaborare il documento "Linee di indirizzo per la prescrizione della triplice terapia (Peg-IFN + Ribavirina+ inibitore della proteasi di prima generazione)", **Allegato 1** al presente decreto;

PRECISATO che la prescrizione ed erogazione dei farmaci Boceprevir e Telaprevir può avvenire solo da parte dei Centri Regionali selezionati in base a criteri e valutazioni tecnico-scientifiche e logistiche, nel pieno rispetto di quanto previsto dal Piano Sanitario della Regione del Veneto L. R. 29.06.2012, n. 23 "Norme in materia di programmazione socio sanitaria e approvazione del Piano Socio-sanitario 2012-2016";

PRECISATO altresì che i Centri Regionali di cui sopra saranno organizzati secondo il modello “Hub&Spoke”, in base al quale i centri “Hub” provvedono alla prescrizione, distribuzione e monitoraggio della triplice terapia con Boceprevir o Telaprevir, e i centri “Spoke” somministreranno la duplice terapia, fatta salva l’interazione con il centro “Hub” di riferimento per i casi eleggibili alla triplice terapia;

CONSIDERATO che i centri “Hub” prenderanno in carico i casi da trattare con la Triplice terapia e ne monitoreranno il percorso clinico organizzando, in sinergia con i colleghi dei centri “Spoke”, incontri periodici per la discussione dei casi clinici più problematici;

CONSIDERATO che, a conclusione del trattamento con la Triplice terapia, il paziente potrà essere nuovamente riferito al centro “Spoke” per il monitoraggio post-trattamento, in stretta collaborazione con il centro “Hub” di riferimento, in modo da agevolare il paziente nel suo accesso ai servizi e, nel contempo, garantire la prevenzione di eventuali gravi complicazioni derivanti dall’utilizzo dei farmaci innovativi e l’eventuale monitoraggio degli effetti avversi;

CONSIDERATO che al Centro “Hub” competerà la raccolta degli esiti dei trattamenti mediante le schede di monitoraggio previste da AIFA;

CONSIDERATO che un fallimento della Triplice terapia può comportare la selezione di varianti virali resistenti e vista l’importanza di documentare questi eventi con test di elevata ed ampia specificità e di adeguata sensibilità, anche nella prospettiva futura che il paziente possa essere proposto per trattamenti con nuovi farmaci antivirali di classe simile o diversa, il monitoraggio dei pazienti in trattamento dovrebbe prevedere una valutazione centralizzata dei profili di resistenza nei pazienti falliti, con la identificazione di un “CORE LAB” virologico di riferimento regionale;

CONSIDERATO che la dispensazione dei nuovi farmaci avverrà solo in regime di distribuzione diretta e dovrà essere effettuata dalla Farmacia del centro prescrittore che ad ogni accesso del paziente potrà fornire massimo 30 gg. di terapia;

DECRETA

1. di approvare il documento avente ad oggetto “ Linee di indirizzo per la prescrizione della Triplice terapia (Peg-IFN + Ribavirina+ inibitore della proteasi di prima generazione) di cui all’**Allegato 1** al presente decreto, da considerarsi parte integrante dello stesso, al fine di armonizzare le modalità prescrittive della terapia per il paziente affetto da Epatite C, garantirne l’appropriatezza e razionalizzarne la relativa spesa;
2. di individuare come segue, in fase iniziale, i Centri Regionali di riferimento per la prescrizione dei farmaci Boceprevir e Telaprevir :

BELLUNO

- Ambulatorio Integrato Multidisciplinare per il trattamento dell’epatite afferente alle UU.OO. di Medicina, Gastroenterologia e Malattie Infettive dell’Ospedale San Martino di Belluno – Azienda ULSS 1

PADOVA

- UOC Gastroenterologia -Ospedale S. Antonio – Azienda ULSS 16;
- UOC Medicina Generale – AO Padova;
- UOC Malattie Infettive - AO Padova;

ROVIGO

- SOC Malattie Infettive - Ospedale Rovigo – Azienda ULSS 18

TREVISO

- UOC Malattie Infettive – Ospedale Treviso – Azienda ULSS 9

VENEZIA

- UOC Malattie Infettive – Ospedale dell'Angelo – Azienda ULSS 12
- Epatologia della UOC Gastroenterologia - Ospedale dell'Angelo – Azienda ULSS 12

VERONA

- UOC Gastroenterologia ed endoscopia digestiva d.O. – AOUI Verona
- UOC Malattie Infettive d.U. – AOUI Verona
- UOC Medicina Interna D – AOUI Verona

