

2013	Dipartimento per la pianificazione strategica	Area	Sez.
		1/10	2

D. A. n. 0713/13

REPUBBLICA ITALIANA



Regione Siciliana
ASSESSORATO ALLA SALUTE

“Rete Regionale per la Gestione delle Epatiti da Virus “C”

L'ASSESSORE

- VISTO** lo Statuto della Regione Siciliana;
- VISTA** la Legge 23 dicembre 1978, n.833 istitutiva del S.S.N.;
- VISTO** il D.L.vo 30/12/1992, n.502, nel testo modificato con il D.L.vo 7/12/1993, n.517;
- VISTO** il Decreto legislativo 19 giugno 1999 n. 229;
- VISTO** la legge n. 5 del 14 aprile 2009 concernente “norme di riordino del Servizio Sanitario Regionale”;
- VISTO** il Piano Sanitario Regionale “Piano della Salute” 2011 – 2013 , approvato con parere favorevole della Sesta Commissione unitamente alle integrazioni apportate, che prevede la costituzione di “*reti assistenziali*”, in quanto ritenute una valida risposta organizzativa per il miglioramento della qualità assistenziale e dell’appropriatezza delle cure;
- CONSIDERATO** che l’infezione cronica da virus dell’epatite C (HCV) è stata negli ultimi due decenni e continua ad essere ancora oggi un problema di salute pubblica rilevante , con una prevalenza superiore al 2% nella popolazione della Sicilia.
- CONSIDERATO** che la maggioranza dei pazienti sono infettati con il genotipo virale 1 con una stima di circa 75.000 cittadini affetti da epatite cronica o cirrosi da genotipo 1;
- CONSIDERATO** che la malattia cronica da HCV (virus dell’epatite C) può causare gravi patologie del fegato quali la cirrosi e l’epatocarcinoma e che in Sicilia oltre il 50% dei pazienti con infezione cronica da HCV ha un’età superiore a 50 anni con una malattia con fibrosi avanzata;
- CONSIDERATO** che l’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) con determinazioni del 26.11.2012, pubblicate in G.U. Serie Generale n.287 del 10 dicembre 2012, per il trattamento dell’epatite C cronica di genotipo 1 in pazienti adulti con una epatopatia compensata (compresa la cirrosi), ha autorizzato l’immissione in commercio e la rimborsabilità dei due principi attivi Inibitori della Proteasi virale, Boceprevir e Telaprevir, classe A/RNRL PHT, inseriti nell’elenco dei medicinali sottoposti a monitoraggio intensivo delle prevedibili reazioni avverse di cui al Decreto del 21 novembre 2003 (G.U. 01.12.2003);
- CONSIDERATO** altresì che la disponibilità degli inibitori della Proteasi di prima generazione è destinata a modificare sensibilmente l’approccio terapeutico e la gestione del paziente con epatite cronica da virus dell’epatite C di genotipo 1 e che entrambi i farmaci, soggetti a costante monitoraggio tramite il Registro AIFA, vengono somministrati, in accordo ai rispettivi schemi terapeutici, in associazione ad Interferone peghilato (Peg-IFN) e Ribavirina (cosiddetta Triplice Terapia).
- PRESO ATTO** che la triplice terapia si è dimostrata efficace nell’incrementare significativamente la quota di pazienti che ottengono l’eradicazione completa del virus e che gli studi clinici controllati hanno dimostrato che il successo terapeutico è gravato da un significativo incremento degli effetti collaterali, con conseguente necessità di verifi-

J
R

care l'appropriatezza terapeutica unitamente ad una stretta sorveglianza del paziente in trattamento.

CONSIDERATO che l'AIFA, con nota del 04 dicembre 2012 ha richiesto l'individuazione dei Centri autorizzati alla prescrizione dei medicinali a base dei principi attivi Boceprevir e Telaprevir, al fine di consentire l'accesso al Registro di monitoraggio gestito da AIFA solamente ai Medici segnalati dalle Regioni.

VISTA la nota dirigenziale prot. n. 78865 del 29 ottobre 2012 con la quale è stato istituito un Tavolo Tecnico costituito presso l' Area Interdipartimentale 2 dell'Assessorato alla Salute;

PRESO ATTO del lavoro svolto dal sopracitato Tavolo Tecnico relativamente alla definizione del percorso assistenziale di cui all'allegato Documento Tecnico

CONSIDERATE le risultanze della ricognizione effettuata presso le Aziende Sanitarie della Regione al fine di documentare i requisiti dei centri per una adeguata gestione della terapia antivirale;

CONSIDERATO che nel corso della seduta della Commissione per il PTORS del 19 marzo 2013, è stato approvato l'inserimento dei principi attivi Boceprevir e Telaprevir e, tenuto conto degli effetti collaterali della triplice terapia che si sommano a quelli prodotti dai principi attivi Peg-interferone e Ribavirina, è stato stabilito di individuare i centri per la prescrizione ed erogazione dei suddetti medicinali sulla base di requisiti definiti dalla letteratura scientifica e alla luce delle linee di indirizzo AISF (Associazione Italiana per lo Studio del Fegato) con il compito di monitorare attentamente l'insorgenza di eventuali reazioni avverse gravi e il costo dei farmaci;

