

IL COMMISSARIO AD ACTA  
(delibera del Consiglio dei Ministri del 21 marzo 2013)

DECRETO n. 000388 del **07 AGO. 2013**

OGGETTO: Razionalizzazione dell'uso dei nuovi farmaci per la triplice terapia nella cura dell'epatite cronica attiva (HCV)

IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA REGIONALE  
IN QUALITA' DI COMMISSARIO AD ACTA

VISTA la Legge costituzionale 18 ottobre 2001, n.3;

VISTO lo Statuto della Regione Lazio;

VISTA la Legge regionale 18 febbraio 2002, n.6 e successive modificazioni;

VISTO il regolamento regionale del 28 marzo 2013, n. 2, concernente: "*Modifiche al regolamento regionale 6 settembre 2002, n. 1 (Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta Regionale)*" ed in particolare l'art. 8, comma 1;

VISTO il D.Lgs. 502/92 e successive modificazioni ed integrazioni recante "Riordino della disciplina in materia sanitaria" che disciplina il sistema di finanziamento a quota capitaria da assicurare alle Regioni per garantire livelli uniformi di assistenza e introduce il sistema di finanziamento e di remunerazione a prestazione dei soggetti pubblici e privati che erogano assistenza sanitaria nonché il principio della libertà di scelta, da parte dell'assistito, delle strutture eroganti;

VISTO l'accordo sottoscritto il 28 febbraio 2007 dal Ministero della Salute, dal Ministero dell'Economia e dal Presidente della Regione Lazio per l'approvazione del Piano di rientro di individuazione degli interventi per il perseguimento dell'equilibrio economico ai sensi dell'art. 1 comma 180 della L. 30 dicembre 2004 n. 311;

VISTA la Delibera di Giunta Regionale del 22/3/2013, n. 53, relativa: "*Modifiche del regolamento regionale del 6 settembre 2002, n. 1, concernente: Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta Regionale*", e successive modificazioni;

VISTO l'Atto di Organizzazione del 9/4/2013, n. A03015, concernente: "*Conferma delle strutture organizzative di base denominate "Aree" ed "Uffici" ai sensi del comma 2 dell'art. 8 del regolamento regionale n. 2 del 28 marzo 2013 "Modifiche al regolamento regionale 6 settembre 2002, n. 1 (Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta Regionale)*";



**IL COMMISSARIO AD ACTA**  
(*delibera del Consiglio dei Ministri del 21 marzo 2013*)

**DATO ATTO** che con Deliberazione del Consiglio dei Ministri del 21 marzo 2013 è stato conferito al Presidente pro-tempore della Giunta della Regione Lazio, Dr Nicola Zingaretti, l'incarico di Commissario *ad acta* per la prosecuzione del vigente piano di rientro dai disavanzi del settore sanitario della regione Lazio, secondo i Programmi operativi di cui all'articolo 2, comma 88, della legge 23 dicembre 2009, n. 191 e successive modifiche ed integrazioni;

**DATO ATTO** altresì, che con delibera del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2011 il Dr. Giuseppe Antonino Spata è stato nominato Sub Commissario per l'attuazione del Piano di Rientro della Regione Lazio, con il compito di affiancare il Commissario *ad acta* nella predisposizione dei provvedimenti da assumere in esecuzione dell'incarico commissariale di cui alla deliberazione del Consiglio dei Ministri del 23 aprile 2010;

**RICONOSCIUTO** che lo sviluppo della ricerca e dell'innovazione farmaceutica è comunque un valore imprescindibile per il paziente stesso;

**CONSIDERATO** che in Italia la prevalenza dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV) si attesta intorno al 2-4%, con curve di prevalenza età-specifiche ed un significativo aumento al di sopra di 50 anni e nelle Regioni centro-meridionali.

**CONSIDERATO** che l'infezione da genotipo 1, la più frequente, determina una notevole morbilità e mortalità ed è la causa più frequente di cirrosi epatica e carcinoma epatocellulare e rappresenta in Italia la principale indicazione per il trapianto di fegato

**CONSIDERATO** che, con la attuale terapia, è possibile ottenere la guarigione dell'epatite da virus C, genotipo 1 nel 35-55% dei casi, a seconda delle caratteristiche dei pazienti.