VICENZA

- UOC Malattie Infettive e tropicali – Ospedale Vicenza - Azienda ULSS 6
- UOC Gastroenterologia – Ospedale Vicenza - Azienda ULSS 6

3. di stabilire che, decorsi 12 mesi dalla data di pubblicazione del presente decreto, l'elenco dei centri potrà subire modificazioni in ragione dei risultati e dell'analisi dei registri AIFA o altre eventuali rilevazioni condotte dalla Regione;
4. di incaricare i medesimi centri alla compilazione della scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up alle condizioni negoziali pubblicate sul sito dell'Agenzia Italiana del Farmaco;
5. di individuare quale "CORE LAB" virologico di riferimento regionale il Laboratorio di Virologia del Dipartimento di Medicina Molecolare Università di Padova;
6. di pubblicare, per estratto, il presente provvedimento nel Burvet segnalando che la versione integrale è consultabile all'indirizzo www.regione.veneto.it/sanita/farmaceutica ;
7. di comunicare il presente provvedimento a tutte le Aziende Sanitarie del Veneto;
8. di pubblicare il presente provvedimento sul sito della Regione del Veneto all'indirizzo <http://www.regione.veneto.it/Servizi+alla+Persona/Sanita/Farmaceutica/> .

Dr. Domenico Mantoan

IL DIRIGENTE
DEL SERVIZIO FARMACEUTICO
LUTTESSA GIOVANNA SCROCCARO



Linee di indirizzo per la prescrizione della triplice terapia (Peg-IFN + Ribavirina+ inibitore della proteasi di prima generazione)

Il documento è stato sviluppato dalla CTR in collaborazione con il gruppo di lavoro in materia, costituito dalle principali rappresentanze degli operatori sanitari con specifiche esperienze professionali in campo gastroenterologico e infettivologico del SSR.

1. PREMESSA

L'epatite C è una patologia con un importante impatto globale. L'organizzazione Mondiale della Sanità stima 130-170 milioni di persone infette con virus dell'epatite C (HCV).

Si osservano però considerevoli differenze nella prevalenza della patologia tra i vari paesi, con una stima in Europa dai 2 ai 5 milioni di pazienti HCV positivi.

Il rischio di sviluppare un'infezione cronica HCV è alto. Circa il 75% dei pazienti con infezione acuta non riesce ad eradicare il virus e, quindi, si osserva la progressione in infezione cronica. La maggior parte dei pazienti con infezione cronica è asintomatica o presenta solo sintomi aspecifici lievi, fin tanto che non si sviluppa la cirrosi. Il sintomo più frequente è la stanchezza. Sintomi meno comuni sono nausea, debolezza, dolore muscolare, artralgia, perdita di peso [1].

Sono stati commercializzati recentemente due nuovi farmaci (boceprevir e telaprevir), agenti antivirali diretti, che agiscono sulla replicazione del virus nell'organismo, mediante l'inibizione di alcune proteine virali.

Tali terapie sono registrate in associazione alla duplice terapia standard (peginterferone e ribavirina) per il trattamento dell'epatite C cronica di genotipo 1 in pazienti adulti con epatopatia compensata sia naive al trattamento che pretrattati.

I costi elevati dei nuovi trattamenti richiedono un'attenta valutazione della sostenibilità economica e rendono necessaria un'oculata gestione degli stessi al fine di ottimizzarne non solo il rapporto rischio/beneficio ma anche costo/beneficio.

Nei prossimi anni, inoltre, si amplierà l'armamentario con l'arrivo sul mercato di nuove terapie (inibitori delle proteasi, analoghi nucleosidici/nucleotidici e inibitori non nucleosidici della HCV RNA polimerasi, NS5A inibitori e ciclofillina inibitori) [2].

2. PREVALENZA NEL VENETO E INDIVIDUAZIONE DELLA POPOLAZIONE TARGET

Le stime della prevalenza dell'HCV nel Veneto nel 2012 su una popolazione di circa 5.000.000 di abitanti si differenziano in base all'età: 4.500 (0.3%) portatori HCV nella popolazione da 0 a 24 anni, 20.000 (1%) da 25-50 anni e 45.000 (3%) >50 anni [3].