RITENUTO di approvare le azioni previste nell'allegato documento tecnico al presente decreto **"Organizzazione e gestione della prescrizione ed erogazione dei farmaci inibitori delle proteasi di HCV (Boceprevir e Telaprevir) per il trattamento dell'epatite cronica e della cirrosi da HCV"** individuando i Centri Regionali autorizzati alla prescrizione ed erogazione della triplice terapia con Peg-Interferone, Ribavirina e inibitori delle proteasi (Boceprevir o Telaprevir,) che, unitamente ai Centri Regionali già autorizzati alla prescrizione ed erogazione della terapia con Peg-Interferone e Ribavirina, costituiscono la Rete per l'Epatite C della Regione Sicilia;

RITENUTO di dovere istituire una Commissione Regionale che ha il compito di verificare e monitorare il corretto funzionamento dei Centri Regionali autorizzati con l'obiettivo di migliorare e implementare la gestione della patologia su tutto il territorio della Regione;

DECRETA

Art. 1 – Per le finalità citate in premessa è istituita la Commissione Regionale per la Gestione della Rete per l'Epatite C:

Esperti Esterni

- Prof. Antonio Craxì - A.O.U. Policlinico di Palermo (Coordinatore Scientifico)
 - Prof. Bruno Cacopardo - A.O.U. Policlinico di Catania;
 - Dr. Fabio Cartabellotta – Ospedale Buccheri-La Ferla di Palermo;
 - Prof. Vito Di Marco - A.O.U. Policlinico di Palermo;
 - Prof. Giovanni Raimondo - A.O.U. Policlinico di Messina;
 - Dr. Maurizio Russello - A.O. Garibaldi di Catania;
 - Dr. Gaetano Scifo - P.O. Umberto I di Siracusa.
 - Prof. Giovanni Squadrito - A.O.U. Policlinico di Messina;
- Per l'Assessorato alla Salute:
- Dr.ssa Maria Grazia Furnari – Dirigente Responsabile - Area Interdipartimentale 2 – Ufficio del piano di rientro e del Piano Sanitario – DPS;
 - Dr.ssa Anna Maria Abbate – Funzionario Direttivo – Area Interdipartimentale 2 Ufficio del piano di rientro – DPS

 - Dr.ssa Rosalia Traina- Dirigente Servizio Farmaceutica DPS

- Dr.ssa Claudia La Cavera – Dirigente U.O.B farmaceutica - DPS

Art. 2 - E' approvato il documento tecnico allegato al presente Decreto, del quale fa parte integrante, che riporta i criteri per l'organizzazione della rete per la terapia dell'epatite C e dei centri HUB, le linee guida per la terapia antivirale nei pazienti con epatite cronica o cirrosi da HCV, le modalità per la prescrizione e la distribuzione dei farmaci, le indicazioni per il monitoraggio, dell'efficacia e del costo della terapia, nonché contenente la scheda per la valutazione dell'indicazione al trattamento con triplice terapia nei pazienti con epatite cronica da virus C.

Art. 3- E' approvata la Rete per l'Epatite C secondo il modello HUB&SPOKE, con i relativi centri di riferimento e con i nominativi dei Medici referenti abilitati alla prescrizione dei farmaci inibitori delle proteasi di HCV (Boceprevir e Telaprevir) per il trattamento dell'epatite cronica e della cirrosi da virus C, come da tabella seguente. L'Assessorato della Salute provvederà a trasmettere all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) i nominativi dei Medici referenti abilitati alla prescrizione dei farmaci menzionati.

Strutture Sanitaria HUB	Centri di riferimento	Medici referenti abilitati alla prescrizione dei farmaci
A.O.U. Policlinico "P.Giaccone" di Palermo	U.O.C. di Gastroenterologia e Epatologia - Policlinico	Prof. Antonio Craxi: coordinatore attività interaziendali HUB Prof. Vito Di Marco Prof. Piero Luigi Almasio D.ssa Vincenza Calvaruso Dr. Salvatore Petta
	U.O.C. di Malattie Infettive, Policlinico	Dr. Giovanni Mazzola Dr. Piero Colletti
	U.O.C. di Medicina Interna, Policlinico	Prof.ssa Anna Licata Dr.ssa Lydia Giannitrapani
ARNAS Civico-Di Cristina-Benfratelli – Palermo (in particolare per i pazienti HIV/HCV correlati)	U.O.C. di Malattie Infettive – Ospedale Civico	Dr. Francesco Di Lorenzo Dr. Antonio Ficalora Dr. Tullio Prestileo
Azienda Ospedaliera V. Cervello - Villa Sofia di Palermo	U.O.C. di Gastroenterologia	Dr. Fabio Tinè Dr. Giuseppe Malizia
	U.O.C. di Medicina Interna, Ospedale V. Cervello	Dr. Salvatore Madonia
Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" di Messina	U.O.C. di Epatologia Clinica e Molecolare	Prof. Giovanni Raimondo Prof. Giovanni Squadrito Dr.ssa Gaia Caccamo Dr.ssa Irene Cacciola
	U.O.C. Malattie Infettive – P.O. Papardo Piemonte	Dr. Nicola Tripodi, Dr. Stellario D'Andrea
ARNAS Garibaldi-Nesima di Catania	U.O.C. Malattie Infettive Ospedale Garibaldi Nesima	Prof. Bruno Cacopardo Dr. Francesco Benanti
	U.O.D. di Epatologia Ospedale Garibaldi Nesima	Dr. Maurizio Russello Dr.ssa Rosa Benigno

