

Regione Umbria

Giunta Regionale

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

N. 97 DEL 11/02/2013

OGGETTO: Procedure operative per la gestione della nuova terapia dell'Epatite cronica C (DAA).

		PRESENZE
Marini Catuscia	Presidente della Giunta	Presente
Casciari Carla	Vice Presidente della Giunta	Presente
Bracco Fabrizio	Componente della Giunta	Presente
Cecchini Fernanda	Componente della Giunta	Assente
Riommi Vincenzo	Componente della Giunta	Assente
Rometti Silvano	Componente della Giunta	Presente
Rossi Gianluca	Componente della Giunta	Assente
Tomassoni Franco	Componente della Giunta	Presente
Vinti Stefano	Componente della Giunta	Presente

Presidente: Catuscia Marini

Segretario Verbalizzante: Catia Bertinelli

Efficace dal . 11 FEB. 2013

Il funzionario:

LA GIUNTA REGIONALE

Visto il documento istruttorio concernente l'argomento in oggetto e la conseguente proposta dell'Assessore Franco Tomassoni

Preso atto:

- a) del parere favorevole di regolarità tecnica e amministrativa reso dal responsabile del procedimento;
- b) del parere favorevole sotto il profilo della legittimità espresso dal Dirigente competente;
- c) della dichiarazione del Dirigente medesimo che l'atto non comporta oneri a carico del Bilancio regionale;
- d) del parere favorevole del Direttore in merito alla coerenza dell'atto proposto con gli indirizzi e gli obiettivi assegnati alla Direzione stessa;

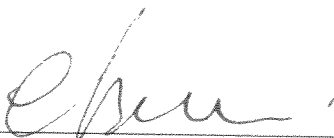
Vista la legge regionale 1 febbraio 2005, n. 2 e la normativa attuativa della stessa;

Visto il Regolamento interno di questa Giunta;

A voti unanimi espressi nei modi di legge,

DELIBERA

- 1) di fare proprio il documento istruttorio e la conseguente proposta dell'Assessore, corredati dei pareri prescritti dal Regolamento interno della Giunta, che si allegano alla presente deliberazione, quale parte integrante e sostanziale, rinviando alle motivazioni in essi contenute;
- 2) di approvare, per le motivazioni indicate nel documento istruttorio, il documento di indirizzo recante: "Procedure operative per la gestione della nuova terapia dell'Epatite cronica C (DAA) nella regione Umbria", allegato alla presente deliberazione quale parte integrante e sostanziale;
- 3) di trasmettere la presente deliberazione ai Direttori Generali delle Aziende Sanitarie regionali, per gli adempimenti di competenza;
- 4) di pubblicare la presente deliberazione nel B.U.R.

IL SEGRETARIO VERBALIZZANTE

IL PRESIDENTE

DOCUMENTO ISTRUTTORIO

Oggetto: Procedure operative per la gestione della nuova terapia dell'Epatite cronica C (DAA).

Premesso che con Determinazioni dell' Agenzia Italiana del Farmaco del 26/11/2012, pubblicate nella G.U. n. 287 del 10/12/2012, è stata autorizzata la prescrizione a carico del SSN di due nuovi farmaci per il trattamento dell'epatite cronica C, Boceprevir e Telaprevir, da parte di internisti, infettivologi e gastroenterologi, afferenti a centri specificatamente individuati dalle Regioni;

Dato atto che nella regione Umbria, in previsione dell'immissione in commercio di tali farmaci, dotati di un alto livello di efficacia ma caratterizzati da un'elevata complessità di gestione, nel mese di giugno 2012 è stata organizzata una giornata di studio, diretta a tutti gli operatori sanitari impegnati nella cura dell'epatite C, con l'obiettivo di aumentare il livello delle conoscenze e garantire un uso appropriato della nuova terapia, sia in termini di un favorevole rapporto beneficio/rischio per i pazienti che di un'adeguata gestione delle risorse economiche;

Dato atto, altresì, che a seguito della giornata di studio, è stato costituito un Gruppo di Lavoro "ad hoc", composto da infettivologi, epatologi, farmacisti ospedalieri, responsabili dei Laboratori, designati da tutte le Aziende Sanitarie della regione, e da funzionari della Direzione Regionale Salute, con l'obiettivo di predisporre un documento di indirizzo che indichi requisiti di idoneità per l'individuazione dei centri prescrittori e definisca un percorso diagnostico-terapeutico uniforme a livello regionale, con particolare attenzione ai seguenti elementi di criticità:

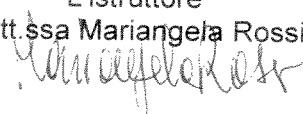
- la corretta individuazione dei pazienti eleggibili al trattamento;
- la necessità di gestire la terapia sulla base dell' andamento della viremia, che deve essere valutabile in tempi molto brevi e con metodiche sensibili, anche al fine di ponderare tempestivamente il costo/beneficio del trattamento nel singolo paziente;
- la necessità di gestire effetti collaterali più frequenti e gravi di quelli già rilevanti dell'attuale standard di cura.

Acquisito il documento di indirizzo redatto dal suddetto Gruppo di Lavoro, che si allega alla presente deliberazione quale parte integrante e sostanziale;

Tutto ciò premesso e considerato, si propone alla Giunta Regionale il seguente dispositivo di deliberazione:

1. di approvare, per le motivazioni indicate nel documento istruttorio, il documento di indirizzo recante: "Procedure operative per la gestione della nuova terapia dell'Epatite cronica C (DAA) nella regione Umbria", allegato alla presente deliberazione quale parte integrante e sostanziale;
2. di trasmettere la presente deliberazione ai Direttori Generali delle Aziende Sanitarie regionali, per gli adempimenti di competenza;
3. di pubblicare la presente deliberazione nel B.U.R. . . .

