



seduta del 17/04/2013
delibera 550

pag. 1

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ADUNANZA N. 173 LEGISLATURA N. IX

DE/VP/ARS Oggetto: Determinazioni AIFA 26.11.2012 - Linee di indirizzo e
 0 NC individuazione centri per la gestione della nuova
 Prot. Segr. 624 terapia dell'Epatite cronica C (DAA) nella Regione
 Marche

Mercoledì 17 aprile 2013, nella sede della Regione Marche, ad Ancona, in Via Gentile da Fabriano, si è riunita la Giunta regionale, regolarmente convocata.

Sono presenti:

- | | |
|----------------------|----------------|
| - GIAN MARIO SPACCA | Presidente |
| - ALMERINO MEZZOLANI | Vicepresidente |
| - ANTONIO CANZIAN | Assessore |
| - SANDRO DONATI | Assessore |
| - PAOLO EUSEBI | Assessore |
| - SARA GIANNINI | Assessore |
| - PIETRO MARCOLINI | Assessore |
| - LUCA MARCONI | Assessore |
| - LUIGI VIVENTI | Assessore |

E' assente:

- | | |
|------------------|-----------|
| - MARCO LUCHETTI | Assessore |
|------------------|-----------|

Constatato il numero legale per la validità dell'adunanza, assume la Presidenza il Presidente della Giunta regionale, Gian Mario Spacca. Assiste alla seduta il Segretario della Giunta regionale, Elisa Moroni. Riferisce in qualità di relatore il Vicepresidente Almerino Mezzolani. La deliberazione in oggetto è approvata all'unanimità dei presenti.

NOTE DELLA SEGRETERIA DELLA GIUNTA

Inviata per gli adempimenti di competenza

- alla struttura organizzativa: _____
- alla P.O. di spesa: _____
- al Presidente del Consiglio regionale
- alla redazione del Bollettino ufficiale

II _____

L'INCARICATO

Proposta o richiesta di parere trasmessa al Presidente del Consiglio regionale il _____
 prot. n. _____

L'INCARICATO



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera
550

ADUNANZA N. _____ LEGISLATURA N. _____

OGGETTO: Determinazioni AIFA 26.11.2012 - Linee di indirizzo e individuazione centri per la gestione della nuova terapia dell'Epatite cronica C (DAA) nella Regione Marche.

LA GIUNTA REGIONALE

VISTO il documento istruttorio riportato in calce alla presente deliberazione predisposto dall'Agenzia Sanitaria Regionale dal quale si rileva la necessità di adottare il presente atto;

RITENUTO, per i motivi riportati nel predetto documento istruttorio e che vengono condivisi, di deliberare in merito;

VISTA la proposta del Direttore dell'Agenzia Sanitaria Regionale che contiene il parere favorevole di cui all'art. 16, comma 1, lettera d) della legge regionale 15 ottobre 2001, n. 20, sotto il profilo della legittimità e della regolarità tecnica e l'attestazione dello stesso che dalla presente deliberazione non deriva né può derivare alcun impegno di spesa a carico della Regione;

VISTO l'articolo 28 dello Statuto della Regione;

Con la votazione, resa in forma palese, riportata a pagina 1

DELIBERA

- di approvare il documento recante "Linee di indirizzo per la prescrizione della terapia triplice (Peg-IFN + ribavirina+ inibitore della proteasi di prima generazione) e definizione dei criteri per l'individuazione dei centri prescrittori" per la gestione della nuova terapia dell'Epatite cronica C (DAA), di cui all'allegato A che fa parte integrante e sostanziale del presente atto;
- di individuare, per la Regione Marche, i centri prescrittori elencati nell'allegato B che fa parte integrante e sostanziale del presente atto;
- i costi derivanti del presente atto sono a carico, per competenza, dei bilanci degli Enti del SSR.

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA

Elisa Moroni

IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA

Gian Mario Spacca



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera
550

ADUNANZA N. _____ LEGISLATURA N. _____

DOCUMENTO ISTRUTTORIO

Normativa e atti di riferimento:

- Determinazioni AIFA del 26.11.2012

Motivazioni ed esito dell'istruttoria

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), con determinazioni del 26.11.2012, pubblicate nella G.U. n. 287 del 10.12.2012, ha autorizzato la prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale di due nuovi farmaci per il trattamento dell'Epatite cronica C, Boceprevir e Telaprevir, da parte di medici internisti, infettivologi e gastroenterologi appartenenti a centri specificatamente individuati dalle Regioni.

Facendo seguito alle determinazioni assunte, l'AIFA con nota del 04.12.2012, al fine di snellire le procedure di accreditamento dei medici prescrittori e di evitare ritardi nell'avvio delle prescrizioni stesse, ha invitato gli Assessorati delle Regioni a comunicare, in tempi brevi, l'elenco dei centri autorizzati.

E' stato quindi costituito presso la Regione Marche un gruppo di lavoro ad hoc, composto da medici infettivologi e gastroenterologi indicati dagli Enti del Servizio Sanitario Regionale e da due dirigenti della Regione, di cui un farmacista dell'ARS, con l'obiettivo di predisporre un documento di indirizzo che indichi i 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:

- corretta individuazione dei pazienti eleggibili al trattamento;
- 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 rapporto costo/beneficio del trattamento nel singolo paziente;
- necessità di gestire gli effetti collaterali più frequenti e gravi di quelli già rilevanti dell'attuale standard di cura.