A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele di Catania	U.O.C. di Malattie Infettive Policlinico	Dr. Carmelo Iacobello Dr. Arturo Montineri Dr.ssa Licia La Rocca
	U.O.C. di Medicina Interna, Policlinico – Catania	Dr. Gaetano Bertino Dr.ssa Anna Lisa Arditi
ASP di Siracusa P. O Umberto I	U.O.C. Malattie Infettive – P.O. Umberto I	Dr. Gaetano Scifo Dr. Marco Di Stefano
ASP di Ragusa – P.O. di Modica	U.O.C. Malattie Infettive – P.O. Modica	Dr. Antonio Davi
ASP di Trapani- Presidio Ospedaliero S. Antonio Abate	U.O.C. Malattie Infettive – P.O: S. A. Abate	Dr. Vincenzo Portelli
ISMETT (per i pazienti in attesa di trapianto o già trapiantati di fegato)	Ambulatorio Trapianti di Fegato	Dr. Riccardo Volpes

Art.4 - Tutte le Unità Operative già autorizzate dal D.A. 804 del 2011 e s.m.i. alla prescrizione dei medicinali a base di Peg-Interferone e Ribavirina sono individuate come Centri SPOKE. I Centri SPOKE identificano i pazienti potenzialmente eleggibili alla triplice terapia e li riferiscono ai centri HUB secondo le modalità indicate nel documento tecnico.

Art. 5 - Le Aziende Sanitarie sede dei centri HUB devono garantire la fornitura di tutti i farmaci per l'intera durata della terapia, nonché la adeguata disponibilità delle strutture, del personale e dei materiali di laboratorio, per l'esecuzione, con la tempistica stabilita dalle linee guida, dei test virologici necessari per l'avvio e il monitoraggio della terapia.

Art.6 - La Rete Regionale per l'Epatite C, coordinata dall'Area Interdipartimentale 2 e dal Servizio 7 "Farmaceutica" dell'Assessorato della Salute della Regione Siciliana, sarà verificata e valutata periodicamente, sulla base dei dati di attività dei singoli centri e di esito delle triplici terapie, dalla Commissione di cui all'art.1 del presente decreto, e aggiornata in relazione all'evolversi delle evidenze scientifiche e cliniche, anche al fine di stabilire l'ulteriore programmazione di settore.

Il presente decreto sarà trasmesso alla GURS per la pubblicazione.

Il Funzionario Direttivo
Dott.ssa Anna Maria Abbate

11 APR. 2013

Il Dirigente U.O.B Servizio 7- DPS
Dott.ssa Claudia La Cava

Il Dirigente del Servizio 7- DPS
Dott.ssa Rosalia Trana

Il Dirigente dell'Area Interdipartimentale 2
Dott.ssa Maria Grazia Furnari

Il Dirigente Generale DPS
Dr. Salvatore Sammartano

L'ASSESSORE
Dr.ssa Lucia Borsellino



REPUBBLICA ITALIANA



Regione Siciliana
ASSESSORATO ALLA SALUTE

Organizzazione e gestione della prescrizione ed erogazione dei farmaci inibitori delle proteasi di HCV (Boceprevir e Telaprevir) per il trattamento dell'epatite cronica e della cirrosi da HCV"

DOCUMENTO TECNICO

Premessa

L'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) è stata negli ultimi due decenni e continua ad essere ancora oggi un problema di salute pubblica rilevante in Sicilia. I dati epidemiologici indicano una prevalenza dell'infezione da HCV di circa il 2% nella popolazione residente in Sicilia e circa il 75% dei pazienti sono infetti con il genotipo virale 1 (1-4). Si può stimare che in Sicilia risiedono circa 100.000 cittadini con un'epatite cronica da HCV e 75.000 di questi hanno un'infezione da genotipo 1 (in prevalenza sottotipo 1b).

La definizione del genotipo virale è clinicamente rilevante perché la risposta alla terapia con Peg-IFN e ribavirina è meno frequente nei pazienti con infezione da genotipo 1 e perché i protocolli terapeutici che includono i nuovi farmaci con azione antivirale diretta (DAAs) sono applicabili solo per i pazienti con genotipo 1.

In Sicilia i pazienti con infezione cronica da virus C hanno un'età media di 50 anni con una distribuzione di circa il 50% tra maschi e femmine. Oltre il 50% dei pazienti ha una malattia epatica con fibrosi significativa che può evolvere in cirrosi e circa il 20% dei pazienti ha già una cirrosi epatica al momento della diagnosi (5).

La terapia antivirale con Peg-Interferone e Ribavirina disponibile negli ultimi 10 anni determina una risposta virologica sostenuta (SVR) nel 40-45% dei pazienti infettati con genotipo 1. La percentuale di eradicazione virale si riduce fino al 20-25% nei pazienti con cirrosi epatica infettati con genotipo 1 (6-8).

Con l'introduzione dei nuovi farmaci inibitori delle proteasi del virus C, i benefici e i rischi risultano modificati. Da una parte c'è un miglioramento dell'efficacia terapeutica (gli studi di fase II e fase III hanno dimostrato che l'associazione di boceprevir o telaprevir a Peg-IFN e ribavirina nei pazienti naïve di genotipo 1 aumenta la percentuale di SVR fino al 63%-75%) e dall'altra parte aumenta in maniera significativa il rischio di effetti collaterali e il rischio di selezionare varianti virali resistenti in caso di non risposta (9-12).

Three handwritten signatures in black ink, located at the bottom right of the page.