Perugia, li 07/02/2013

L'istruttore
Dott.ssa Mariangela Rossi




PARERE DI REGOLARITÀ TECNICA E AMMINISTRATIVA

Ai sensi del vigente Regolamento interno della Giunta: si esprime parere favorevole in ordine alla regolarità tecnica e amministrativa del procedimento e si trasmette al Dirigente per le determinazioni di competenza.

Perugia, li 07/02/2013

Il responsabile del procedimento

Dott.ssa Mariangela Rossi



PARERE DI LEGITTIMITÀ

Ai sensi del vigente Regolamento interno della Giunta;

Visto il documento istruttorio;

Atteso che sull'atto è stato espresso:

- il parere favorevole in ordine alla regolarità tecnica e amministrativa reso dal responsabile del procedimento;

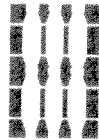
Si esprime parere favorevole in merito alla legittimità dell'atto e si dichiara che l'atto non comporta oneri a carico del Bilancio regionale;

Perugia li 07/02/2013

Il dirigente di Servizio

Dott. Marcello Catanelli





Regione Umbria

Giunta Regionale

DIREZIONE REGIONALE SALUTE, COESIONE SOCIALE E SOCIETA' DELLA
CONOSCENZA

OGGETTO: Procedure operative per la gestione della nuova terapia dell'Epatite cronica C (DAA).

PARERE DEL DIRETTORE

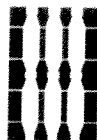
Il Direttore, ai sensi e per gli effetti degli artt. 6, l.r. n. 2/2005 e 13 del Regolamento approvato con Deliberazione di G.R., 25 gennaio 2006, n. 108:

- riscontrati i prescritti pareri del vigente Regolamento interno della Giunta,
- verificata la coerenza dell'atto proposto con gli indirizzi e gli obiettivi assegnati alla Direzione,

esprime parere favorevole alla sua approvazione.

Perugia, lì 07/02/2013

IL DIRETTORE
EMILIO DUCA



Regione Umbria

Giunta Regionale

Assessorato regionale "Tutela della salute. Programmazione ed organizzazione sanitaria ivi compresa la gestione e valorizzazione del patrimonio sanitario. Sicurezza dei luoghi di lavoro. Sicurezza alimentare."

OGGETTO: Procedure operative per la gestione della nuova terapia dell'Epatite cronica C (DAA).

PROPOSTA ASSESSORE

L'Assessore ai sensi del vigente Regolamento della Giunta regionale,

propone

alla Giunta regionale l'adozione del presente atto

Perugia, li 07/02/2013

Assessore Franco Tomassoni



PROCEDURE OPERATIVE PER LA GESTIONE DELLA NUOVA TERAPIA DELL'EPATITE CRONICA C (DAA) NELLA REGIONE UMBRIA

1. Premessa

L'aumento progressivo della spesa sanitaria come conseguenza di una crescente domanda di salute, associata alla disponibilità di nuove tecnologie diagnostiche e terapeutiche a costi sempre più elevati, impone la definizione di rigorosi percorsi diagnostico-terapeutici basati sulle migliori evidenze disponibili.

In questo contesto si collocano i nuovi farmaci per il trattamento del virus dell'epatite C, che negli ultimi mesi hanno animato molteplici dibattiti e convegni, sia a livello nazionale che regionale, organizzati al fine di aumentare il livello delle conoscenze e garantire un uso appropriato della nuova terapia, sia in termini di un favorevole rapporto beneficio/rischio per il paziente che di un'adeguata gestione delle risorse economiche.

L'attuale standard terapeutico dell'epatite C è costituito dalla combinazione interferone alfa peghilato (**Peg-IFN**) con ribavirina (**RBV**) che, nonostante i buoni risultati nell'infezione da HCV di genotipo 2 e 3 (eliminazione del virus nel 70-80% dei casi), determina una risposta insoddisfacente nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 (circa 40-50%) (*Fried MW – N Engl J Med. 2002; Ghany MG – Hepatology 2009*). I nuovi farmaci che inibiscono funzioni specifiche del virus (**Direct-Acting Antiviral agents - DAA**), sono appunto indicati nel genotipo 1 e portano la risposta al 66-75% (*Kenneth E. Sherman – N. Engl. J. Med. 2011; Ira M. Jacobson – N. Engl. J. Med. 2011; Fred Poordad – N. Engl. J. Med. 2011*). I DAA attualmente autorizzati sono telaprevir e boceprevir e sono indicati in associazione a Peg-IFN e RBV (triplice terapia); il loro costo si somma pertanto a quello della terapia standard.

In Umbria, a seguito di un seminario regionale specificamente dedicato ai DAA, tenutosi nel giugno scorso, è stato costituito un Gruppo di Lavoro "ad hoc", composto da infettivologi, epatologi, farmacisti ospedalieri, responsabili dei Laboratori di tutte le Aziende Sanitarie della regione e da funzionari della Direzione Regionale Salute, con l'obiettivo di predisporre un documento che indichi requisiti di idoneità per l'individuazione dei centri prescrittori e definisca un percorso diagnostico-terapeutico uniforme a livello regionale, con particolare attenzione ai seguenti elementi di criticità:

- la corretta individuazione dei pazienti eleggibili al trattamento;
- la necessità di gestire la terapia sulla base dell'andamento della viremia, che deve essere valutabile in tempi molto brevi e con metodiche sensibili, anche al fine di ponderare tempestivamente il costo/beneficio del trattamento nel singolo paziente;
- la necessità di gestire effetti collaterali più frequenti e gravi di quelli già rilevanti dell'attuale standard di cura.