**CONSIDERATO** che i nuovi farmaci Antivirali ad Azione Diretta (DAA), che si utilizzano esclusivamente in aggiunta alla terapia convenzionale (SoC) nel trattamento dei pazienti affetti da genotipo 1, consentono di aumentare in modo significativo la probabilità di raggiungere la guarigione.

**CONSIDERATA**

- la necessità di gestire la terapia sulla base dell'andamento della viremia che deve essere valutabile in tempi molto brevi per identificare il rapporto costo/beneficio della prosecuzione della terapia;
- la necessità di gestire effetti collaterali più frequenti e gravi di quelli già rilevanti nella terapia tradizionale;
- la necessità di favorire l'aderenza alla complessità della terapia da parte del paziente;
- la necessità di gestire le interazioni farmacologiche;

**IL COMMISSARIO AD ACTA**  
*(delibera del Consiglio dei Ministri del 21 marzo 2013)*

**CONSIDERATO** che nella Regione Lazio insistono centri altamente specializzati nella prevenzione, diagnosi e cura di tale patologia

**VISTA** la Determinazione B03027 del 21 maggio 2012 che istituisce un gruppo lavoro per un percorso farmaco-terapeutico;

**RITENUTO** necessario individuare i centri prescrittori in base alle caratteristiche definite dal gruppo di lavoro regionale;

**VISTA** la nota prot n. 5975 del 11/01/2013 della Direzione Regionale Programmazione e Risorse SSR e successive integrazioni, che individua i centri abilitati alla prescrizione;

**VISTA** la nota prot. 15664 del 28/01/2013 della Direzione Regionale Programmazione e Risorse SSR e successive integrazioni che individua i nominativi degli specialisti prescrittori strutturati nei centri autorizzati

**CONSIDERATO** che il numero dei pazienti trattati/anno nella Regione Lazio nell'ultimo triennio si è mantenuto sostanzialmente stabile ed è di circa 2200 assistiti (dati ASP);

**CONSIDERATO** che la spesa sostenuta dalla Regione nel 2012 per l'acquisto della duplice terapia (ribavirina e peginterferone- $\alpha$ ) è stata di € 8.400.000 ( Flusso FARMED e Flusso DPC);

**CONSIDERATO** che i nuovi farmaci oggetto del presente Decreto, sono stati autorizzati all'immissione in commercio con Determine AIFA pubblicate sulla G.U n.287 del 10/12/2012 con classificazione classe A/PHT ;

**CONSIDERATA** che tali farmaci presentano un costo terapia per paziente di circa € 20.000;

**RITENUTO** che, al fine di assicurare le nuove terapie, in un'ottica di sostenibilità economica per il SSR, l'impatto aggiuntivo dei nuovi farmaci si prevede che sia di circa € 9.500.00 nel 2013, a livello Regionale;

**VISTO** il protocollo per il percorso diagnostico e terapeutico (PDT) per l'utilizzo di nuovi farmaci telaprevir e boceprevir per il trattamento dei paziente con epatite C, genotipo 1, parte integrante del presente decreto di cui costituisce l'Allegato A, si evidenzia quanto segue:

I pazienti con infezione cronica da HCV-genotipo 1, certificato da un test eseguito dopo il 2007, sia naive che experienced, debbono essere preliminarmente stadiati in relazione alle seguenti categorie cliniche:

IL COMMISSARIO AD ACTA  
(delibera del Consiglio dei Ministri del 21 marzo 2013)

- a) malattia HCV-relata inattiva o lieve-moderata (fibrosi da F0 a F2, Elastografia < 8.7 KPa)
- b) epatite cronica HCV-relata severa (Fibrosi >F3, o Elastografia >8.7<12.4 KPa)
- c) cirrosi compensata HCV-relata, 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.

Il trattamento antivirale con terapia triplice è 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  $\alpha$  2a (180  $\mu$ g/sett) o pegIFN $\alpha$  2b (1.5  $\mu$ 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 (risposta virologica sostenuta) con la sola terapia duplice e non hanno beneficio dall’aggiunta di un DAA.