Organizzazione della Rete per la terapia dell'epatite C

Alla luce delle conoscenze sull'efficacia, tollerabilità, modalità di gestione e costi dei nuovi farmaci, la terapia dell'epatite cronica da HCV richiede competenza, appropriatezza prescrittiva ed un attento follow-up del paziente. E' pertanto opportuno che il trattamento di questi pazienti sia praticato in centri di provata competenza specifica. Per gestire al meglio le problematiche delle malattie croniche complesse che necessitano di trattamenti farmacologici di difficile gestione, il piano Sanitario Regionale "Piano della Salute 2011-2013" (13) della Regione Sicilia ha previsto e programmato l'assistenza secondo il principio delle reti integrate e l'applicazione del modello Hub & Spoke

Le Reti Assistenziali sono ritenute un ambito prioritario di intervento per la Regione Sicilia e l'assistenza ospedaliera secondo il principio delle reti integrate prevede la concentrazione della casistica più complessa, o che richiede più complessi sistemi di gestione, in un numero limitato di centri (**HUB**) che trattino volumi di attività tali da garantire la miglior qualità dell'assistenza erogata e il miglior utilizzo delle risorse organizzative e tecnologiche disponibili. L'attività di tali centri è fortemente integrata attraverso connessioni funzionali con quella dei centri periferici (**SPOKE**) che assicurano l'assistenza per la casistica a minore grado di complessità.

Il **centro HUB** deve essere un'Unità Operativa di in grado di garantire **percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA)** definiti e condivisi che consentano la presa in carico del paziente e la cura della patologia nel suo complesso. Deve essere dotato di servizi di degenza ordinaria, di servizi a ciclo diurno ed ambulatoriali, di risorse professionali, operative e organizzative finalizzati all'ottimizzazione delle attività sia in termini di volumi che di qualità assistenziale. In particolare, i centri HUB devono essere in grado di gestire dei Percorsi Diagnostico-Terapeutici e Assistenziali (PDTA) ad elevata intensività per la gestione dei pazienti sottoposti a terapia antivirale con triplice terapia.

Il **centro SPOKE** deve essere un'Unità Operativa che sia in grado di garantire la valutazione virologica e dello stadio della malattia e sia in grado di gestire la terapia duale con PEG-Interferon e Ribavirina per i pazienti con genotipo 1 che non hanno indicazione alla triplice terapia e per tutti i pazienti con genotipo 2, 3, 4, 5 e 6. Per poter rispondere ai bisogni di salute di tutti i pazienti residenti in Sicilia, i centri SPOKE che hanno in cura pazienti affetti da epatite cronica o cirrosi da HCV eleggibili per la triplice terapia prenderanno i necessari accordi con i centri HUB autorizzati alla prescrizione della terapia con modalità organizzative che avranno come elemento guida la centralità e l'interesse del paziente.

In particolare, i centri SPOKE devono valutare:

- lo stadio della malattia epatica con l'esecuzione di una biopsia epatica o con l'uso di metodica non invasiva (fibroelastometria transiente epatica), laddove appropriato
- le caratteristiche virologiche dell'infezione con l'esecuzione del genotipo/subtipo virale e della viremia quantitativa con test ad alta sensibilità (cutoff < 25 IU)
- il profilo di risposta a precedenti trattamenti antivirali,



- le patologie concomitanti che possono essere causa di esclusione dalla terapia o essere una chiara controindicazione,

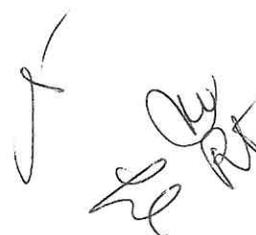
nonché illustrare ai pazienti le opzioni terapeutiche, le loro indicazioni, il beneficio atteso e eventuali effetti collaterali.

I pazienti che hanno l'indicazione alla triplice terapia secondo i criteri riportati in questo allegato tecnico saranno inviati ai centri HUB utilizzando la scheda di valutazione allegata al decreto che sarà anche disponibile nei siti delle Aziende Ospedaliere sedi dei centri HUB e comunque nel sito dell'Assessorato dell'Assessorato.

Organizzazione dei centri HUB

I **centri HUB autorizzati** per la gestione dei pazienti sottoposti a triplice terapia con inibitori delle proteasi devono avere le seguenti caratteristiche, mutuata dal documento di indirizzo dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF):

- 1) Disporre di personale medico specializzato con una consolidata esperienza nella gestione e terapia dell'epatite cronica e cirrosi da HCV.
- 2) Avere a disposizione degli ambulatori dedicati alla gestione delle epatiti croniche e una struttura di Day-Service e/o Day-Hospital in grado di gestire la diagnosi invasiva (biopsia epatica) e non invasiva (elastometria epatica) delle epatiti croniche e cirrosi
- 3) Avere a disposizione una struttura organizzativa in grado di prendere in carico il paziente per tutta la durata della triplice terapia, con adeguata numerosità del personale addetto
- 4) Disporre, nell'ambito della stessa Azienda Ospedaliera, di un laboratorio in grado di effettuare una determinazione quantitativa del HCV-RNA con metodica PCR-real time e disporre del risultato entro i tempi indicati dalle linee guida AISF per supportare tempestivamente le decisioni terapeutiche;
- 5) Essere in grado di effettuare, nell'ambito della stessa Azienda Ospedaliera o con attendibili riferimenti esterni, l'analisi dei polimorfismi del gene IL28B;
- 6) Disporre, nell'ambito della stessa Azienda Ospedaliera o Territoriale, di un Dermatologo di riferimento qualificato nella gestione degli effetti collaterali cutanei dei farmaci in uso per la triplice terapia.
- 7) Disporre, nell'ambito della stessa Azienda Ospedaliera, di un accesso diretto a U.O. con posti letto in grado di gestire l'anemia grave e altre complicanze maggiori della terapia antivirale
- 8) Disporre di una farmacia Ospedaliera aperta al pubblico dove il Farmacista Ospedaliero sia coinvolto nel percorso di cura complessivo del paziente e nella gestione diretta di tutti i farmaci utilizzati per la cura dell'epatite C per una razionalizzazione della spesa farmaceutica regionale.