Il Dipartimento di Medicina Molecolare dell'Università di Padova ha effettuato un censimento nel 2012 che ha coinvolto 25 UUOO su un totale di circa 35 del Veneto da cui risulterebbe che circa 525 pazienti HCV di tipo 1 sarebbero eleggibili alla triplice terapia, di cui il 76% già trattati e per i quali il trattamento è fallito, il 24% mai precedentemente trattati.

Nel questionario sono stati definiti eleggibili alla terapia triplice i pazienti già identificati presso il Centro con genotipo HCV-1 e fibrosi epatica di grado significativo (F3-F4), senza controindicazioni e comorbilità tali da rendere improponibile il trattamento.



Questa ipotesi sarebbe confermata dai dati di prescrizione territoriale della duplice terapia (peg-IFN+ ribavirina). Se si considera come ASL campione la ASL 20 di Verona, che è rappresentativa del 10% della popolazione Veneta, risultano in trattamento con la duplice terapia 102 pazienti (anno di riferimento 2011), pertanto si stimano circa 1000 pazienti in Veneto. Considerato che il genotipo 1 rappresenta circa il 50% [4], si stimano complessivamente 500 pazienti già trattati con la duplice potenzialmente eleggibili al trattamento. Considerando che ulteriori 200 pazienti siano i naive eleggibili al trattamento, la stima massima risulta di 700 pazienti/anno.

La stima della popolazione eleggibile si dovrebbe, quindi, attestare sui 500-700 pazienti/ anno con alta priorità per triplice terapia. Si deve, comunque, tenere in considerazione che si tratta di una stima relativa ai pazienti che inizieranno la terapia, ma non tutti la completeranno in quanto il 15-20% la sospenderà prematuramente per effetti collaterali e il 15-20% per mancata risposta.

Tale stima verrebbe confermata anche dalla sostenibilità organizzativa e dalla curva di apprendimento dei centri prevista per l'utilizzo di tali farmaci di non facile gestione.

3. CARATTERISTICHE DELLE NUOVE TERAPIE

L'obiettivo principale della terapia è quello di ottenere una risposta virale sostenuta.

Studi di fase III hanno valutato l'efficacia e sicurezza dei due nuovi NS3/4A inibitori delle proteasi telaprevir e boceprevir, in combinazione con IFN- α pegilato e ribavirina nei pazienti con infezione HCV genotipo 1 sia naive che pretrattati.

Gli studi pivotal hanno mostrato un aumento significativo nella percentuale di pazienti, sia naive che pretrattati, che hanno ottenuto una risposta virale sostenuta (SVR) ossia HCV RNA non rilevabile 24 settimane dopo la somministrazione dell'ultima dose. In una percentuale di pazienti con risposte rapide soddisfacenti, il trattamento poteva essere significativamente ridotto.

Pazienti naive al trattamento

	Studio	Pazienti	Schema	Risultati
telaprevir	ADVANCE [5]	Età: 18-70 n=1087 HCV gen 1	TEL 750 mg/tid+ Peg-IFN alfa 2a + riba 12 settimana vs duplice	75% vs 44 % (\square 31 % p<0.001)
	ILLUMINATE[6] studio in aperto	322 Pz eRVR a triplice dopo 12 settimane	Duplice 24 settimane vs duplice 48 settimane	Dimostrata non inferiorità (92 % vs 88 %)
boceprevir	SPRINT 2 [7]	Età > 18 n=1097 HCV gen 1	lead -in (4 settimane) BOC 800 mg/tid + Peg-IFN alfa 2b+ riba 24 settimane vs 44 settimane vs duplice	63 % (ST28) 66 % (ST48) vs 38 % (p<0.0001)

e-RVR: extended rapid virologic response



Pazienti precedentemente trattati

	Studio	Pazienti	Schema	Risultati
telaprevir	REALIZE [8]	Età: 18-70 n=662 HCV gen 1	TEL 750 mg/tid+ Peg-IFN alfa 2a + riba 12 settimana vs lead- in+triplice (non autorizzato) vs duplice	PR: 83 % vs 24 % (p<0.001) PPR: 59 % vs 15 % NPR: 29 % vs 5.4 % (p<0.001)
boceprevir	RESPOND 2 [9]	Età > 18 n=403 HCV gen 1	lead -in (4 settimane) BOC 800 mg/tid + Peg-IFN alfa 2b+ riba 32 settimane vs 44 settimane vs duplice	SVR: 59 -66 % vs 21% (p<0.001) PR: 69-75% vs 29% PPR: 40-52 % vs 7% (p<0.001) NPR: esclusi

PR: previous relapse PPR: prior partial response NPR: no prior response

I nuovi trattamenti, peraltro, presentano un profilo di tollerabilità abbastanza complesso, che necessita di uno stretto monitoraggio. In particolare, entrambi i farmaci hanno mostrato tossicità ematologica (con aumento dell'anemia, trombocitopenia e neutropenia) e per telaprevir si sono osservati eventi avversi a carico della cute come rash cutanei, in alcuni casi anche gravi.