Inoltre, si propongono i criteri di minima, stabiliti dal gruppo di lavoro, per la definizione dei centri, come da allegato "A" di seguito indicati:

- Unità Operative Semplici o Complesse di Malattie Infettive e Gastroenterologia;
- Reperibilità H12 (dalle 8.00 alle 20.00) per urgenze ed emergenze;
- Consolidata esperienza di terapia con PEG-IFN e Ribavirina (media di almeno 30 pazienti/anno/per centro negli ultimi 3 anni);
- test per HCV-RNA con metodica ad elevata sensibilità (Real time PCR con soglia di quantificazione bassa [limit of quantification, LOQ: ≤ 25 UI/ml] e una soglia di rilevazione ancora minore [limit of detection, LOD: ≤ 15 UI/ml]), con disponibilità del risultato entro 3 giorni lavorativi, per verificare l'efficacia del trattamento, applicare le "stopping rules" ed evitare la selezione di mutanti virali resistenti ai farmaci;
- Disponibilità del test per la determinazione del pattern di espressione genetica dell'interleuchina 28b (IL28B);
- Disponibilità di FIBROSCAN o BIOPSIA EPATICA per stadiazione;



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera
550

ADUNANZA N. _____ LEGISLATURA N. _____

- Team dedicato, adeguato alla gestione degli effetti collaterali, con accesso a consulenza dermatologica in sede;
- Gestione di un database condiviso per il monitoraggio regionale dei Centri.

La Regione Marche, con nota prot. n. 2856/ARS/ASR/P del 07/03/2013, ha invitato i Direttori dell'ASUR Marche e delle Aziende Ospedaliere ad indicare - sulla base dei criteri individuati dal gruppo di lavoro di cui sopra - i centri prescrittori dei farmaci antivirali per l'epatite C.

Il Direttore Generale ASUR Marche con nota prot. 5875/ASUR/DG/P del 18.03.2013, il Direttore dell'Azienda Ospedaliera "Ospedali Riuniti" di Ancona con nota prot. 13402 del 20.03.2013 e il Direttore Generale dell'Az. Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord con nota n. 5874 del 15.03.2013, hanno provveduto ad individuare i centri prescrittori, come indicati nell'allegato B che fa parte integrante e sostanziale del presente atto.

Quanto sopra premesso sono stati elaborati il documento, allegato A, recante "Linee di indirizzo per la prescrizione della terapia "triplice" ed individuazione dei centri prescrittori" e l'elenco dei centri prescrittori, allegato B, dei quali si propone l'approvazione.

Infine, per quanto riguarda la parte economica della spesa per i farmaci a carico del SSR, si fa presente che gli eventuali ulteriori oneri per la spesa farmaceutica ospedaliera e territoriale sono a totale carico degli Enti del SSR.

IL RESPONSABILE DEL PROCEDIMENTO

Adriano Gigliani

**PROPOSTA E PARERE DEL DIRETTORE
DELL'AGENZIA REGIONALE SANITARIA**

Il sottoscritto, considerata la motivazione espressa nell'atto, esprime parere favorevole sotto il profilo della legittimità e della regolarità tecnica della presente deliberazione e ne propone l'adozione alla Giunta Regionale. Attesta, inoltre, che dalla presente deliberazione non deriva, né può derivare alcun impegno di spesa a carico della Regione.

IL DIRETTORE DELL'AGENZIA REGIONALE SANITARIA

Paolo ALETTI

La presente deliberazione si compone di n. 17 pagine, di cui n. 13 pagina di allegati che fanno parte integrante e sostanziale della stessa.

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA

Elisa Moloni



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera

550

ADUNANZA N. _____ LEGISLATURA N. _____

ALLEGATO A**LINEE DI INDIRIZZO PER LA PRESCRIZIONE DELLA TERAPIA "TRIPLICE"
(PEG-IFN + RIBAVIRINA+ INIBITORE DELLA PROTEASI DI PRIMA GENERAZIONE)
E DEFINIZIONE DEI CRITERI PER L'INDIVIDUAZIONE DEI CENTRI
PRESCRITTORI****1. PREMESSA**

I dati epidemiologici di incidenza e prevalenza delle malattie croniche in Italia possono essere desunte dal documento recentemente prodotto dall'Associazione Italiana Studio Fegato (AISF www.webaisf.org). Il virus dell'epatite C rappresenta la principale causa di epatopatia cronica, cirrosi epatica e di indicazione al trapianto di fegato in Italia. L'epatite C è una patologia ad elevato impatto sanitario e sociale. L'organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato in circa 130-170 milioni il numero di persone infette con virus dell'epatite C (HCV). Considerevoli risultano tuttavia le 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.

L'attuale standard terapeutico dell'epatite C è costituito dalla combinazione dell' 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. La messa in commercio recente di due nuovi farmaci (boceprevir e telaprevir), agenti antivirali diretti, che agiscono sulla replicazione del virus nell'organismo, mediante l'inibizione di alcune proteine virali, rende necessario un approccio razionale che includa l'appropriatezza terapeutica e sia coerente con un monitoraggio adeguato.