Le prestazioni diagnostiche erogabili con un PDTA dalle Aziende Ospedaliere dove sono stati individuati i **centri HUB** saranno:

1. Le visite ambulatoriali specialistiche per la diagnosi della malattia epatica e la gestione della terapia
2. Gli esami ematologici e biochimici necessari per la diagnosi o la terapia delle dell'epatite cronica da virus C
3. Gli esami virologici per la definizione eziologica e per il monitoraggio sotto trattamento delle epatiti croniche e della cirrosi: anticorpi anti-HCV, genotipo del virus C, HCV-RNA qualitativo, HCV-RNA quantitativo.
4. Ecografia addominale
5. Elastometria epatica – Fibroscan (anche mediante accordi esterni con altre Aziende Sanitarie)
6. Biopsia epatica
7. Esofago-gastroscopia per la definizione dell'ipertensione portale

Tutte le prestazioni relative alla triplice terapia saranno erogate direttamente ed esclusivamente dai Presidi dove hanno sede i centri HUB attraverso prescrizione su ricettario del SSN da parte dei Medici individuati come responsabili della gestione dei pazienti con epatite cronica da virus C.

Linee guida per la terapia antivirale nei pazienti con epatite cronica o cirrosi da HCV

Per il corretto uso della terapia antivirale e per ottimizzare il rapporto costo-beneficio dei farmaci impiegati, i centri HUB e SPOKE individuati dall'Assessorato della Salute della Regione Sicilia dovranno seguire le indicazioni per il trattamento dell'epatite C che sono state redatte e diffuse dall'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) (14) e che possono essere sintetizzate nei seguenti punti.

A) Indicazioni alla terapia:

- La disponibilità della triplice terapia modifica significativamente le modalità di accesso e la gestione del trattamento.
- L'indicazione al trattamento antivirale deve essere valutata in tutti i pazienti naïve con epatite cronica C genotipo 1 e il trattamento deve essere iniziato al più presto nei pazienti con fibrosi severa (F3-F4), ed è indicato nei pazienti con fibrosi moderata (F2)
- La determinazione del genotipo dell'IL28B è utile per decidere quale trattamento utilizzare nei pazienti naïve con genotipo virale 1 e con fibrosi non severa (F0-F1-F2).
- Nei pazienti naïve di genotipo 1 con fattori predittivi di risposta positiva al trattamento (genotipo CC di IL28B e fibrosi < F3), le probabilità di eradicazione dell'HCV superano l'80% con l'utilizzo della duplice terapia, rendendo quindi modesto il guadagno legato all'utilizzo della triplice terapia.
- Nei pazienti naïve con genotipo 1 con fattori predittivi negativi di risposta pre-trattamento (genotipo non CC dell'IL28B o fibrosi F3-F4), una triplice terapia dovrebbe essere prevista come terapia di prima scelta.



- La triplice terapia con Peg-IFN, ribavirina boceprevir o telaprevir è attualmente il trattamento di riferimento nei pazienti con un precedente fallimento terapeutico della duplice terapia con Peg-Interferone e ribavirina.
- Nei pazienti che presentano riattivazione dell'infezione alla fine del trattamento con duplice-terapia (relapser), la triplice terapia deve essere iniziata il più presto possibile nei pazienti con una fibrosi severa (F3-F4) ed è indicata per i pazienti con una fibrosi moderata (F2).

B) Monitoraggio della risposta virologica e durata della terapia

La durata della triplice terapia con telaprevir o boceprevir è condizionata dalla risposta iniziale al trattamento

- I risultati degli studi registrativi con triplice terapia indicano che se si ottiene una eRVR con il telaprevir (negativizzazione dell'HCV RNA alla settimana 4 mantenuta fino alla settimana 12) o con il boceprevir (negativizzazione dell'HCV RNA alla settimana 8 mantenuta fino alla settimana 24), le possibilità di successo sono intorno al 90% e dunque un trattamento breve di 24 (telaprevir) o di 28 (boceprevir) settimane risulta sufficiente.
- La fase iniziale di *lead-in* (terapia con Peginterferone/Ribavirina per le 4 settimane iniziali del trattamento) valuta la sensibilità dei pazienti alla duplice terapia, potendo fornire importanti indicazioni circa l'opportunità di continuare la duplice terapia e la durata della fase successiva di triplice terapia.
- Il monitoraggio dell'*efficacia* della cura si basa sulla misurazione ripetuta della carica virale. Questa deve essere determinata con un metodo di quantificazione sensibile rappresentato da un test PCR real_time con una soglia di quantificazione bassa (limit of quantification, LOQ: ≤ 25 UI/ml) e una soglia di rilevazione ancora minore (limit of detection, LOD: ≤ 10 UI/ml). Lo stesso metodo deve essere utilizzato all'inizio e durante tutto il monitoraggio dello stesso paziente. La carica virale deve essere misurata il giorno in cui si inizia la terapia, prima della somministrazione dei farmaci, poi ad una frequenza che è stata definita nei protocolli di utilizzo terapeutico.
- In generale, sembra importante monitorare mensilmente la carica virale finché essa risulta rilevabile sotto triplice terapia al fine di identificare precocemente i blips viremici legati alle mutazioni di resistenza agli inibitori delle proteasi. Il fallimento terapeutico (persistenza dell'HCV RNA) ad una triplice terapia che include un inibitore delle proteasi è essenzialmente legato ad una risposta insufficiente all'IFN e alla ribavirina.