2. è indicato proseguire la terapia aggiungendo un DAA (terapia triplice), secondo le indicazioni presenti rispettivamente nella scheda tecnica di Boceprevir e di Telaprevir.

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.

Nei pazienti naive con cirrosi, il test di sensibilità alla Soc può essere utilizzato per identificare i pazienti che non tollerano il trattamento.

**IL COMMISSARIO AD ACTA**  
*(delibera del Consiglio dei Ministri del 21 marzo 2013)*

**Pazienti experienced**

Nei pazienti relapsers e partial responders senza cirrosi non è di norma indicata l'esecuzione del test di sensibilità alla SoC, in quanto il tipo di risposta è per definizione già noto. Questi pazienti possono pertanto essere direttamente avviati alla terapia triplice, secondo gli schemi indicati nelle schede tecniche di Boceprevir e Telaprevir. Tuttavia, nei pazienti con cirrosi, il 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  $>1 \log_{10}$ . In questi pazienti la probabilità di SVR dopo terapia triplice è inferiore al 15% e potrebbe essere preferibile attendere la disponibilità di nuovi farmaci. Nei pazienti con riduzione di HCV RNA a 4 settimane  $>1 \log_{10}$  è indicata la prosecuzione del trattamento con terapia triplice secondo gli schemi indicati nelle rispettive schede tecniche di Boceprevir e di Telaprevir.

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 raccomandata l'esecuzione di un test di sensibilità alla SoC, anche al fine di un corretto inquadramento diagnostico, tenendo conto della presenza o meno di cirrosi, come già indicato nei paragrafi precedenti.

**VISTA** la necessità di un attento monitoraggio e controllo degli aspetti critici delle nuove terapie (aderenza, interazioni farmacologiche e effetti avversi);

**DATO ATTO** che il presente atto, per la sua natura, non è soggetto alla procedura di concertazione con le parti sociali;

**DECRETA**

per i motivi di cui in premessa che formano parte integrante e sostanziale del presente provvedimento:

1. di ratificare il Percorso Diagnostico e Terapeutico (PDT) per l'utilizzo di nuovi farmaci telaprevir e boceprevir per il trattamento dei paziente con epatite C, genotipo 1, stilato dal gruppo di lavoro che costituisce parte integrante del presente decreto (Allegato A), e verificarne la puntuale applicazione;
2. di individuare nella farmacia insistente nei centri autorizzati alla prescrizione l'unico ente erogatore di tali farmaci;

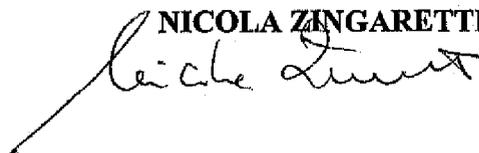


**IL COMMISSARIO AD ACTA**  
*(delibera del Consiglio dei Ministri del 21 marzo 2013)*

3. di dare mandato alla Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria, avvalendosi del Gruppo di Lavoro di cui Determinazione B03027 del 21 maggio 2012
- favorire la diffusione e applicazione del protocollo allegato tra tutti gli operatori sanitari e la sua implementazione nei Servizi Sanitari Regionali, anche attraverso programmi di formazione specifica;
  - prevedere la produzione di un modello per la valutazione d'impatto economico ed assistenziale del protocollo a livello regionale, comprensivo anche dei costi totali dell'assistenza, secondo metodologia di Health Technology Assessment (HTA);
  - monitorare l'applicazione del protocollo;

Di pubblicare il presente decreto sul Bollettino Ufficiale della Regione Lazio, nonché di renderla nota sul sito web della Regione Lazio all'indirizzo [www.regione.lazio.it](http://www.regione.lazio.it) nel link dedicato alla sanità.