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.

Gli elevati costi 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. Infine si è in attesa dell'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) e questo comporterà la necessità di un attento governo del settore per garantire i cittadini e rendere sostenibile l'impatto economico.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera

550

ADUNANZA N. _____ LEGISLATURA N. _____

2. PREVALENZA E INDIVIDUAZIONE DELLA POPOLAZIONE TARGET

Diverse indagini epidemiologiche hanno evidenziato valori di prevalenza globale estremamente oscillanti, passando dal 5,9% di regioni come il Veneto, il Friuli Venezia Giulia e l'Emilia Romagna, all'8,4% di un comune del Lazio, al 16,2% di un comune della Campania. Il dato più preoccupante è però rappresentato dalla prevalenza della viremia, cioè dell'infezione attiva, in questi soggetti, che oscilla dal 70 al 90%. Se consideriamo le Marche in una posizione simile a quella del Lazio, possiamo calcolare in circa 13000 i soggetti infetti.

Il problema dell'infezione da virus dell'epatite C è la sua possibile evoluzione, se non trattata adeguatamente, verso la cirrosi epatica e le sue complicanze. La cirrosi epatica è una malattia cronica estremamente diffusa nel nostro Paese, dove si pone tra le più pertanto cause di decesso e comporta elevati costi sociali. In Italia infatti la cirrosi epatica figura tra le dieci principali cause di morte nel 2002.

Ciò si manifesta in maniera ancora più evidente nelle classi di età a maggiore attività produttiva. Infatti, se si confronta questa causa di morte con altre malattie croniche ad elevata diffusione, quali infarto del miocardio, malattie cerebro-vascolari, diabete mellito, bronchite cronica /asma/enfisema, nefrite/sindrome-nefrosica/nefrosi, si rileva che la mortalità per Cirrosi epatica è la causa principale di morte nella fascia di età giovanile-adulta (25-50 anni) rispetto alle altre malattie che sono molto comuni, ma mostrano una netta prevalenza nelle età più avanzate. Il tasso di mortalità medio per cirrosi epatica in Italia è di 18.4/100.000 abitanti, che nelle Marche può essere calcolato in circa 300 morti/anno.

3. CARATTERISTICHE DELLE NUOVE TERAPIE

Con la attuale terapia antivirale convenzionale duplice (Peg-IFN e ribavirina per 24-48 settimane, o SoC) è possibile ottenere la guarigione dell'epatite da virus C, genotipo 1 nel 35-55% dei casi, a seconda delle caratteristiche dei pazienti. Per guarigione si intende l'eliminazione sostenuta del virus (sustained virological response, SVR), definita come non rilevanza di HCV-RNA nel sangue (con PCR-real time di ultima generazione) dopo un periodo di sei mesi dopo la sospensione del trattamento. I benefici a lungo termine della SVR sono rappresentati dalla ridotta progressione dell'epatite cronica verso la cirrosi, dalla riduzione dello scompenso epatico, dell'epatocarcinoma e della mortalità globale (Veldt BJ et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 2007;147:677-84; Bruno S et al. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, Child-Pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study. *Hepatology*. 2010;51:2069-76).

La recente introduzione di nuovi farmaci Antivirali ad Azione diretta (DAA), rispettivamente il Telaprevir (INCIVO) ed il Boceprevir (VICTRELIS), che si utilizzano esclusivamente in aggiunta alla terapia duplice convenzionale (SoC), realizzando pertanto una terapia triplice, consente di aumentare in modo significativola probabilità di raggiungere la SVR (tabella 1 e 2). Studi di farmaco-economia hanno documentato che l'utilizzo di DAA risulta essere costo-efficace. La percentuale di SVR che si ottiene con la terapia antivirale, sia duplice che triplice, varia in base alla viremia basale (misurato dal livello di HCV-RNA), alla risposta a precedenti trattamenti antivirali, allo stadio di progressione della malattia HCV-relata (misurata dal grado di fibrosi epatica valutato con biopsia epatica, o con elastografia epatica), ad alcune caratteristiche genetiche del paziente (misurate dal pattern di espressione genetica dell'interleuchina 28b (IL28b), e dalla presenza di eventuali comorbidità.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera

550

ADUNANZA N. _____ LEGISLATURA N. _____

L'indicazione al trattamento con terapia antivirale (sia duplice che triplice) del paziente con infezione da HCV genotipo 1 deve pertanto tener conto preliminarmente di tali fattori, che rappresentano utili predittori di esito, e del tipo di risposta ad eventuali precedenti trattamenti con terapia duplice (Standard of care, SoC). A tal fine i pazienti potenziali candidati al trattamento debbono essere classificati secondo le seguenti categorie:

- Pazienti mai trattati (naive)
- Pazienti con fallimento ad uno o più trattamenti con SoC (experienced), i quali comprendono:
 - a) relapsers (ripositivizzazione di HCV RNA dopo la sospensione del trattamento)
 - b) partial non-responders (riduzione di HCV RNA >2 log, ma persistenza di viremia durante la SoC)
 - c) null responders (riduzione di HCV RNA <2 log durante la SoC).