Le stesse linee guida italiane ed internazionali riportano alcune potenziali criticità da considerare quando si utilizzano gli inibitori delle proteasi HCV in associazione a peginterferone e ribavirina:

- 1) il rapido emergere di resistenza farmacologica, in particolare nei pazienti che precedentemente non avevano risposto alla duplice terapia, nei soggetti non completamente aderenti alla terapia e in pazienti che non erano in grado di tollerare dosaggi ottimali dei trattamenti con Peg-IFN e ribavirina;
- 2) necessità di monitoraggio più rigido e frequente dei livelli sierici di HCV RNA;
- 3) percentuali di risposta alla triplice terapia inferiori in pazienti con fibrosi avanzata;
- 4) necessità di aderenza alle stopping rules raccomandate per i farmaci antivirali e/o aderenza al regime di trattamento completo;
- 5) eventi avversi aggiuntivi associati al trattamento con inibitori delle proteasi.

La cura con la triplice terapia risulta complessa anche per i seguenti aspetti correlati alla farmacocinetica e farmacodinamica:

- 1) la possibile ridotta compliance alla terapia per il numero (10-18 cpr/die) e la frequenza (3 volte/die) delle somministrazioni;
- 2) necessità di somministrare i farmaci con un pasto, grasso nel caso di Telaprevir, per aumentarne la biodisponibilità;
- 3) schedule e durata del trattamento;
- 4) interazioni farmacologiche.



4. SCHEMI DI TERAPIA

Vari studi hanno chiaramente documentato come la risposta virologica precoce alla duplice terapia con PEG-IFN e ribavirina, misurabile con la caduta di viremia dopo 4 settimane di duplice (Lead-in), correla con la probabilità di ottenere una risposta virologica sostenuta dopo aggiunta di Boceprevir o Telaprevir in triplice terapia. Queste considerazioni permettono di sviluppare strategie che diano priorità al trattamento con triplice tenendo conto a livello individuale del rapporto rischio/beneficio e costo/beneficio atteso.

Gli schemi di terapia di seguito indicati si differenziano quindi in base alle caratteristiche dei pazienti e alla tipologia di risposta virologica.

PAZIENTI NAIVE F1-F2 :

Test di sensibilità di 4 settimane di duplice (Lead-in) e quindi :

se HCV-RNA non dosabile (< 25 UI/mL) dopo 4 settimane di terapia proseguono con duplice per 24 o 48 settimane in base alla viremia basale, soprattutto se senza cofattori che possono ridurre la risposta alla terapia;

se il calo di viremia risulta < 1 log, non vengono candidati alla triplice in quanto la probabilità di successo è limitata e non appare favorevole in termini di rischi/benefici.

I pazienti con calo > 1 log ma senza negativizzazione possono proseguire con triplice terapia dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, tenendo conto della tollerabilità dimostrata durante le prime 4 settimane di duplice.

PAZIENTI NAIVE F3-F4:

Triplice

N.B. Nei pazienti con cirrosi e/o nei quali è previsto un rapporto rischio/beneficio problematico, è opportuno considerare un test di sensibilità di 4 settimane di duplice (Lead-in) ed eventuale stop della terapia con calo di HCV-RNA < 1 log, soprattutto con IL28B CT o TT, aggiungendo quindi Boceprevir o Telaprevir in triplice solo con calo > 1 log.

PAZIENTI F1-F2 RITRATTATI:

Test di sensibilità di 4 settimane con duplice e prosecuzione con triplice solo in presenza di calo di HCV-RNA > 1 log.

PAZIENTI F3-F4 RITRATTATI:

Triplice

N.B.: nei pazienti risultati null responder al ciclo precedente e in presenza di cirrosi, valutare l'opportunità di un test di sensibilità di 4 settimane di duplice e eventuale stop della terapia in presenza di un calo di HCV-RNA < 1 log, soprattutto con IL28B TT o CT, aggiungendo Boceprevir o Telaprevir in triplice solo nei pazienti con calo > 1 log.