C) Gestione degli effetti collaterali

- **Anemia.** La triplice-terapia con boceprevir o con telaprevir aumenta il rischio di anemia di circa 20% rispetto alla duplice-terapia con Peg-Interferone e Ribavirina (9,10). La percentuale di pazienti con anemia, definita da una emoglobina < 10 g/dl, è del 50% circa con una triplice-terapia contenente boceprevir e del 40% con la triplice-terapia contenente telaprevir. E' indicata la

riduzione della dose di Ribavirina nei pazienti con anemia e solo successivamente l'utilizzo dei fattori di crescita come l'Eritropoietina.

- **Manifestazioni cutanee.** Il trattamento con telaprevir utilizzato in triplice-terapia è associato nel 54% dei casi alla comparsa di manifestazioni cutanee. In più del 90% dei casi la superficie corporea colpita non supera il 30% e l'eruzione è classificata di grado 1 (localizzata) o grado 2 (diffusa < 50% superficie cutanea). In meno del 10% dei casi le manifestazioni sono classificate di grado 3 (molto diffusa > 50% superficie cutanea). La gestione delle manifestazioni cutanee deve essere concordata con lo specialista dermatologo individuato dal centro HUB.
- **Segnalazione degli eventi avversi.** Particolare attenzione deve essere rivolta alla puntuale e tempestiva segnalazione degli eventi avversi correlati alla terapia attraverso il coinvolgimento del responsabile aziendale di farmacovigilanza.

D) Interazioni farmacologiche

- L'analisi attenta delle cure associate è necessaria al fine di evitare interazioni relative ai CYP3As ed è necessario consultare sempre i servizi online sulle interazioni farmacologiche prima di una qualsiasi prescrizione terapeutica durante terapia con boceprevir e telaprevir ed esplorare la possibilità di un trattamento alternativo con medicinali non metabolizzati dai CYP3As.

Organizzazione per la prescrizione e la distribuzione dei farmaci

I farmaci utilizzati per la terapia dell'epatite cronica e della cirrosi da virus C hanno un elevato costo, prevedono una complessa modalità di gestione e di somministrazione e possono determinare con discreta frequenza effetti collaterali. Al fine di dare continuità assistenziale ai pazienti, le Strutture Sanitarie dove operano i centri HUB individuati dall'Assessorato della Salute dovranno garantire l'erogazione e la continuità della dispensazione dei farmaci all'interno del percorso di diagnosi e cura.

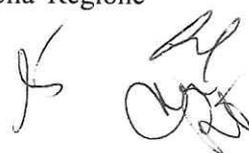
I pazienti con epatite cronica da HCV riceveranno direttamente dalla Farmacia della Struttura Sanitaria su cui insiste il centro HUB dove sono in cura tutti i farmaci prescritti.

La distribuzione diretta del Peg-Interferone alfa-2a e alfa-2b, Ribavirina, Telaprevir o Boceprevir, Eritropoietina e fattori di crescita dei leucociti, quando indicati, riduce in maniera considerevole la mobilità e le difficoltà burocratiche dei pazienti, permette la distribuzione mensile delle dosi dei farmaci, migliora l'aderenza alla terapia e potrebbe favorire la resa di farmaci non utilizzati.

I farmaci erogati dalla Farmacia Ospedaliera dovranno essere rendicontati attraverso la registrazione negli specifici flussi.

Come indicato nell'art. 2 della determina dell'AIFA del 26 novembre 2012, pubblicata sulla GURI n.287 del 10 dicembre "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".

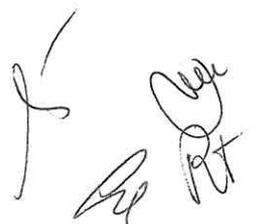
I pazienti con indicazione alla terapia antivirale proveniente da centri di altre Regioni dovranno essere valutati e presi in carico dai Medici di un centro autorizzato dall'Assessorato della Salute della Regione



Sicilia che deve confermare il profilo di appropriatezza della prescrizione. I pazienti che per problemi di mobilità si recheranno in altre Regioni dovranno essere forniti di tutti gli elementi clinici necessari per poter continuare la terapia nei centri di altre Regioni autorizzati.

Monitoraggio delle indicazioni, dell'efficacia e del costo della terapia.

Dato l'elevata efficacia della terapia e l'alto costo dei farmaci, l'Assessorato della Salute della Regione Sicilia, per potere stimare le risorse economiche impiegate, ritiene opportuno che i centri HUB autorizzati presentino un rendiconto semestrale, inviato alla Commissione Regionale e al Coordinatore Scientifico della stessa con cadenza semestrale (entro il 31 luglio e entro il 31 gennaio di ogni anno) che riporti il numero dei pazienti valutati, il numero dei pazienti trattati con triplice terapia, la diagnosi clinica o istologica, i tempi di terapia, i principali effetti collaterali osservati, l'aderenza al protocollo terapeutico e il numero di pazienti guariti dall'infezione da HCV.

Handwritten signatures and initials in black ink, located in the bottom right corner of the page. There are three distinct marks: a large stylized signature, a smaller signature, and a set of initials.