Tabella 1

FARMACO	STUDIO	PAZIENTI	SCHEMA	RISULTATI
TELAPREVIR Dose standard di TEL 750 mg per os ogni 8 h con pasto grasso Futility: terapia discontinuata se livelli di HCV-RNA $\geq 1,000$ UI/mL alla 4 ^a o 12 ^a sett e/o >10-15 UI/mL alla 24 ^a	ADVANCE naive	- n. 1088; - età 18-70 (media 50); - staging F3- F4: 20%	randomizzazione (1:1:1) - TEL/Peg-IFN alfa 2 a/RIBA per 8 sett (T8PR) - TEL/Peg-IFN alfa 2 a/RIBA per 12 sett (T12PR) seguiti da: PegIFN and RBV (PR) per altre 12 o 36/38 sett (RGT) se si otteneva RVR (<10-15 IU/mL di HCV RNA alla sett 4 e 12); - controllo: PegIFN alfa 2a/RBV per 48 sett (SOC)	SVR: - T8PR: 69% - T12PR: 75% - SOC: 44% (p<0.001 vs SOC)
	ILLUMINATE naive	- n. 540; - età 18-70 (media 50); - staging F3-F4: 25%	Inizio dello studio in aperto: TEL/ PegIFN/RIBA per 12 sett. Pazienti con RVR (n. 340/65%) randomizzati (1:1) alla sett 20 a ricevere: - solo altre 4 sett di PR - 28 sett di PR Pazienti senza RVR proseguivano per 28 sett di SOC	SVR: - overall 72% pazienti con RVR - 24 sett globali di trattamento: 92% - 48 sett: 88% Dimostrata non inferiorità
	REALIZE experienced	- n. 662; - età 18-70 (media 50); - staging F3-F4: 47%; - null responder: 28% - partial responder: 19% - relapser: 54%	randomizzazione (2:2:1) - TEL/PR per 12 sett seguiti da SOC per 36 sett; - lead-in (LI) con SOC per 4 weeks, seguita da TEL/PR per 12 sett, quindi SOC per 32 sett; - SOC per 48 sett	SVR relapser - TEL12/PR48: 83%; - LI- TEL12/PR48: 88% - SOC: 24% SVR partial responder - TEL12/PR48: 59%; - LI-TEL12/PR48: 54% - SOC: 15% SVR null responder - TEL12/PR48: 29%; - LI-TEL12/PR48: 33% - SOC: 5% p<0.001 vs SOC



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ADUNANZA N. _____ LEGISLATURA N. _____

Tabella 2

FARMACO	STUDIO	PAZIENTI	SCHEMA	RISULTATI
BOCEPREVIR Dose standard di BOC 800 mg per os ogni 8 h con pasto Futility: terapia discontinuata se livelli di HCV-RNA ≥ 100 IU/mL alla 12 ^a sett e/o $>10-15$ IU/mL alla 24 ^a	SPRINT 2 naive	- n. 1097; - età 18-70 (media 50); - staging F3- F4: 9%	Lead-in per 4 sett con PegIFN alfa 2b/RIBA seguito da: randomizzazione (1:1:1) - BOC/PegIFN/RIBA (BOC/PR – RGT) 24 sett in caso di RVR; - BOC/PegIFN/RIBA per 44 sett; - SOC therapy	SVR: - BOC/PR – RGT: 63%; - BOC/PR: 66%; - SOC: 38 p<0.001 vs SOC
	RESPOND 2 experienced	- n. 403; - età 18-70 (media 50); - staging F3- F4: 20% - null responder: 0 - partial responder: 36% - relapser :64%	Lead-in per 4 sett con PegIFN alfa 2b/RIBA seguito da: randomizzazione (2:2:1) -BOC/PegIFN/RIBA (BOC RGT) per 32 sett in caso di RVR; -BOC/PegIFN/RIBA per 44 sett (totale 48 sett di terapia); -SOC therapy	SVR relapsers - BOC RGT: 69%; - BOC44/PR48: 75% - SOC: 29% SVR partial responders - BOC RGT: 40%; - BOC44/PR48: 52% - SOC: 7% p<0.001 vs SOC

Abbreviazioni: TEL: telaprevir; RIBA: ribavirina; PR: Peg-IFN/ribavirina; RGT: response guided therapy; RVR: rapid viral response; SOC: standard of care; BOC: boceprevir; LI: lead-i.

4. CONSIDERAZIONI GENERALI

I nuovi trattamenti presentano un profilo di tollerabilità estremamente complesso che rende indispensabile l'attuazione di un monitoraggio attento e frequente.

Per entrambi i farmaci è stata rilevata tossicità ematologica (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 linee guida internazionali e nazionali mettono in evidenza 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 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 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.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera
550

ADUNANZA N. _____ LEGISLATURA N. _____

5. INDICAZIONI ALLA TERAPIA

Nella decisione terapeutica del paziente con infezione da HCV, va ricordata la lunga storia naturale dell'infezione stessa che nella maggior parte dei casi richiede decenni prima di raggiungere uno stadio di fibrosi clinicamente significativo. A questo proposito va ricordato che la biopsia epatica rappresenta a tutt'oggi il "gold standard" per la valutazione della fibrosi epatica. Nel follow-up successivo del paziente, la progressione della fibrosi epatica può essere valutata con metodi non invasivi (elastometria, Fibroscan), che fornisce una buona accuratezza diagnostica per i gradi estremi della fibrosi (F0-F1 vs F4), meno per i gradi intermedi (F2-F3).