Gli schemi di triplice terapia sono differenziati per :



PAZIENTI NAIVE con calo > 1 log durante il test di sensibilità (Lead-in)

FARMACO	CON RISPOSTA RAPIDA ALLA TRIPLICE (eRVR)	SENZA RISPOSTA RAPIDA o con CIRROSI (indipendentemente dalla risposta iniziale)
Telaprevir	4 settimane di duplice + 12 settimane di triplice + 8 settimane di duplice	4 settimane di duplice + 12 settimane di triplice + 32 di duplice
Boceprevir	4 settimane di duplice + 24 (naive) di triplice	4 settimane di duplice + (32 di triplice + 12 di duplice) o (44 di triplice con cirrosi)

RITRATTAMENTI SENZA CIRROSI

FARMACO	SCHEMA TERAPEUTICO
Telaprevir	12 settimane di triplice + 12 di duplice (eRVR in relapser/partial) o + 36 di duplice (senza eRVR)
Boceprevir	4 settimane di duplice + 32 di triplice (eRVR in relapser/partial) o + 12 di duplice (senza eRVR)

NAIVE F4 e RITRATTAMENTI CON CIRROSI

FARMACO	SCHEMA TERAPEUTICO
Telaprevir	12 settimane di triplice + 36 di duplice
Boceprevir	4 settimane di duplice + 44 di triplice

Lo sviluppo di resistenze correlate a specifiche mutazioni è molto più probabile nel caso in cui l'esposizione agli inibitori delle proteasi risulti inefficace e prolungata. Pertanto, le cosiddette **stopping rules**, ossia le regole per la sospensione della terapia per mancata o inadeguata risposta, sono indispensabili per il corretto riconoscimento precoce del fallimento virologico e per prevenire l'esposizione a tali farmaci quando le possibilità di cura sono molto basse. Tali regole devono essere stringenti, richiedono la disponibilità di un test HCV-RNA specifico, sensibile, riproducibile e disponibile entro pochi giorni.

Una sospensione del trattamento è da considerare :

A) Nei pazienti naive se presentano HCV-RNA rilevabile (> 25 UI/mL) dopo 12 settimane se trattati con Boceprevir o > 100 UI/mL dopo 4 settimane se trattati con Telaprevir (8 settimane in caso di schema con lead-in); le stesse regole valgono per i pazienti ritrattati. E' importante ottenere in ogni caso un test di viremia dopo 2 settimane di Telaprevir o 4 di Boceprevir per valutare la cinetica precoce, sospendendo la terapia in caso di risalita della viremia tra la 2^a e 4^a settimana di Telaprevir o la 4^a e 8^a settimana di Boceprevir, indipendentemente dai valori assoluti di viremia osservati.

B) Nei pazienti ritrattati che presentino un calo di viremia < 1 log dopo 4 settimane di lead-in, soprattutto se risultati null-responder precedentemente e/o con cirrosi.

**5. CRITERI DI PRIORITIZZAZIONE DEI PAZIENTI CANDIDATI ALLA TRIPLICE TERAPIA**

Per quanto concerne le indicazioni alla triplice, sulla base di considerazioni cliniche, economiche ed organizzative, si propongono i seguenti criteri di priorità per l'identificazione dei pazienti eleggibili alla terapia :

PAZIENTI HCV-1 MAI TRATTATI IN PRECEDENZA	LIVELLO DI PRIORITA'
con cirrosi MOLTO BEN compensata (F4).....	ALTO
con fibrosi epatica avanzata/precirrosi (F3 METAVIR).....	ALTO
con fibrosi epatica significativa (F2 METAVIR)	INTERMEDIO
con fibrosi epatica F1	BASSO

PAZIENTI HCV-1 GIA' TRATTATI CON DUPLICE E FALLITI	LIVELLO DI PRIORITA'
F2-F4 relapser nel precedente trattamento.....	ALTO
F2-F4 partial-responder e null-responder: Lead in di 4 settimane con Duplice e quindi :	
Calo di HCV-RNA > 1 log	ALTO
Calo di HCV-RNA < 1 log	BASSO e INDIVIDUALIZZATO
F1	BASSO

6. SCELTA DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA

Entrambi i trattamenti hanno mostrato un miglioramento significativo nella percentuale di risposta virale sostenuta nei pazienti con infezione cronica HCV di genotipo 1, sia naive che pretrattati. La dimensione del beneficio clinico risulta simile per entrambi i farmaci. Non sono disponibili confronti diretti tra i due trattamenti che identifichino se uno dei due prodotti dovrebbe essere raccomandato rispetto all'altro.