**NICOLA ZINGARETTI**





**PROTOCOLLO PER IL PERCORSO DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO (PDT) PER L'UTILIZZO DEI NUOVI FARMACI TELAPREVIR E BOCEPREVIR PER IL TRATTAMENTO DEI PAZIENTE CON EPATITE C, GENOTIPO 1, NELLA REGIONE LAZIO E CRITERI PER L'IDENTIFICAZIONE DEI CENTRI ABILITATI ALLA PRESCRIZIONE**

**Gruppo di lavoro identificato con determinazione B03027 del 21 maggio 2012**

In Italia la prevalenza dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV) si attesta intorno al 2-4%, con curve di prevalenza età-specifiche ed un significativo aumento al di sopra di 50 anni e nelle Regioni centro-meridionali. L'infezione da genotipo 1, la più frequente, determina una notevole morbilità e mortalità, essendo la causa più frequente di cirrosi epatica e carcinoma epatocellulare. La malattia epatica HCV-relata da genotipo 1 rappresenta in Italia la principale indicazione per il trapianto di fegato.

Con l'attuale terapia antivirale convenzionale **duplice** (Peg-IFN e ribavirina per 24-48 settimane, *Standard of Care* di seguito indicato con 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 virologic response, SVR*), definita come non rilevabilità 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 e 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 SoC, realizzando pertanto una **terapia triplice**, consente di aumentare in modo significativo la probabilità di raggiungere la SVR. 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 (misurata dal livello di HCV-RNA), 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 comorbilità.

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 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:
  - *relapsers* (ripositivizzazione di HCV RNA dopo la sospensione del trattamento)
  - *partial non-responders* (riduzione di HCV RNA >2 log, ma persistenza di viremia durante la SoC)
  - *null responders* (riduzione di HCV RNA <2 log durante la SoC)

In ciascuna categoria di pazienti, prima di considerare qualunque tipo di trattamento, è necessario stadiare la malattia, stimandone la probabilità di evoluzione, anche in relazione all'aspettativa ed alla qualità di vita. In particolare debbono essere escluse patologie tumorali in atto, cardio-respiratorie, circolatorie, renali, o altre patologie sistemiche che possano impattare negativamente sulla aspettativa di vita del paziente ed individuate patologie neurologiche, psichiatriche, cutanee, ematologiche od infettive concomitanti che possano influenzare sfavorevolmente l'efficacia e/o l'aderenza al trattamento antivirale. Tali patologie non rappresentano necessariamente controindicazioni alla terapia antivirale se il rischio ad esse associato sia controllabile e/o prevedibilmente inferiore ai rischi legati alla evoluzione della malattia HCV-relata.

**Il Gruppo di lavoro preposto alla individuazione delle modalità assistenziali e terapeutiche per i pazienti con epatite C cronica ha definito le seguenti linee di indirizzo per l'utilizzo della triplice terapia nella Regione Lazio:**

I pazienti con infezione cronica da HCV-genotipo 1, certificato da un test eseguito dopo il 2007, sia *naive* che *experienced*, debbono essere preliminarmente stadiati in relazione alle seguenti condizioni cliniche:

- a) malattia HCV-relata inattiva o lieve-moderata (fibrosi da F0 a F2, Elastografia < 8,7 KPa)
- b) epatite cronica HCV-relata severa (Fibrosi  $\geq$ F3, o Elastografia compresa tra 8,7 e 12,4 KPa)
- c) cirrosi compensata HCV-relata, 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 alla lettera d) – cirrosi scompensata –, in quanto è prevedibile una probabilità a priori di SVR molto bassa a fronte di considerevoli rischi indotti dalla terapia stessa.

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

Il trattamento antivirale con terapia triplice è raccomandato nelle condizioni indicate alle 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  $\alpha$  2a (180  $\mu$ g/sett) o pegIFN  $\alpha$  2b (1,5  $\mu$ 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.

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.

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.

Nei pazienti con cirrosi il test di sensibilità alla SoC può essere utilizzato per identificare i pazienti che non tollerano il trattamento.

## Pazienti *experienced*

Nei pazienti *relapsers* e *partial responders* senza cirrosi non è di norma indicata l'esecuzione del test di sensibilità alla SoC, in quanto il tipo di risposta è per definizione 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.