I pazienti con infezione cronica da HCV-genotipo 1, sia naive che experienced, debbono essere preliminarmente stadiati in relazione alle seguenti categorie cliniche:

- a) malattia HCV-relata inattiva o lieve-moderata (fibrosi da F0 a F2, Elastografia < 8.7 KPa): rischio di progressione in cirrosi nell'arco di 7-10 anni < 30%;
- b) epatite cronica HCV-relata severa (fibrosi F3); rischio di progressione in cirrosi nell'arco di 7-10 anni fino al 60%;
- c) cirrosi compensata HCV-relata (diagnosi istologica o elastografia >12.4 KPa), con o senza ipertensione portale
- d) cirrosi scompensata HCV-relata

Il trattamento antivirale (sia con terapia triplice che duplice) è di norma controindicato nei pazienti indicati con la lettera d) – cirrosi scompensata -, in quanto è prevedibile una probabilità a priori di SVR molto bassa a fronte di rischi considerevoli indotti dalla terapia stessa.

Il trattamento con triplice terapia non è considerato prioritario nei pazienti indicati con la lettera a) – epatite cronica inattiva o con fibrosi lieve-moderata.

Viste le caratteristiche dei nuovi trattamenti, e considerando anche le aspettative a medio termine per disponibilità di farmaci di ulteriore nuova generazione apparentemente meglio tollerati e che non richiederebbero l'uso dell'interferone, appare ragionevole considerare il trattamento con triplice terapia nei pazienti che presentano un rischio di progressione della malattia a breve termine o nei quali è già presente una cirrosi compensata. Il trattamento antivirale con terapia triplice è quindi raccomandato nelle condizioni indicate con le lettere b) – epatite cronica con fibrosi severa - e c) – cirrosi compensata.

Pazienti naive

La scelta di avviare il paziente naive ad una terapia duplice o triplice può essere facilitata ed ottimizzata sulla base della valutazione preliminare della "sensibilità alla SoC", definita in base al valore di HCV-RNA ottenuto dopo 4 settimane di terapia duplice. In questa fase il trattamento raccomandato è con pegIFN α 2a (180 μ g/sett) o pegIFN α 2b (1.5 μ g/Kg di peso/settimana) e ribavirina (15 mg/kg di peso corporeo).

Il test di sensibilità alla SoC è raccomandato nei pazienti non cirrotici perché consente di individuare i pazienti in cui:

1. è indicato proseguire e completare il trattamento con la sola SoC (terapia duplice). Appartengono a questo gruppo i pazienti che ottengono la negativizzazione precoce (4 settimane) di HCV-RNA (risposta virologica rapida, RVR), i quali hanno una elevata probabilità di raggiungere la SVR con la sola terapia duplice e non hanno beneficio dall'aggiunta di un DAA.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera
550

ADUNANZA N. _____ LEGISLATURA N. _____

2. è indicato proseguire la terapia aggiungendo un DAA (terapia triplice), secondo le indicazioni presenti rispettivamente nella scheda tecnica di Victrelis e di Incivo. Appartengono a questo gruppo i pazienti che non raggiungono la RVR. In questi pazienti l'aggiunta di Boceprevir o Telaprevir offre maggiori probabilità di raggiungere la SVR.

Sia in caso di SoC che di triplice terapia, la priorità clinica va riservata ai pazienti con fibrosi F3 o nei pazienti con cirrosi compensata. Nei pazienti con fibrosi F3 o con cirrosi compensata, nel caso si rilevi la presenza di un allele favorevole (CC) dell' IL28B, 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.

Si sottolinea di nuovo che il trattamento dei pazienti con fibrosi assente o lieve moderata (< F2) non rappresenta una priorità al trattamento antivirale, nè con SoC nè con triplice terapia. La terapia può essere ipotizzata in pazienti particolarmente motivati ed in presenza di importante attività necroinfiammatoria alla biopsia epatica. Qualora in questi pazienti si opti per una possibilità di trattamento in assenza di fattori sfavorevoli la risposta alla terapia (consumo di alcol, sovrappeso corporeo, steatosi epatica alla biopsia, alta carica virale), la presenza di un genotipo CC dell'IL28B può indirizzare verso l' utilizzo della 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.

Nei pazienti naive con cirrosi, il test di sensibilità alla SOC può essere utilizzato per identificare i pazienti che non tollerano il trattamento. Nei pazienti cirrotici va considerato che alcuni fattori predicono la possibilità di scompenso in corso di triplice terapia (piastrine < 100000/mmc, albumina < 3.5 g/dl, MELD > 10).

Pazienti experienced

Nei pazienti relapsers e partial responders senza cirrosi non è di norma indicata l'esecuzione del test di sensibilità alla SoC, se il tipo di risposta è perfettamente già noto. Questi pazienti possono pertanto essere direttamente avviati alla terapia triplice, secondo gli schemi indicati nelle rispettive schede tecniche rispettive di Victrelis ed Incivo. Tuttavia, nei pazienti con cirrosi, l'utilizzo del test di sensibilità alla SOC può essere utilizzato per identificare i pazienti che non tollerano il trattamento.