Entrambi i farmaci sono substrati e inibitori dell'enzima epatico citocromo P450 3A e del trasportatore glicoproteina-P e ciò li rende predisposti a numerose interazioni farmaco-farmaco. L'identificazione e la corretta gestione di tali potenziali interazioni è fondamentale per ottimizzare la risposta terapeutica a questi farmaci. La tabella allegata estratta da una recente revisione (tabella 5) riporta i farmaci da evitare o utilizzare con cautela in combinazione a boceprevir e telaprevir [10].

Inoltre, alcune differenze nel profilo di effetti collaterali e nella durata del trattamento potrebbero indirizzare la scelta verso uno specifico principio attivo in alcuni casi selezionati [11]. In tutti gli altri casi si dovrà privilegiare il trattamento che presenta il costo inferiore. Non esistono studi che abbiano studiato l'efficacia dello shift da un inibitore delle proteasi all'altro, sia per fallimento della terapia che per eventi avversi e il profilo di resistenza sovrapponibile porta a sconsigliare decisamente questa strategia.



Table 5. Summary of Drugs to Avoid and Drugs to Use With Caution in Combination With BOC and TPV

	Avoid	Use With Caution	
		↑ Concentration of Concomitant Med or HCV PI	↓ Concentration of Concomitant Med or HCV PI
Alpha-1 adrenoreceptor antagonist	Alfuzosin	Doxazosin, terazosin, tamsulosin, silodosin	
Anticonvulsants	Carbamazepime, phenobarbital, phenytoin		
Antifungals		Ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole	
Antimicrobials		Clarithromycin, erythromycin	
Antimycobacterials	Rifampin, rifapentine	Rifabutin	
Antiretroviral drugs	Lopinavir (TPV), darunavir (TPV), fosamprenavir (TPV), efavirenz (BOC)		Efavirenz (TPV)*
Benzodiazepines and sleep aids	Flurazepam, quazepam, triazolam, oral midazolam	Alprazolam, trazodone	
Cardiovascular	Amiodarone, bosentan, dofetilide, flecainide, lidocaine, propafenone, quinidine, sildenafil, and tadalafil for pulmonary arterial hypertension	Calcium-channel blockers, digoxin, carvedilol, nabivolol, irbesartan, losartan	
Ergot derivatives	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine		
Herbal products	St. John's wort		
HMG-CoA reductase inhibitors	Lovastatin, simvastatin, atorvastatin (TPV)	Atorvastatin (BOC), pravastatin, rosuvastatin	
Immunosuppressants	Tacrolimus, sirolimus	Cyclosporine	
Oral contraceptives		Drospirenone (BOC)	Ethinyl estradiol
Respiratory		Fluticasone, salmeterol	
Second-generation antipsychotics	Quetiapine	loperidone, aripiprazole	

Interactions unique to one of the HCV protease inhibitors are indicated in parentheses (e.g., TPV or BOC).

Abbreviations: Med, medication; PI, protease inhibitor; HMG-CoA, 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A.

*A higher dose of TPV (1,125 mg every 8 hours) has been studied with efavirenz with promising preliminary rates of SVR.



7. ANALISI DEI COSTI

Prezzi dei farmaci

Principio attivo / Specialità	Confezione	Classe	Tipo di Ricetta	Durata terapia x confezione	Prezzo al pubblico	Prezzo ex factory	Prezzo SSN
Telaprevir / Incivo®	168 cpr 375 mg	A-PHT	RNRL	4 settimane	€ 13.752,78	€8.333,00	€ 6.666,40
Boceprevir / Victrelis®	336 cpr 200 mg	A-PHT	RNRL	4 settimane	€ 4.706,64	€2.851,80	€2.419,32

Costo dei trattamenti nei pazienti naive

Principio attivo / Specialità	Posologia	Durata terapia	Costo annuo
Telaprevir / Incivo®	750 mg 3 volte die	12 settimane	€ 19.999,20
Boceprevir / Victrelis®	800 mg 3 volte die	Minimo = 24 settimane	€14.515,92
		Massimo = 44 settimane	€ 26.612,52

Costo dei trattamenti nei pazienti precedentemente trattati

Principio attivo / Specialità	Posologia	Durata terapia	Costo annuo
Telaprevir / Incivo®	750 mg 3 volte die	12 settimane	€ 19.999,20
Boceprevir / Victrelis®	800 mg 3 volte die	Minimo = 32 settimane	€ 19.354,56
		Massimo = 44 settimane	€ 26.612,52