Questo documento è diretto a tutti i medici prescrittori dei nuovi farmaci DAA e a tutti gli altri operatori sanitari impegnati nella gestione del trattamento dei pazienti con epatite cronica C.

2. Prescrizione della triplice-terapia (Peg-IFN + Ribavirina + DAA) in Umbria: i centri prescrittori.

In considerazione della complessità del trattamento con i nuovi farmaci DAA, per garantire appropriatezza terapeutica e, al contempo, una stretta sorveglianza del paziente in trattamento, è necessario che la gestione della triplice terapia nei pazienti con epatite cronica da HCV genotipo 1 venga affidata a centri specializzati di comprovata esperienza nell'utilizzo della duplice terapia con Peg-IFN + RBV.

Il centro specialistico prescrittore, che pone l'indicazione alla triplice terapia diventa responsabile della conduzione e del controllo di tale trattamento; provvede all'educazione ed al monitoraggio continuo del paziente ed assicura la reperibilità (minimo h12 in reperibilità telefonica) per le emergenze, in stretta integrazione con il Medico di Medicina Generale del paziente, al quale dovrà essere assicurata adeguata comunicazione ed informazione, anche in relazione alle possibili interazioni farmacologiche con eventuali terapie concomitanti.

Considerata la possibile insorgenza di gravi effetti collaterali, è fondamentale che il centro prescrittore abbia la disponibilità e la collaborazione di una équipe multidisciplinare e che disponga di un reparto di riferimento per far fronte ad eventuali emergenze. Ogni centro prescrittore dovrà pertanto dotarsi di procedure interne per assicurare la disponibilità e la collaborazione della suddetta équipe.

Il centro prescrittore deve disporre di un laboratorio specializzato per la selezione dei pazienti ed il monitoraggio della viremia.

Dati recenti hanno dimostrato che la presenza di un polimorfismo favorevole del gene dell' IL28B (*Ge D – Nature 2009; Thompson AJ – Gastroenterology 2010*), e/o il raggiungimento di risposta virologica rapida (**RVR**) (*Fried MW – J Hepatol. 2011*) identifica i pazienti con maggiore probabilità di raggiungere una risposta virologica sostenuta (**SVR**); è quindi necessario che i centri possano avvalersi di metodiche di diagnostica molecolare, attualmente effettuate dal laboratorio dell' Azienda Ospedaliera di Perugia ma effettuabili anche presso i laboratori dell' Azienda Ospedaliera di Terni e dei PP.OO. di Città di Castello e di Spoleto.

Sarà pertanto fondamentale garantire la piena collaborazione della Rete dei Laboratori dell'Umbria per assicurare la gestione "interaziendale" del percorso diagnostico-terapeutico, non escludendo la valutazione da parte dei laboratori stessi di opportunità migliorative in corso d'opera anche in relazione al numero dei pazienti da testare.

E' inoltre indispensabile che i centri laboratoristici designati all'esecuzione del test HCV RNA quantitativo utilizzino metodologie di analisi standardizzate e aderenti alle linee guida scientifiche nazionali e internazionali (*AASLD, 2011; EASL, 2011; AISF 2010, AISF 2012*) e che, soprattutto, utilizzino sistemi di qualità e di controllo interlaboratoristico (con centri di riferimento nazionali) e consentano la possibilità di determinare un valore di viremia inferiore alle 25 IU/ml (come da studi registrativi dei DAA disponibili in commercio) o comunque più basso in funzione alle tecnologie di diagnostica molecolare disponibili.

Per ottimizzare l'attività dei laboratori l'avvio di tutte le terapie deve avvenire in un giorno stabilito della settimana.

Per ulteriori dettagli, si veda il paragrafo 6.

I Centri prescrittori rispondenti ai requisiti sopra indicati sono i seguenti:

AUSL Umbria n. 1

- Ambulatorio di Malattie Infettive – Ospedale di Città di Castello
- U.O.S di Gastroenterologia ed Epatologia – Poliambulatorio Europa - Distretto del Perugino (in collaborazione con la S.C. di Gastroenterologia ed Epatologia dell’Azienda Ospedaliera di Perugia)

AUSL Umbria n. 2

- Ambulatorio di Epatologia e Gastroenterologia - Ospedale di Foligno

Azienda Ospedaliera di Perugia

- S.C. Gastroenterologia ed Epatologia
- S.C. Malattie Infettive (S.S. di “Epatologia Infettiva”)

Azienda Ospedaliera di Terni

- S.C. Gastroenterologia ed Epatologia
- S.S. D. Day Hospital Malattie Infettive

L'attività dei centri prescrittori sarà sottoposta a monitoraggio, come specificato al successivo paragrafo 8, per assicurare una corretta ed uniforme applicazione del percorso diagnostico-terapeutico individuato con il presente documento.

3. La selezione dei pazienti da sottoporre a terapia.

Come già detto, la terapia con boceprevir e telaprevir è indicata in pazienti con infezione da HCV genotipo 1, in associazione con Peg-IFN e RBV.

Prima di iniziare il trattamento antivirale è necessaria la stadiazione della malattia, tenendo conto che non possono essere trattati pazienti con cirrosi epatica scompensata.