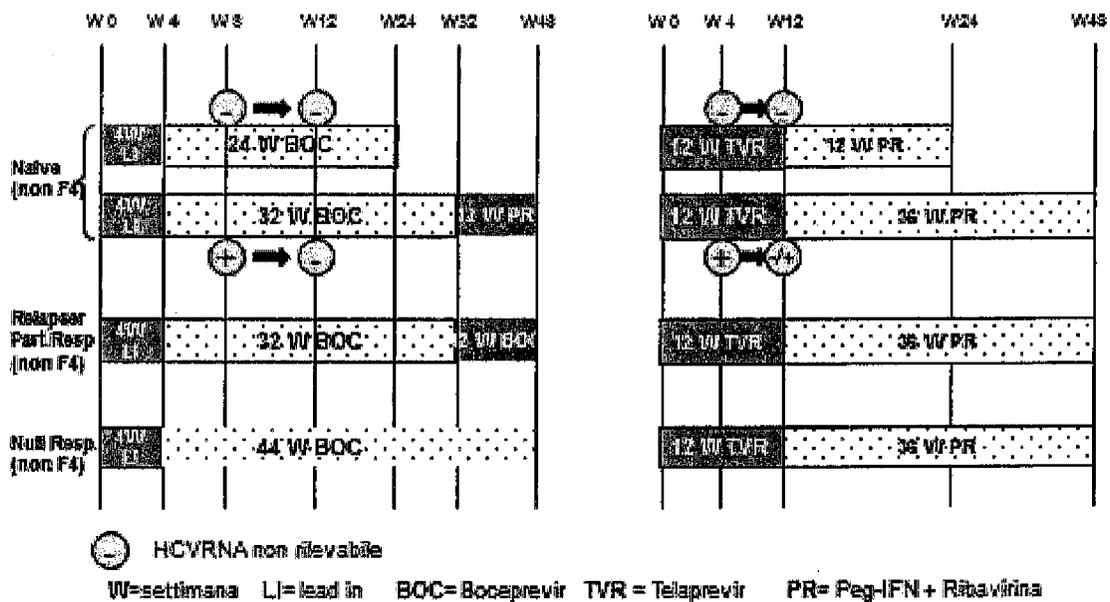
Nei pazienti *null-responders* l'esecuzione di un test di sensibilità alla SoC è indicato per valutare la tollerabilità al trattamento e per identificare i pazienti che non mostrano una riduzione di HCV RNA a 4 settimane  $>1 \log_{10}$ . In questi pazienti la probabilità di SVR dopo terapia triplice è inferiore al 15% e potrebbe essere preferibile attendere la disponibilità di nuovi farmaci. Nei pazienti con riduzione di HCV RNA a 4 settimane  $>1 \log_{10}$  è indicata la prosecuzione del trattamento con terapia triplice secondo gli schemi indicati nelle rispettive schede tecniche di Victrelis ed Incivo.

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 raccomandata l'esecuzione di un test di

sensibilità alla SoC, anche al fine di un corretto inquadramento diagnostico, tenendo conto della presenza o meno di cirrosi, come già indicato nei paragrafi precedenti.

Gli schemi di trattamento raccomandati con BOC e TVP sono indicati nella fig. 1.