Da un confronto tra i trattamenti emerge che telaprevir ha una durata di terapia fissa di 12 settimane, mentre per boceprevir questa è variabile tra un minimo di 24 ad un massimo di 44 settimane. Ciò determina che telaprevir abbia un costo fisso di €19.999, mentre boceprevir un costo variabile tra un minimo di €14.516 (solo naive) e un massimo di €26.613 per paziente. La Regione Veneto analizzerà la durata media dei trattamenti sulla base dei dati raccolti dal Registro di monitoraggio AIFA. In base alla durata media dei trattamenti e ai prezzi effettivi pagati dalle aziende ULSS / AO della Regione, potrà essere contabilizzato e confrontato il costo terapia dei due farmaci.

**8. STIMA DI IMPATTO DI SPESA**

Alla luce di quanto evidenziato nei precedenti paragrafi, si è individuata una popolazione di pazienti ad alto livello di priorità per il trattamento con la triplice terapia in Regione Veneto, compresi tra 500 e 700. E' possibile stimare un costo medio per paziente, per entrambi i trattamenti, di circa €20.000.

Si ipotizza quindi una popolazione di eleggibili di 600 pazienti, ed un costo approssimativo, per entrambi i farmaci di €20.000 per paziente. Complessivamente per i 2 nuovi farmaci è possibile un impatto incrementale di Spesa, nella Regione Veneto di circa €12.000.000.

Principio attivo	Costo Paziente medio	N Pazienti	Costo Totale
Telaprevir / Boceprevir	€20.000	600	€12.000.000

Ai fini della rimborsabilità i nuovi farmaci sono stati registrati in classe A-PHT, per cui nel calcolo dei tetti di spesa andranno ad incidere sulla Spesa Farmaceutica Territoriale. Visto che per il 2012 si stima che la Spesa Territoriale sarà di €940.662.326, i nuovi farmaci avranno un incidenza sulla stessa di circa 1,28%.

Principio attivo	Spesa Telaprevir + Boceprevir	Spesa Farmaceutica Territoriale 2012*	Incidenza Telaprevir + Boceprevir su Territoriale
Telaprevir + Boceprevir	€12.000.000	€940.662.326	1,28%

*Proiezioni di Spesa alla luce delle rilevazioni fatte al 21/08/2012

9. CRITERI PER L'IDENTIFICAZIONE DEI CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE DEI NUOVI FARMACI

La CTR e il gruppo di lavoro hanno ritenuto necessario:

- 1) stabilire quale sia l'assetto organizzativo più adeguato per i nuovi farmaci per HCV, considerato che avranno un importante impatto sulla spesa farmaceutica regionale;
- 2) definire i criteri per l'identificazione di Centri di riferimento regionale autorizzati alla prescrizione dei nuovi farmaci per l'HCV.

La CTR e il gruppo di lavoro hanno concordato sulla opportunità di autorizzare alla prescrizione di boceprevir e telaprevir un numero limitato di centri individuati a livello regionale, considerate le caratteristiche dei due farmaci che necessitano di un attento follow up e monitoraggio degli eventi avversi. Nella definizione dei requisiti si è tenuto conto anche delle indicazioni della recente position paper dell' AISF (Associazione Italiana per lo Studio del Fegato) [12].

A tal fine, in linea con quanto previsto dal Piano Sanitario della Regione Veneto (Legge Regionale 29 giugno 2012, n. 23 "Norme in materia di programmazione socio sanitaria e approvazione del piano socio-sanitario regionale 2012 - 2016") [13], si ritiene sia arrivato il momento di una riorganizzazione a rete dei centri della Regione secondo il modello "Hub & Spoke" identificando:



- 1) centri "Hub" cui compete la prescrizione, la distribuzione ed il monitoraggio della triplice terapia con boceprevir o telaprevir;
- 2) centri "Spoke" identificati nei restanti centri attualmente autorizzati al trattamento della duplice terapia.

I Centri "Spoke" manterranno l'autorizzazione alla prescrizione della duplice terapia e dovranno interagire con il Centro "Hub" della propria area di riferimento, riferendo i casi eleggibili alla triplice terapia.