Per stabilire la strategia terapeutica, è necessario conoscere anche il tipo di risposta virologica ad eventuali precedenti terapie, rispetto alle quali possono essere individuate le seguenti tipologie di pazienti:

- Naïve;
- Null responder alla duplice terapia con Peg-IFN e RBV;
- Relapser alla duplice terapia con Peg-IFN e RBV;
- Partial responder alla duplice terapia con Peg-IFN e RBV;
- Pazienti per i quali non esistono dati sufficienti per classificarli nelle categorie sopra citate.

Si riporta di seguito la tabella con la definizione di risposta alla terapia con Peg-Ifn + RBV (EASL 2011)

A

Abbreviazione	Denominazione	Definizione	
SVR	<i>Sustained viral response</i>	HCV-RNA non determinabile 24 settimane dopo la fine della terapia.	
RVR	<i>Rapid virological response</i>	HCV-RNA non determinabile con un analizzatore sensibile alla 4° settimana di trattamento, mantenuto fino al termine del trattamento	
EVR	<i>Early virological response</i>	HCV-RNA rilevabile alla 4° settimana ma non rilevabile alla 12° settimana, mantenuta fino alla fine del trattamento	
DVR	<i>Delayed virological response</i>	Decremento $>2 \log_{10}$ del livello di HCV-RNA rispetto al basale, ma comunque determinabile, alla 12° settimana; HCV-RNA non determinabile alla 24° settimana, mantenuta fino al termine del trattamento	
Non-responder	NR	<i>Null response</i>	Decremento $\leq 2 \log_{10}$ di HCV-RNA alla 12° settimana rispetto al basale
	PR	<i>Partial nonresponse</i>	Decremento $>2 \log_{10}$ del livello di HCV-RNA rispetto al basale alla 12° settimana, ma con livello di HCV-RNA rilevabile alla 12° e alla 24° settimana
	REL	<i>Relapser</i>	HCV-RNA nuovamente rilevabile dopo la fine di un trattamento durante il quale si è avuta una risposta virologica
	BT	<i>Breakthrough</i>	Ricomparsa di HCV-RNA in qualsiasi momento durante il trattamento, dopo una risposta virologica

Stadiazione della malattia

La fibrosi è uno dei principali fattori predittivi di risposta terapeutica; è dunque importante stabilirne lo stadio, per definire la strategia terapeutica più appropriata.

I metodi disponibili per determinare lo stadio di fibrosi epatica sono la biopsia epatica, che viene considerata come "gold standard" o altri metodi non invasivi quali il Fibroscan®.

Per la determinazione della fibrosi, secondo quanto indicato nelle schede di monitoraggio del Registro AIFA, è possibile eseguire la biopsia epatica e/o il Fibroscan®.

Gli stadi di fibrosi, in base alla classificazione METAVIR e Ishak, sono riportati nella seguente tabella:

	METAVIR	Ishak
Non o minima fibrosi	F0-F1	0-2
Fibrosi portale	F2	3
Fibrosi "a ponte"	F3	3,0 - 4,0
Cirrosi	F4	> 5

Per ciò che riguarda il Fibroscan[®], il cut-off tra F0-F2 e F3-F4 è di 8,7 kPa (per valori $\geq 8,7$ kPa il paziente viene classificato come F3-F4).

Tra il valore del Fibroscan[®] e quello istologico prevale il valore più alto. Ovviamente è sufficiente una delle due metodiche.

Fattori predittivi di risposta

I fattori predittivi noti di risposta alla duplice terapia con Peg-IFN e RBV sono i seguenti:

a) Fattori legati al paziente : età, sesso, razza, peso corporeo e resistenza insulinica, fegato steatosico, uso di alcool e farmaci, presenza di fibrosi/cirrosi, coinfezione HIV/HBV, genotipo IL-28B.

Secondo quanto espresso dalle raccomandazioni AISF (Associazione Italia Studio Fegato) 2012, il ruolo attualmente definito dei genotipi dell'IL28B (sequenza nucleotidica adiacente al gene che sintetizza IL 28 B o interferon lambda - gli alleli sono : CC , CT e TT) sono i seguenti:

- orientano l'opzione terapeutica nel genotipo 1 naïve con fibrosi lieve: l'allele CC ha una maggiore probabilità di SVR;
- condizionano la durata del trattamento con Peg IFN+RBV: l'allele CC ha una maggiore possibilità di RVR quindi di SVR (durata più breve della terapia);
- condizionano l'opzione verso la triplice terapia antivirale nel paziente naïve con o senza fibrosi severa: gli alleli non CC vanno trattati con triplice terapia in quanto la duplice ha scarsa possibilità di SVR.

E' opportuno precisare che nel Registro AIFA di monitoraggio della triplice terapia la valutazione del polimorfismo genetico dell' IL28B è un dato facoltativo.

b) Fattori legati al virus: genotipo, livelli basali dell'HCV-RNA.

I fattori predittivi di risposta virologica sostenuta (SVR) alla duplice terapia (Peg-IFN + RBV), nei pazienti naïve sono i seguenti :

- età < 40 anni
- carica virale < 600.000 UI/ml
- assenza di fibrosi severa
- assenza di insulino - resistenza
- IL 28B omozigosi genotipo CC (30% degli HCV genotipo 1) (la RVR avviene nel 30% dei pazienti con Genotipo 1, a prescindere dagli alleli dell' IL28B)
- RVR è predittiva di SVR in oltre il 90% dei casi a prescindere da genotipo IL28B.