Nei pazienti null-responders l'esecuzione di un test di sensibilità è indicato per valutare la tollerabilità al trattamento e per identificare i pazienti che non mostrano una riduzione di HCV RNA a 4 settimane >1 log¹⁰. In questi pazienti la probabilità di SVR dopo terapia triplice è inferiore al 15% e dovrebbe essere preferibile attendere la disponibilità di nuovi farmaci. Questo è particolarmente rivolto ai pazienti con fibrosi assente o lieve (< F2) in cui è ipotizzabile procrastinare il trattamento in assenza di fattori (età, sesso, sindrome metabolica e/o sovrappeso corporeo, attività necro-infiammatoria) o segni di progressione. Nei pazienti con riduzione di HCV RNA a 4 settimane >1 log¹⁰ è indicata la prosecuzione del trattamento con terapia triplice secondo gli schemi indicati nelle rispettive schede tecniche di Victrelis ed Incivo. Va sottolineato che ai pazienti cirrotici, in particolare se non vi è riduzione di HCV RNA a 4 settimane >1 log¹⁰, va esplicito il potenziale rischio di insorgenza di mutazioni virali, in caso di inefficacia del trattamento, il cui significato clinico è ancora sconosciuto.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ADUNANZA N. _____ LEGISLATURA N. _____

Delibera
550

Nei pazienti in cui non è noto il tipo di risposta ad un precedente trattamento con SOC, o che sono stati trattati in precedenza in modo incongruo, è raccomandato in primis un corretto inquadramento diagnostico e quindi l'esecuzione di un test di sensibilità alla SOC. Nei pazienti cirrotici va considerato che alcuni fattori predicono la possibilità di scompenso in corso di triplice terapia (piastrine < 100000/mmc, albumina < 3.5 g/dl, MELD > 10).

6. 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.

Si ritengono quindi indispensabili strategie che considerino il 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.

Per la terapia standard con interferone peghilato e ribavirina, il trattamento raccomandato è con pegIFN α 2a (180 μ g/sett) o pegIFN α 2b (1.5 μ g/Kg di peso/settimana) e ribavirina (15 mg/kg di peso corporeo).

In caso di triplice terapia, il trattamento raccomandato con Telaprevir è 750 mg tre volte al giorno, associato a pegIFN α 2a (180 μ g/sett) o pegIFN α 2b (1.5 μ g/Kg di peso/settimana) e ribavirina (15 mg/kg di peso) per 12 settimane complessive, seguito da terapia duplice per ulteriori 12 (nei pazienti non cirrotici naive o relapser con HCV RNA non misurabile dopo 4 e 12 settimane di TVP) o per ulteriori 36 settimane (nei pazienti naive e relapser con HCV RNA misurabile dopo 4 settimane di TVP, nei cirrotici ed in tutti i pazienti partial o null responders, con o senza cirrosi).

Il trattamento raccomandato con Boceprevir, come da scheda tecnica, prevede 4 settimane di lead in con duplice terapia seguite da 800 mg di Boceprevir tre volte al giorno associato a pegIFN α 2a (180 μ g/sett) o pegIFN α 2b (1.5 μ g/Kg di peso/settimana) e ribavirina (15 mg/kg di peso) per 24, 36 o 48 settimane complessive, a seconda della risposta virologica precoce (8 e 16 settimana), e della risposta a precedenti trattamenti.

Nelle figure sotto riportate vengono riportate le diverse tipologie di trattamento a seconda delle caratteristiche dei pazienti, e le regole di interruzione del trattamento (stopping rules).