Bibliografia

1. Maio G, d'Argenio P, Stroffolini T, Bozza A, Sacco L, Tosti ME, Intorcia M, Fossi E, d'Alessio G, Kondili LA, Rapicetta M, Mele A. Hepatitis C virus infection and alanine transaminase levels in the general population: a survey in a southern Italian town. *J Hepatol.* 2000 Jul;33(1):116-20..
2. Di Stefano R, Stroffolini T, Ferraro D, Usticano A, Valenza LM, Montalbano L, Pomara G, Craxì A. Endemic hepatitis C virus infection in a Sicilian town: further evidence for iatrogenic transmission. *J Med Virol.* 2002 Jul;67(3):339-44
3. Cozzolongo R, Osella AR, Elba S, Petruzzi J, Buongiorno G, Giannuzzi V, Leone G, Bonfiglio C, Lanzilotta E, Manghisi OG, Leandro G; Epidemiology of HCV infection in the general population: a survey in a southern Italian town. *Am J Gastroenterol.* 2009 Nov;104(11):2740-6.
4. Pizzillo P, Almasio PL, Ferraro D, Craxì A, Di Stefano R. HCV genotypes in Sicily: is there any evidence of a shift? *J Med Virol.* 2009 Jun;81(6):1040-6.
5. Stroffolini T, Sagnelli E, Mariano A, Craxì A, Almasio P; Italian Hospitals Collaborating Group. Characteristics of HCV positive subjects referring to hospitals in Italy: a multicentre prevalence study on 6,999 cases. *J Viral Hepat.* 2006;13:351-4.
6. Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, Del Ninno E, Russo A, Colombo M. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2010 Jan;138(1):108-15.
7. Di Marco V, Almasio PL, Ferraro D, Calvaruso V, Alaimo G, Peralta S, Di Stefano R, Craxì A. Peginterferon alone or combined with ribavirin in HCV cirrhosis with portal hypertension: a randomized controlled trial. *J Hepatol.* 2007 Oct;47(4):484-91.
8. V. Di Marco, V. Calvaruso, S. Grimaudo, D. Ferraro, R. M. Pipitone, R. Di Stefano, A. Craxì Role of IL-28B and inosine triphosphatase polymorphisms in efficacy and safety of Peg-Interferon and ribavirin in chronic hepatitis C compensated cirrhosis with and without oesophageal varices. *Journal of Viral Hepatitis*, **2013**
9. Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, Bronowicki JP, Bourliere M, Gharakhanian S, Bengtsson L, McNair L, George S, Kieffer T, Kwong A, Kauffman RS, Alam J, Pawlotsky JM, Zeuzem S. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009;360:1839-50.
10. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, Davis MN, Galati JS, Gordon SC, Ravendhran N, Rossaro L, Anderson FH, Jacobson IM, Rubin R, Koury K, Pedicone LD, Brass CA, Chaudhri E, Albrecht JK. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa 2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2011;376:705-16.



11. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011;364:1195-206.
12. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej N, Muir P, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S . ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011 Jun 23;364(25):2405-16.
13. Regione Sicilia. Assessorato della Salute Piano Sanitario Regionale "PIANO DELLA SALUTE" 2011-2013
14. Position Paper dell' AISF: Parere dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) sull'uso della triplice terapia (Peg alfa IFN + Ribavirina + inibitore delle proteasi di prima generazione) per il trattamento dei pazienti con epatite cronica da HCV genotipo 1 (sito infowebaisf.it)

Handwritten signature and initials in the bottom right corner of the page. The signature appears to be 'J. P. R.' and the initials are 'Rt'.

REPUBBLICA ITALIANA



Regione Siciliana

ASSESSORATO ALLA SALUTE

SCHEDA PER LA VALUTAZIONE DELL' INDICAZIONE AL TRATTAMENTO CON TRIPLICE TERAPIA (PEGIFN+RIBA+ INIBITORE PROTEASI) NEI PAZIENTI CON EPATITE CRONICA DA VIRUS C

Azienda Ospedaliera	Unità Operativa	Medico Responsabile	Tel. Fax Mail
DATI ANAGRAFICI DEL PAZIENTE			
Cognome	Nome	Data di nascita / /	
Indirizzo	Città	Sesso M F	
Tel.	e-mail	Peso	Altezza BMI
Stadiazione dell'epatopatia		Data	Quantificazione
Biopsia	si no		F1 F2 F3 F4 (METAVIR score)
Fibroscan	si no		Valore in kPa
Diagnosi clinica di cirrosi*	si no		
Esofagoscopia **	si no		Varici esofagee no F1 F2 F3

** solo per i pazienti con diagnosi di cirrosi. *PLT < 100.000/mmc con segni ecografici (DL milza > 14 cm) e/o endoscopici (varici esofagee di qualunque grado alla EGDS)

Terapie antivirali	Caratterizzazione Risposta	Data e tipo di trattamento
Mai trattato		
Precedentemente trattato	Null responder	
	Partial responder	
	Relapse	
	Non definito	
Esami virologici e genetici	Data esame	Risultato
HCV RNA quantitativo		
Genotipo/subtipo		
Polimorfismo IL28		CC CT TT non eseguito
HBsAg		
Anti-HIV		
HIV-RNA (solo se anti-HIV+)		

Esami	Data esecuzione	Risultati	Esami	Data esecuzione	Risultato
Hb			INR		
WBC			Bilirubina.T/D		
PLT			Albumina		
TGO/P			Creatinina		
GGT			Glicemia		
TSH			CD ₄ (se HIV +)		

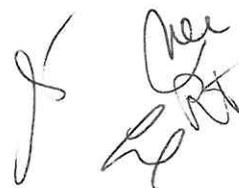
Patologie associate	Terapie concomitanti e posologia

Data invio Richiesta _____ Firma Responsabile Centro Spoke _____

Data Valutazione Centro Hub _____ Firma Medico Centro Hub _____

Giudizio di potenziale idoneità alla triplice terapia: [si] [no]

Se il giudizio di idoneità è positivo, o se comunque richiesta dal Centro Spoke, la visita di valutazione presso il Centro Hub sarà eseguita in data _____ alle ore _____.