## Algoritmo di trattamento con DAA



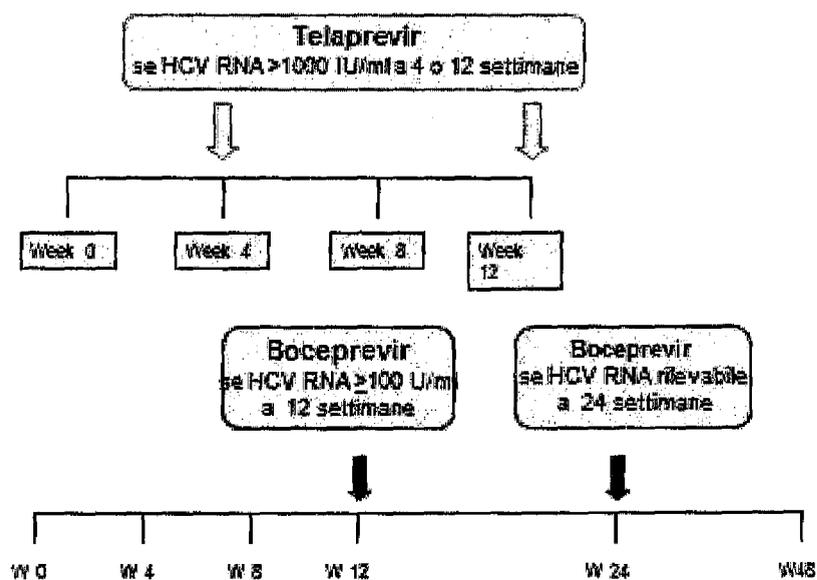
In sintesi, il trattamento raccomandato con Telaprevir é 750 mg tre volte al giorno, associato a pegIFN  $\alpha$  2a (180  $\mu$ g/sett) o  $\alpha$  2b (1,5  $\mu$ g/Kg di peso/sett) e ribavirina (15 mg/kg di peso) per 12 settimane complessive, seguito da terapia duplice per ulteriori 12 (nei pazienti 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  $\alpha$  2a (180  $\mu$ g/sett) o  $\alpha$  2b (1.5  $\mu$ g/Kg di peso/sett) 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.

*Handwritten signature*

Le regole di interruzione del trattamento (*stopping rules*) con triplice terapia sono illustrate nella fig. 2.

## Stopping rules per l'utilizzo di DAA



### **Requisiti dei centri prescrittori di DAA per HCV nella Regione Lazio**

- **Avere documentata esperienza nel trattamento delle epatiti croniche C, anche in stadio di fibrosi avanzata, cirrosi ed ipertensione portale.**
- **Avere trattato negli ultimi 3 anni almeno 25 pazienti per anno con terapia duplice, come certificato dalle Direzioni Sanitarie di riferimento**
- **Disporre di almeno una unità clinica dedicata alla Epatologia, operante nell'ambito di strutture di Gastroenterologia, Malattie Infettive o Medicina Interna, specificandone la denominazione esatta ed il responsabile clinico**
- **Prevedere di utilizzare una cartella clinica elettronica dedicata, proposta e monitorata a cura del tavolo tecnico regionale e recepita con apposito atto normativo della Regione Lazio, da aggiornare mensilmente**
- **Disporre di un laboratorio in grado di fornire le risposte virologiche relative alla misurazione di HCV RNA entro 4-6 giorni**
- **Disporre di esperienza nella esecuzione/refertazione di biopsie epatiche e/o di elastometria epatica.**
- **Disporre di reparto di degenza per la gestione delle complicanze della malattia HCV-relata e/o della terapia**
- **Disporre di personale infermieristico dedicato all'ambito epatologico**
- **Indicare il nominativo di un dermatologo di riferimento**
- **Disporre di reperibilità telefonica H12, per sette giorni alla settimana**

**L'accreditamento Regionale per la prescrizione di DAA sarà sottoposto a conferma annuale, tenendo conto del numero di pazienti trattati e dei risultati ottenuti**

**I centri epatologici che allo stato attuale non presentano i requisiti per la prescrizione/gestione di DAA avranno cura di indicare ai pazienti nei quali è indicato il trattamento con triplice terapia il centro prescrittore di riferimento, tenendo conto anche dell'esigenze del paziente.**

## Popolazioni speciali

Nei pazienti con coinfezione da HIV e HCV, l'opportunità di un trattamento anti HCV basato su triplice terapia deve essere valutata.

Il trattamento con farmaci ad azione diretta nel paziente coinfecto può pregiudicare il trattamento dell'infezione da HIV per l'elevato numero di compresse da assumere, per la tossicità e per l'elevato potenziale di interazioni farmacologiche.

Telaprevir e Boceprevir sono substrati ed inibitori del sistema del citocromo P450 (in particolare l'isoenzima CYP3A4) e della glicoproteina P e possono avere interazioni con farmaci anti HIV che utilizzano le stesse vie metaboliche ([www-hiv-druginteractions.org](http://www-hiv-druginteractions.org)).