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera

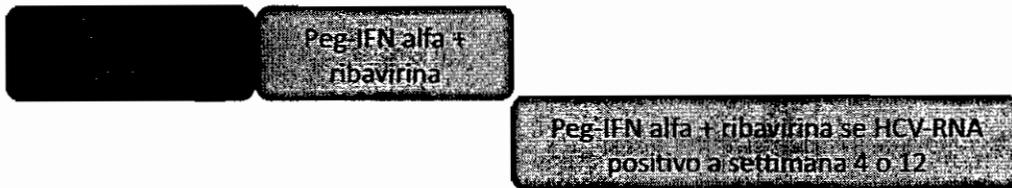
550

ADUNANZA N. _____ LEGISLATURA N. _____

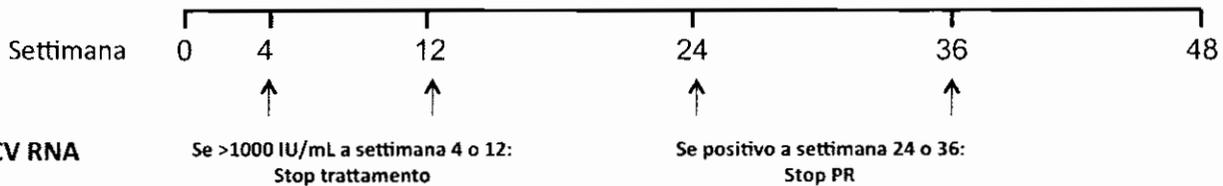
TELAPREVIR

Naive e relapsers senza cirrosi

Stop trattamento alla settimana 24 se HCV-RNA negativo alla settimana 4 e 24



Partial o null responders



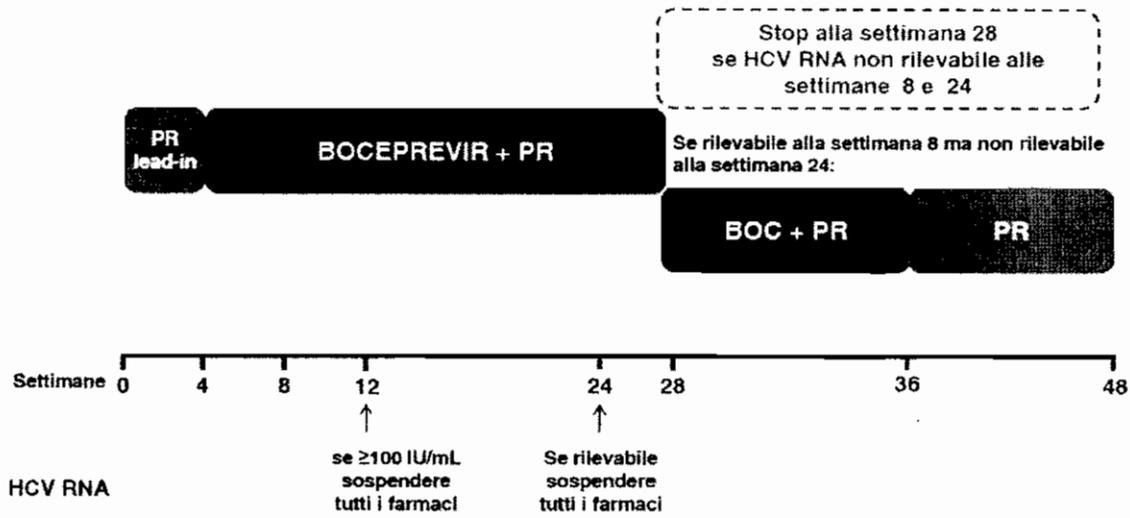


DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera
550

ADUNANZA N. _____ LEGISLATURA N. _____

Boceprevir: schema di trattamento nei pazienti naïve senza cirrosi

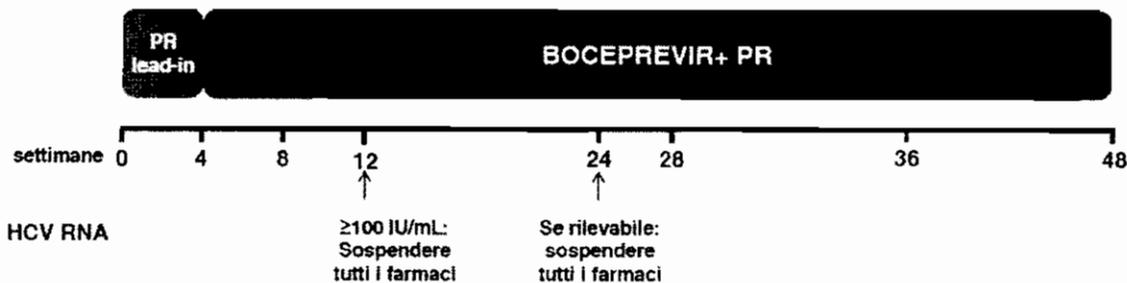


Boceprevir: schemi di trattamento con precedente fallimento terapeutico

Partial responders e relapsers senza cirrosi



Null responders





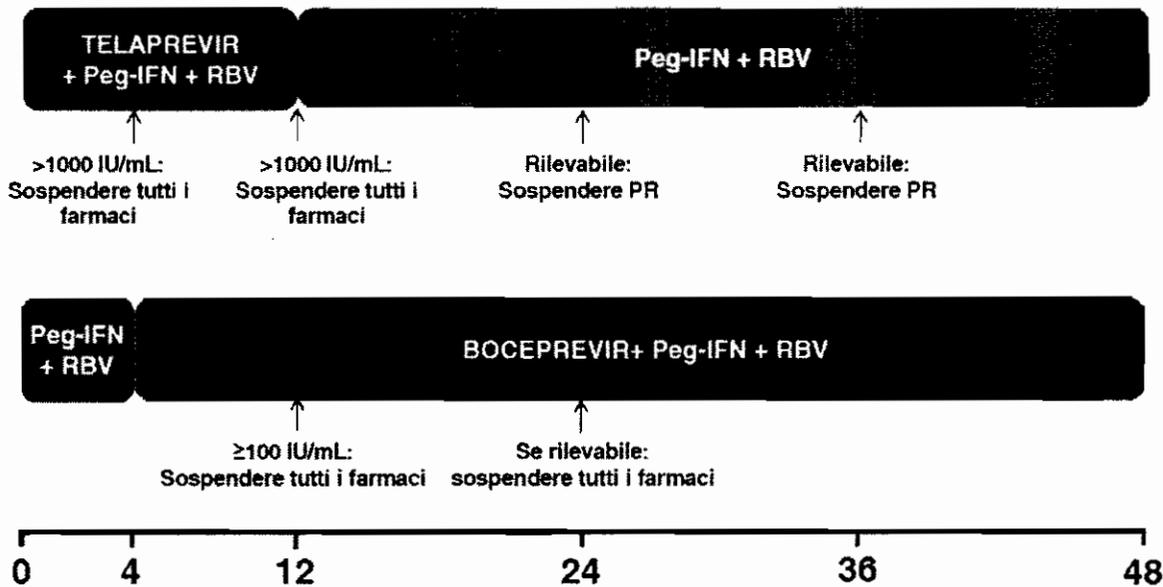
DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera

550

ADUNANZA N. _____ LEGISLATURA N. _____

Schemi di trattamento nei pazienti cirrotici



Le regole di interruzione del trattamento (*stopping rules*) con triplice terapia sono illustrate nella tabella sotto riportata.