Per la selezione dei pazienti già trattati con Peg- IFN + RBV da sottoporre a triplice terapia antivirale, bisogna considerare altri fattori predittivi di risposta:

- Il profilo di risposta al precedente trattamento con Peg-Ifn + RBV: i relapsers e i partial responders presentano percentuali di SVR superiori rispetto ai null responders
- Lo stadio della fibrosi (ha minore influenza nei relapsers; ne ha di più nei partial e null-responders)

- Il sottotipo del Genotipo 1 : il genotipo 1b risponde meglio dell'1a

Secondo quanto indicato nelle schede di monitoraggio del Registro AIFA, i pazienti con genotipo 1 vanno selezionati per il trattamento secondo le seguenti modalità:

Eleggibilità alla triplice - Telaprevir

- Tutti gli F3-F4 (naïve, relapser, partial, null e non noto)
- F0-F2 naïve: test di sensibilità all' IFN (4 settimane di Peg-lfn + RBV) se RVR prosegue duplice terapia, se non RVR inizia triplice terapia
- F0-F2 relapser/partial responder: triplice terapia
- F0-F2 null e non noto: test sensibilità
 - se riduzione HCV RNA $> 1 \log_{10}$: triplice
 - se riduzione HCV RNA $< 1 \log_{10}$: attendere

Eleggibilità alla triplice - Boceprevir

- Tutti gli F3-F4 (naïve, relapser, partial, null e non noto): lead in seguita da triplice terapia
- F0-F2 naïve
 - test di sensibilità: se RVR + : prosegue duplice tp
 - se RVR non ottenuta: triplice tp
- F0-F2 relapser/partial responder: lead in seguita da triplice terapia
- F0-F2 null e non noto: test sensibilità
 - se riduzione HCV RNA $\geq 1 \log_{10}$: triplice
 - se riduzione HCV RNA $< 1 \log_{10}$: attendere

Pur essendo un'opzione facoltativa per il Registro di Monitoraggio AIFA, si ritiene opportuno eseguire la valutazione del polimorfismo genetico dell' IL28B nei pazienti naïve sia F0-F2 che F3-F4.

- Nei pazienti con fibrosi F3-F4, nel caso si rilevi la presenza di un allele favorevole (CC) si può intraprendere *ab initio* un trattamento con duplice terapia, essendo la probabilità di risposta più elevata ed essendo possibile, in ogni caso, aggiungere il DAA nel caso non si ottenga RVR. In caso di genotipo sfavorevole (TT o CT) si può optare direttamente per la triplice terapia.
- Nei pazienti con fibrosi F0-F2, in presenza di un genotipo CC dell'IL28B, qualora si opti per il trattamento (vedi successivamente), si può utilizzare la duplice terapia in quanto le probabilità di risposta sono alte (>80%). In caso di genotipo IL28B sfavorevole, ciò rappresenta una motivazione in più per procrastinare il trattamento se il paziente è a basso rischio di progressione in cirrosi, in caso contrario si può optare per la triplice terapia.

La valutazione dell'HCV RNA quantitativo alla quarta settimana di trattamento è un fattore predittivo importante in tutte le tipologie di pazienti, sia naïve che experienced.

Nei pazienti naïve il rilievo di una RVR, cioè un HCV RNA non determinabile alla quarta settimana, consente di proseguire la terapia con la duplice ottenendo alte percentuali di SVR, analoghe a quelle ottenibile con la triplice terapia.

Nei pazienti naïve od experienced, il rilievo di un il calo superiore o inferiore ad 1 log₁₀ implica percentuali di SVR molto differenti, permettendo così di optare o meno per la triplice terapia.

E' opportuno precisare che nei pazienti experienced (relapsers e partial responders) Telaprevir dà quote significative di SVR indipendentemente dalla risposta al test di sensibilità (cfr. studio Realize, *N. Engl. J. Med.* - giugno 2011)

Prima di avviare un paziente al trattamento sia con duplice che con triplice terapia, è opportuno considerare alcune linee di indirizzo per l'appropriatezza della selezione al trattamento, stilate dalle più importanti società scientifiche internazionali di epatologia e pubblicate nella letteratura specialistica (*Position paper AISF 2012; "Protease inhibitor-based triple therapy in chronic hepatitis C: guidelines by the French Association for the Study of the Liver" Liver International 2012; AASLD practical guidelines 2009: Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update*).

E' opportuno porre particolare attenzione a quelle situazioni in cui i pazienti con epatite cronica C-genotipo 1B, possono non essere sottoposti a trattamento immediato ed essere eventualmente trattati in un secondo tempo, dopo opportuno follow-up, dando la precedenza ai casi più urgenti e gravi.

In generale, è bene ricordare che devono essere trattati solo i pazienti a rischio di progressione cirrotica. I pazienti con fibrosi F0 – F2 hanno un basso rischio in questo senso; la presenza di fibrosi "a ponte" all'esame istologico è un importante fattore predittivo di evoluzione cirrotica e quindi un'indicazione al trattamento.