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized initial 'S' followed by a more complex, cursive signature.

ELENCO E INDIRIZZI DEI CENTRI HUB

1. HUB A.O.U. Policlinico "P.Giaccone" e ARNAS Civico-Di Cristina-Benfratelli di Palermo

Prof. Antonio Craxì (Coordinatore delle attività inter-aziendali dell'HUB),

U.O.C. di Gastroenterologia e Epatologia, Policlinico

Fax 0916552223/0916552156

Tel. 0916552106/0916553131

Prof. Antonio Craxi - antonio.craxi@unipa.it

Prof. Vito Di Marco - vito.dimarco@unipa.it

Prof. Piero Luigi Almasio - piero.almasio@unipa.it

D.ssa Vincenza Calvaruso - vincenza.calvaruso@unipa.it

Dr. Salvatore Petta - salvatore.petta@unipa.it

U.O.C. di Malattie Infettive, Policlinico

Fax : 091 6554330

Tel 091 6554348 / 0916554433

Dr. Giovanni Mazzola - gnni.mazzola@gmail.com

Dr. Piero Colletti - pietrocolletti@inwind.it

U.O.C. di Medicina Interna, Policlinico

Fax 0916552292/ 0916552990

Tel 0916552992

Prof.ssa Anna Licata - anna.licata@unipa.it

Dr.ssa Lydia Giannitrapani - lydia.giannitrapani@unipa.it

U.O.C. di Malattie Infettive, Ospedale Civico (in particolare per i pazienti HIV/HCV correlati)

Fax/tel 0916664603/0916664178

Dr. Francesco Di Lorenzo

Dr. Antonio Ficalora

Dr. Tullio Prestileo

2. HUB Azienda Ospedaliera Cervello - Villa Sofia di Palermo

U.O.C. di Gastroenterologia e U.O.C. di Medicina Interna, Ospedale V. Cervello

Fax 0916885111/ 0916802739

Dr Fabio Tinè fabiotinemd@virgilio.it

Dr Salvatore Madonia smadonia@libero.it;

Dr Giuseppe Malizia gmalizia@yahoo.com;

3. HUB Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Di Martino" di Messina

U.O.C. di Epatologia Clinica e Molecolare

Fax 0902213594

Prof. Giovanni Raimondo - raimondo@unime.it

Prof. Giovanni Squadrito - gsquadrito@unime.it

Dr.ssa Irene Cacciola - icacciola@unime.it

Dr.ssa Gaia Francesca Caccamo - gcaccamo@unime.it

4. HUB Azienda Ospedaliera Papado Piemonte di Messina

U.O.C. Malattie Infettive

Tel. 090 - 3991

Dr. Nicola Tripodi - tripodinicola@alice.it

Dr. Stellario D'Andrea - s-dandrea@hotmail.it



5. HUB ARNAS Garibaldi-Nesima di Catania

U.O.C. Malattie Infettive Ospedale Garibaldi Nesima

Fax: 0957598666

Tel: 0957598647/0957598452

Prof. Bruno Cacopardo - cacopardobruno@inwind.it

Dr. Francesco Benanti - francesco.benanti@fastwebnet.it

U.O.D. di Epatologia Ospedale Garibaldi Nesima

Fax 095 7595455

Tel 095 7595307/095 7595536;

Dr. Russello Maurizio mail: mrussello58@gmail.com

Dr. Benigno Rosa: sebastiano.tringale@virgilio.it.

6. HUB A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele di Catania

U.O.C. di Medicina Interna, Policlinico

Fax: 0953781572,

Tel.: 0953781573;

Dr. Gaetano Bertino gaetano.bertino@unict.it

Dr.ssa Anna Lisa Ardiri - annalisaardiri@libero.it,

U.O.C. di Malattie Infettive Policlinico

Fax/Tel 095/7436252 ; 0957435957

Dr. Carmelo Iacobello cariac@tin.it

Dr. Arturo Montineri a.montineri@libero.it

Dr. Licia Larocca licialarocca@hotmail.it

7. HUB ASP di Siracusa Presidio Ospedaliero Umberto I

U.O.C. di Malattie Infettive Ospedale Umberto I, Siracusa

Fax 0931724213

Tel 0931724107-0931724106

Dr. Gaetano Scifo gaetanoscifo@infinito.it

Dr. Marco Di Stefano erdis@tin.it

8. HUB ASP di Ragusa Presidio Ospedaliero di Modica

U.O.C. di Malattie Infettive P.O. Modica

Tel 0932930488 – 0932 448370

Dr. Antonio Davì - davi.an@tiscali.it

9. HUB ASP di Trapani P.O. S. Antonio Abate – Trapani

U.O.C. Malattie Infettive

Tel 0923-809223

Dr. Vincenzo Portelli – vportel@tin.it

10. HUB Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione (ISMETT) Per la terapia dei pazienti in attesa di trapianto o già sottoposti a trapianto di fegato

Fax 0912192400

Dr. Riccardo Volpes – riccardovolpes@ismett.edu