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 ≥ 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	Sospendere anche BOC

AA



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera
550

ADUNANZA N. _____ LEGISLATURA N. _____

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

Considerato che i nuovi farmaci avranno un importante impatto sulla spesa farmaceutica regionale si ritiene necessario stabilire quale sia l'assetto organizzativo più adeguato per i nuovi farmaci per HCV e definire i criteri per l'identificazione di Centri di riferimento regionale autorizzati alla prescrizione dei nuovi farmaci per l'HCV.

Il gruppo di lavoro ritiene opportuno 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). A tal fine, in linea con quanto previsto dal Piano Sanitario regionale si ritiene utile un'organizzazione a rete dei centri della Regione secondo il modello "Hub&Spoke" identificando:

- Centri "Hub" cui compete la prescrizione, la distribuzione ed il monitoraggio della triplice terapia con boceprevir o telaprevir;
- centri "Spoke" identificati nei restanti centri che selezioneranno i pazienti da inviare ai centri Hub

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 6-12 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:

- Unità Operative Semplici o Complesse di Malattie Infettive e Gastroenterologia;
- Reperibilità H12 (dalle 8.00 alle 20.00) per urgenze ed emergenze;
- Consolidata esperienza di terapia con PEG-IFN e Ribavirina (media di almeno 30 pazienti/anno/per centro negli ultimi 3 anni);
- test per HCV-RNA con metodica ad elevata sensibilità (Real time PCR con soglia di quantificazione bassa [limit of quantification, LOQ: ≤ 25 UI/ml] e una soglia di rilevazione ancora minore [limit of detection, LOD: ≤ 15 UI/ml]), con disponibilità del risultato entro 3 giorni lavorativi, per verificare l'efficacia del trattamento, applicare le "stopping rules" ed evitare la selezione di mutanti virali resistenti ai farmaci;
- Disponibilità del test per la determinazione del pattern di espressione genetica dell'interleuchina 28b (IL28B);
- Disponibilità di FIBROSCAN o BIOPSIA EPATICA per stadiazione;
- Team dedicato, adeguato alla gestione degli effetti collaterali, con accesso a consulenza dermatologica in sede;
- Gestione di un database condiviso per il monitoraggio regionale dei Centri.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera
550

ADUNANZA N. _____ LEGISLATURA N. _____

8. FOLLOW UP

Il monitoraggio dei farmaci boceprevir e telaprevir è 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.

9. LABORATORIO DI RIFERIMENTO PER LA DIAGNOSTICA VIROLOGICA DI 2° LIVELLO

Considerato 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 "Laboratorio" virologico di riferimento regionale.

10. 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. La distribuzione diretta andrà a carico del budget dell'ASUR.

Il documento è prodotto dal gruppo di lavoro regionale, costituito dalle principali rappresentanze degli operatori sanitari con specifiche esperienze professionali in campo gastroenterologico e infettivologico del SSR: Lucia Di Furia, Luigi Patregnani, Giorgio Caraffa, Alessandro Chiodera, Enzo Petrelli, Amadio Giorgio, Giorgio Tombesi, Sonia Petroni, Franco Piersimoni, Gianluca Svegliati Baroni, Fabio Tarsetti, Giacometti Andrea, Eugenio Brunelli, Anna Maria Schimizzi.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera

550

ADUNANZA N. _____ LEGISLATURA N. _____

ALLEGATO B

**CENTRI PRESCRITTORI PER I FARMACI BOCEPREVIR E TELAPREVIR
NELLA REGIONE MARCHE**

REGIONE	CENTRI PRESCRITTORI	
MARCHE	• AOU OSPEDALI RIUNITI - ANCONA	CENTRO DI GASTROENTEROLOGIA CENTRO DI MALATTIE INFETTIVE
	• AO OSPEDALI RIUNITI MARCHE NORD - PESARO	U.O.C. MALATTIE INFETTIVE
	• ASUR AREA VASTA 2 – OSPEDALE DI SENIGALLIA	U.O. DI GASTROENTEROLOGIA
	• ASUR AREA VASTA 3 – OSPEDALE DI MACERATA	AMBULATORIO EPATOLOGICO DEL DIPARTIMENTO DI MEDICINA
	• ASUR AREA VASTA 4 OSPEDALE DI FERMO	U.O. MALATTIE INFETTIVE
	• ASUR AREA VASTA 5 – OSPEDALE DI ASCOLI PICENO	U.O. MALATTIE INFETTIVE