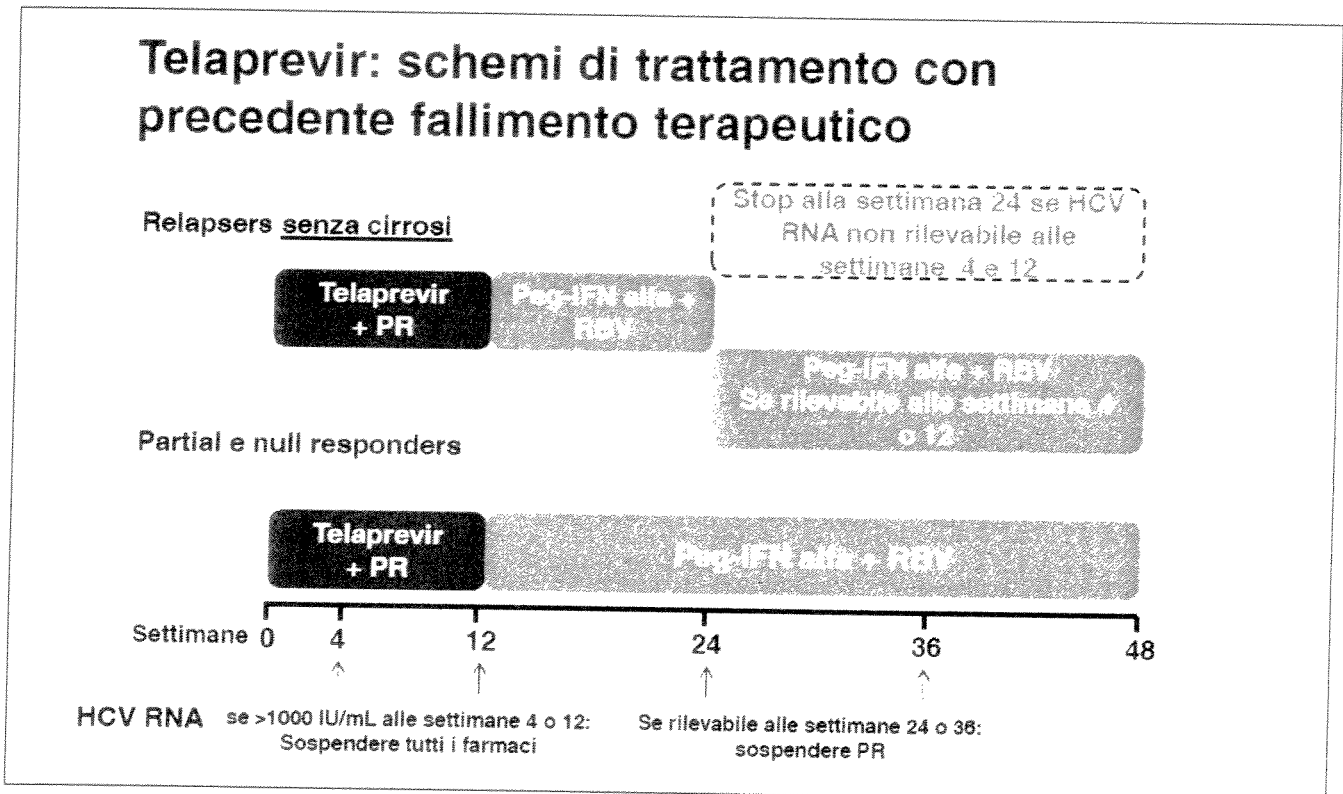
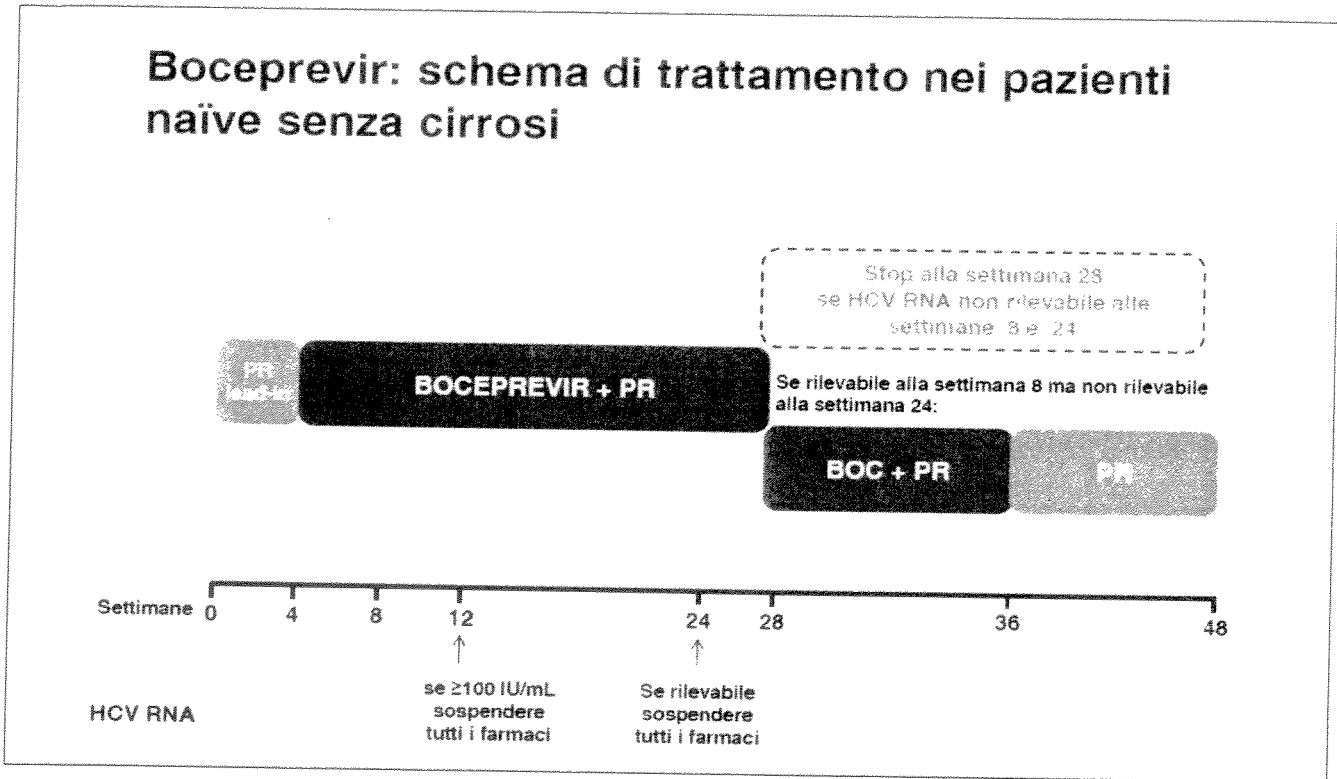
L'indicazione all'uso della triplice o duplice terapia nei pazienti naïve con epatite cronica C genotipo 1, in particolare nei casi con fibrosi F0-F2, va valutata individualmente, caso per caso, tenendo conto:

- della durata della malattia (una durata lunga della malattia con un quadro clinico stabile presuppone una situazione clinica non progressiva in cirrosi consentendo di procrastinare la terapia)
- dei fattori di progressione (età, sesso, sindrome metabolica, attività necro-infiammatoria)
- dei fattori che influenzano la RVR e la SVR (carica virale, età <40 anni, assenza di fibrosi severa, assenza di insulino-resistenza e BMI < 25)
- del quadro clinico, ematobiochimico ed ecografico (segni di progressività della malattia epatica)
- della motivazione del paziente
- dei sintomi e degli effetti collaterali della terapia
- del genotipo dell'IL-28B.

Handwritten signature

4. Schemi di trattamento e stopping rules.

Gli schemi di trattamento di seguito riportati sono stati estrapolati dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (Scheda Tecnica) di boceprevir e telaprevir.



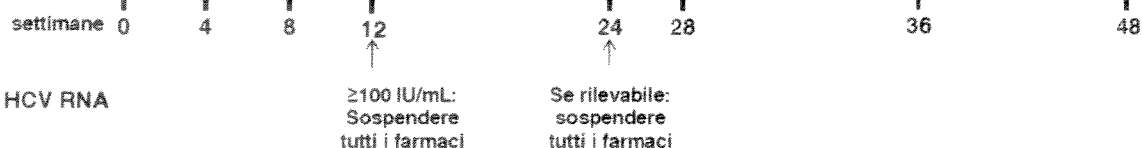
el

Boceprevir: schemi di trattamento con precedente fallimento terapeutico

Partial responders e relapsers senza cirrosi



Null responders



Schemi di trattamento nei pazienti cirrotici



>1000 IU/mL:
Sospendere tutti i
farmaci

>1000 IU/mL:
Sospendere tutti i
farmaci

Rilevabile:
Sospendere PR

Rilevabile:
Sospendere PR



≥100 IU/mL:
Sospendere tutti i farmaci

Se rilevabile:
sospendere tutti i farmaci



el

Si riporta, inoltre, di seguito il riepilogo delle regole per la corretta gestione della terapia (stopping rules).

E' opportuno precisare che per quanto riguarda telaprevir, le stopping rules sono riferite alle settimane successive al test di sensibilità e quindi corrispondono alle settimane di triplice terapia.

Time Point	Criteri	Stopping Rules
Telaprevir (TPV)		
Settimane 4 or 12	HCV RNA > 1000 IU/mL	Sospendere tutti i farmaci
Settimana 24	HCV RNA rilevabile	Sospendere pegIFN/RBV
A qualunque settimana	Se pegIFN/RBV sospesi per qualunque motivo	Sospendere anche TPV
Boceprevir (BOC)		
Settimana 12	HCV RNA \geq 100 IU/mL	Sospendere tutti i farmaci
Settimana 24	HCV RNA rilevabile	Sospendere tutti i farmaci
A qualunque settimana	Se pegIFN/RBV sospesi per qualunque motivo	Sospendera anche BOC

5. Nuova terminologia

Sulla base degli studi registrativi di boceprevir e telaprevir e degli schemi di trattamento che ne derivano, è stata coniata una nuova terminologia di risposta al trattamento, di seguito riportata.

TPV	Extended RVR (e-RVR)	HCV RNA non rilevabile dalla settimana 4 alla 12 durante terapia con TPV
BOC	RVR	HCV RNA non rilevabile alla settimana 4 dopo il Lead-in (LI)
	Responsive	Riduzione HCV RNA \geq $1\log_{10}$ dopo LI
	Poorly responsive	Riduzione HCV RNA $<$ $1\log_{10}$ dopo LI
	Early responsive	HCV RNA non rilevabile alla settimana 8 dopo aggiunta di BOC
	Late responsive	HCV RNA rilevabile alla settimana 8 dopo aggiunta di BOC

6. Interazioni tra centri prescrittori e laboratori

Il paziente in trattamento con triplice terapia deve essere sottoposto ad un monitoraggio biomorale, virologico e clinico molto più stringente rispetto al paziente trattato con duplice terapia, generalmente seguito con controlli mensili.

La frequenza del monitoraggio è infatti fondamentale al fine di:

- verificare l'efficacia della terapia e garantire l'applicazione delle "stopping rules" nei pazienti che non mostrano una risposta virologica, al fine di evitare l'insorgenza di mutanti virali resistenti;
- garantire una buona aderenza alla terapia, presupposto indispensabile per il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico;
- intervenire precocemente nella gestione del rischio clinico attraverso la diagnosi ed il trattamento tempestivo delle reazioni avverse, al fine di ridurre l'insorgenza di complicanze clinicamente significative ed evitare l'anticipata sospensione del trattamento.