I centri "Hub" prenderanno in carico i casi da trattare con la triplice terapia e ne monitoreranno il percorso clinico. Ad essi viene richiesta l'organizzazione di incontri periodici per la discussione dei casi clinici più problematici allargati anche ai colleghi dei centri "Spoke". Una volta concluso il trattamento con la triplice terapia, il paziente potrà essere nuovamente riferito al centro "spoke" per il monitoraggio post-trattamento in stretta collaborazione con il centro "Hub" di riferimento.

Questa rete consentirà di garantire da un lato la massima facilità di accesso ai servizi da parte dei cittadini e dall'altro la prevenzione e l'attento monitoraggio di eventuali gravi complicazioni derivanti dall'utilizzo dei farmaci innovativi.

A distanza di 12 mesi dalla autorizzazione dei centri "Hub", l'elenco potrà essere rivisto sulla base delle mutate esigenze, caratteristiche dei centri stessi e casistica trattata.

I criteri di minima stabiliti per la definizione dei centri sono i seguenti:

1. Unità Operative Complesse di Medicina Interna, Malattie Infettive, Gastroenterologia
2. Reperibilità H24 per urgenze ed emergenze
3. Adeguata casistica di pazienti con HCV
4. Consolidata esperienza con duplice PEG-IFN e Ribavirina (media di almeno 20 pz/anno negli ultimi 3 anni)
5. Disponibilità di un test HCV-RNA con sensibilità di almeno 25 UI/mL e con risultato entro pochi giorni (< 1 settimana)
6. Disponibilità del test IL28B
7. Disponibilità di FIBROSCAN o BIOPSIA EPATICA per stadiazione
8. Team dedicato, adeguato alla gestione degli effetti collaterali con accesso a consulenza dermatologica.

10.FOLLOW UP

Il monitoraggio delle terapie standard è di competenza del Centro "Spoke." Il monitoraggio dei farmaci boceprevir e telaprevir resta a carico del Centro "Hub" e la raccolta degli esiti dei trattamenti avverrà tramite le schede di monitoraggio previste da AIFA. Il Centro prescrittore dovrà effettuare un attento monitoraggio della compliance alla terapia, richiedendo, al momento della rivalutazione, che il paziente riconsegni le confezioni per il conteggio delle compresse non utilizzate.



11. CORE LAB DI RIFERIMENTO PER LA DIAGNOSTICA VIROLOGICA DI 2° LIVELLO

Considerando il fatto che un fallimento della Triplice può comportare la selezione di varianti virali resistenti e vista l'importanza di documentare questi eventi con test di elevata ed ampia specificità e di adeguata sensibilità, anche nella prospettiva futura che il paziente possa essere proposto per trattamenti con nuovi farmaci antivirali di classe simile o diversa, il monitoraggio dei pazienti in trattamento dovrebbe prevedere una valutazione centralizzata dei profili di resistenza nei pazienti falliti, con la identificazione di un "CORE LAB" virologico di riferimento regionale.

12. DISPENSAZIONE DEI FARMACI

La dispensazione dei nuovi farmaci avverrà solo in regime di distribuzione diretta. La dispensazione dovrà essere effettuata dalla Farmacia del centro prescrittore che ad ogni accesso del paziente potrà fornire massimo 30 gg di terapia.

BIBLIOGRAFIA

1. Maus et al, "Short guide to hepatitis C 2012"- Flying publisher
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection; J Hepatol 2011; 55: 245-264
3. Alberti et al, Ann Int Med 2002; 17;137(12):961-4.
4. Stroffolini et al, J Med Virol 2012; 84: 1608- 12
5. Jacobson IM et al, N Engl J Med 2011; 364: 2405 -16
6. Kenneth E et al, N Engl J Med 2011; 365: 1014-24
7. Poordad F et al, N Engl J Med 2011; 364: 1195-06
8. Zeuzem S et al, N Engl J Med 2011; 364: 2417-28
9. Bacon BR et al, N Engl J Med 2011; 364: 1207-17
10. Kiser J et al, Hepatology 2012 ; 55 : 1620-1628
11. Ramachandran P et al, Aliment Pharmacol Ther 2012; 35: 647-662
12. AISF "Parere dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) sull'uso della triplice terapia (Peg-IFN + Ribavirina + inibitore delle proteasi di prima generazione) per il trattamento dei pazienti con epatite cronica da HCV genotipo 1" anno 2012
<http://www.webaisf.org/pubblicazioni/documenti-finali-commissioni.aspx>
13. Legge Regionale 29 giugno 2012, n. 23 - "Norme in materia di programmazione socio sanitaria e approvazione del piano socio-sanitario regionale 2012 – 2016"