Come anticipato al paragrafo 2, i laboratori in possesso dei requisiti necessari per assicurare la corretta gestione del paziente sia nella fase di arruolamento che di monitoraggio, sono i seguenti:

- **Laboratorio di Diagnostica Molecolare delle Epatiti Dell'Azienda Ospedaliera di Perugia;**
- **Laboratorio del Servizio Immunoematologia e Trasfusionale settore Biologia Molecolare dell'Ospedale Santa Maria di Terni;**
- **Laboratorio del Servizio Trasfusionale dell'Ospedale di Città di Castello,**
- **Laboratorio Analisi Chimico-cliniche e Microbiologiche dell'ospedale di Spoleto.**

Per le modalità operative di coordinamento tra centri prescrittori e laboratori e per le specifiche tecniche delle metodiche utilizzate dai laboratori, si rimanda all'allegato 1.

7. Modalità di prescrizione e dispensazione.

Come indicato nelle Determinazioni AIFA del 26/11/2012 (G.U. n. 287 del 10/12/2012) Boceprevir e Telaprevir sono soggetti a prescrizione specialistica (ricetta non ripetibile limitativa - RNRL) da parte di internisti, infettivologi e gastroenterologi, afferenti ai centri individuati al paragrafo 2, che provvederanno a redigere la prescrizione direttamente, fermo restando l'obbligo di informare e documentare il Medico di Medicina Generale del paziente.

Ai fini della prescrizione a carico del SSN, i centri prescrittori dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento del Registro AIFA, che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, secondo le indicazioni pubblicate sul portale della stessa AIFA.

Tali medicinali sono classificati, ai fini della rimborsabilità, in classe A- PHT (Prontuario della Distribuzione Diretta), come peraltro Peg-IFN e ribavirina con cui sono prescritti in associazione. In questa prima fase, anche al fine di ottimizzare la gestione degli acquisti, tali farmaci verranno dispensati esclusivamente dai Servizi Farmaceutici delle AUSL di residenza degli assistiti anziché attraverso le farmacie convenzionate in modalità DPC (Distribuzione Per Conto).

8. Monitoraggio dell'attività dei centri

Il Gruppo di Lavoro che ha curato la stesura di questo documento si riunirà con cadenza almeno trimestrale, con il coordinamento della Direzione Regionale Salute, al fine di:

- verificare i risultati ottenuti sui pazienti trattati da ogni centro prescrittore, con particolare riferimento a:
 - numero totale e tipologia dei pazienti trattati;
 - verifica dei risultati ottenuti con duplice e triplice terapia;
 - numero di pazienti che interrompono anticipatamente il trattamento e descrizione delle cause;
 - numero di pazienti con severe reazioni avverse ai farmaci.
- condividere le esperienze dei vari centri, anche al fine di uniformare procedure interne, modulistica o altra documentazione.

Per HCV-RNA i Laboratori eseguono metodiche molecolari, che prevedono un impiego di oltre 5 ore per un affidabile processo analitico.

I test eseguiti dai laboratori sono:

- IL28B , che permette il rilevamento del polimorfismo rs12979860 nel gene umano IL28B e il differenziamento dei genotipi omozigote (C/C wild-type)eterozigote (C/T het) omozigote mutato (T/T mt)
- HCV RNA quantitativo in real time PCR con parametri conformi alle nuove terapie DAA
- Genotipizzazione del virus HCV con identificazione dei genotipi 1-6 e dei sottotipi a e b del genotipo 1.

I Laboratori di Perugia ,Terni, Spoleto, Citta' di Castello utilizzano per campioni in plasma EDTA, test con sensibilita' di 15 UI/mL.

MODALITA' OPERATIVE

Per poter fornire un referto entro le 72 ore successive il campione deve pervenire presso il laboratorio, nelle ore e nei giorni stabiliti e concordati insieme al centro prescrittore.

Sono necessarie condizioni di stoccaggio adeguate secondo le linee guida della Società Italiana di Virologia:

- l'intervallo di tempo tra prelievo e consegna al laboratorio di riferimento deve essere inferiore ad un' ora e 30 minuti;
- il campione deve essere prelevato e conservato in 2 provette da 7ml con EDTA;
- sul campione devono essere specificati nome, cognome, data e ora del prelievo.
- all'accettazione del campione deve essere registrata la data, l'ora di consegna, la firma di chi consegna e di chi riceve.

Tali condizioni sono indispensabili per evitare la degradazione dell'RNA (acido nucleico dell'HCV) e perdite importanti di viremia (soprattutto in campioni borderline) con conseguenza di falsi risultati "Non reattivi- non rilevabili".

Referenze bibliografiche

"LINEE GUIDA PER IL CONTROLLO DI QUALITA' E LA STANDARDIZZAZIONE IN VIROLOGIA", Comitato di studio Società Italiana di Virologia, Bozza rev. N.2 Data emissione 13/12/2011

"AASLD PRACTICE GUIDELINE" (Ghany MG, Nelson DR., Strader DB., Thomas DL., Seeff LB.), Hepatology, Vol. 54, No 4, 2011, 1433-1444

"EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection" (European Association for the Study of the Liver). Journal of Hepatology, Vol. XXX

"Practice guidelines for the treatment of hepatitis C: Recommendations from an AISF/SIMIT/SIMAST Expert Opinion Meeting", Digestive and Liver Disease 42 (2010) 81-91

"Diagnostica molecolare nell'infezione da virus dell'epatite C: Applicazioni nella pratica clinica", AISF_

21 FEB 2013
conforme
FUNZIONARIO