Le possibilità di utilizzo di Telaprevir o Boceprevir associati a SoC in pazienti in trattamento antiretrovirale si possono così riassumere:

- Pazienti in terapia con RAL + 2 NRTI: Impiego sia di Boceprevir che di Telaprevir
- Pazienti in terapia con ATV/r + 2 NRTI: Impiego di Telaprevir; Boceprevir sconsigliato
- Pazienti in terapia con EFV +2 NRTI: Impiego di Telaprevir (1125 mg ogni 8 ore)  
Boceprevir sconsigliato
- Pazienti in terapia con DRV/r +2 NRTI: Sconsigliato Boceprevir e Telaprevir
- Pazienti in terapia con LPV7r + 2 NRTI: Sconsigliato Boceprevir e Telaprevir

(Legenda: RAL Raltegravir; ATV Atazanavir; EFV Efavirenz; DRV Darunavir; LPV Lopinavir; r Ritonavir; NRTI inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa).

(Linee guida italiane per l'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 a cura del Min. della Salute Luglio 2012; Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-infected Adults and Adolescents DHHS 27 March 2012 <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>)

Le indicazioni sopra riportate si riferiscono ai risultati attualmente disponibili circa il profilo delle interazioni farmacologiche e che potrebbero modificarsi in seguito alla disponibilità di dati relativi a nuovi trials clinici.

Per quel che riguarda i criteri di eleggibilità al trattamento con Telaprevir e Boceprevir nei pazienti con coinfezione da HIV/HCV, questa seguirà le stesse regole identificate per i pazienti monoinfetti e già rappresentate in questo documento.

### **Modalità prescrizione ed erogazione DAA**

In base alla Determina AIFA del 26 novembre 2012, recepita con G.U. 287 del 10 dicembre 2012, i due nuovi farmaci per il trattamento dell'epatite C cronica (Boceprevir e Telaprevir) sono stati classificati ai fini della rimborsabilità SSN in classe A-PHT e la prescrizione è limitata ai centri prescrittori individuati dalla Regione ed agli specialisti in malattie infettive, gastroenterologia e medicina interna.

Si ritiene che, al fine di un miglior monitoraggio e controllo degli aspetti critici delle nuove terapie (aderenza, interazioni farmacologiche e effetti avversi), nella Regione Lazio questi farmaci debbano essere prescritti dagli specialisti in malattie infettive, gastroenterologia e medicina interna strutturati all'interno dei centri sopra individuati, ed erogati dal Servizio di Farmacia dei centri autorizzati che svolgerà anche funzione di supporto al clinico e al paziente nella gestione della terapia.

### **Valutazioni farmaco-economiche sull'uso dei DAA nella Regione Lazio**

La tabella sottostante rappresenta la distribuzione, sia in termini percentuali che numerici, dei pazienti trattati con Genotipo 1 nel Lazio calcolata a partire dai dati forniti dai clinici.

	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>
Totale pazienti trattati regione Lazio G1	1.232	1.244	1.104
Proporzione Pazienti con fibrosi F3	13,6%	12,9%	13,2%
Totale pazienti trattati regione Lazio (F3)	168	160	146
Proporzione Pazienti con fibrosi F4	8,4%	9,3%	8,9%
Totale pazienti trattati regione Lazio (F4)	104	116	98
Proporzione Pazienti con cirrosi compensata	5,8%	6,4%	6,1%
Totale pazienti trattati con cirrosi compensata	72	80	68
Proporzione Pazienti con fibrosi da F0 a F2	24,7%	27,1%	25,9%
Totale pazienti trattati regione Lazio (F0-F2)	304	338	286
Proporzione Pazienti relapser	11,7%	12,1%	11,9%
Totale pazienti trattati relapser	144	151	132

La spesa sostenuta allo stato attuale per paziente in trattamento con la duplice terapia utilizzando i dati di acquisto della ribavirina da gara regionale e i dati di acquisto e di distribuzione media dei due interferoni peghilati è quella di seguito rappresentata:

Farmaci e confezioni	% di utilizzo	Costo medio ponderato per settimana (€)	Costo medio ponderato annuo (€)	Quota utilizzo
<b>Peginterferone alfa-2a</b>				
Fiale/penna 180 mcg - 5 ml	93,23%	€ 173,70	€ 6.920,13	77%
Fiale/penna 135 mcg - 5 ml	6,77%			
<b>Peginterferone alfa-2b</b>				
Fiale/penna 50 mcg - 5 ml	2,70%	€ 151,34	€ 6.029,42	23%
Fiale/penna 80 mcg - 5 ml	34,54%			
Fiale/penna 100 mcg - 5 ml	31,14%			
Fiale/penna 120 mcg - 5 ml	25,12%			
Fiale 150 mcg - 5 ml	6,49%			
<b>Ribavirina</b>				
168 cps		€ 10,50	€ 418,32	costante
200 mg				

Secondo quanto descritto nel documento e considerata una percentuale di pazienti che non potranno essere arruolati con le nuove terapie per motivi clinici, la distribuzione di utilizzo delle seguenti terapie e la conseguente previsione di spesa incrementale regionale per il triennio 2013/2015, utilizzando come popolazione pazienti da trattare, quella degli anni 2010-2011-2012 indicati nella tabella precedente è sotto riportata:

Combinazioni di trattamento 2013-2015	Distribuzione di utilizzo	Numero pz trattati 2013	Numero pz trattati 2014	Numero pz trattati 2015
Duplice PEG-IFN Alpha 2a	41,00%	505	510	453
Duplice PEG-IFN Alpha 2b	19,00%	234	236	210
Boceprevir + Duplice PEG-IFN Alpha 2a	14,00%	172	174	155
Boceprevir + Duplice PEG-IFN Alpha 2b	3,50%	43	44	39
Telaprevir + Duplice PEG-IFN Alpha 2a	16,50%	203	205	182
Telaprevir + Duplice PEG-IFN Alpha 2b	6,00%	74	75	66
<b>TOTALE</b>	<b>100,00%</b>	<b>1232</b>	<b>1244</b>	<b>1104</b>

<b>Scenario Futuro con triplice terapia</b>			
	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>
<b>Costo Trattamento Regione Lazio</b>	<b>€ 17.981.471</b>	<b>€ 18.156.615</b>	<b>€ 16.113.266</b>
<b>Incremento di spesa con triplice terapia, ipotizzando il medesimo trend del 2010 -2012</b>			
	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>
<b>Scenario 2 vs 1</b>	<b>€ 9.191.562</b>	<b>€ 9.281.090</b>	<b>€ 8.236.595</b>

Tale scenario non tiene conto dei risparmi incrementali derivanti da una riduzione di prezzi della duplice terapia (riduzione prezzo peg-interferone  $\alpha 2b$  del 5% come da G.U.), nonché della possibilità di terapie di durata ridotta, sulla base della risposta virologica precoce in corso di trattamento.

#### **Costi e peso delle patologie HCV correlate nella Regione Lazio**

I costi associati alle epatiti virali sono elevati e tendono ad aumentare in funzione dell'aggravarsi della patologia. Ai costi diretti delle cure somministrate per l'epatite si aggiungono quelli indiretti collegati alla perdita di produttività per disabilità e morte prematura delle persone affette dalla malattia [1].

L'epatite cronica da virus C, infatti, modifica lo stato di salute e determina una considerevole perdita di produttività (fatica e riduzione della qualità di vita anche quando non si riscontra la progressione del danno epatico). A questo bisogna poi aggiungere una riduzione significativa delle condizioni generali di salute (attività fisica, lavorativa e sociale complessivamente inferiori nei pazienti con infezione cronica lieve o moderata rispetto alla popolazione generale).

È stato stimato, poi, che la prevalenza dell'infezione da HCV in Italia possa variare tra un 2% ed un 3,5% [2, 3, 4, 5]. Sulla base di tali dati, sono stati calcolati gli intervalli con cui si distribuiscono i

<sup>1</sup> Carosi G, Caporaso N, Gardini I, Mazzotta F, Prati D, Rizzetto M, Rossi A, Salvagnini M, Taliani G: Epatiti Summit 2010 - Un'emergenza sommersa: opinioni e strategie a confronto.; 2010.

<sup>2</sup> ECDC Technical Report Hepatitis B and C in the EU neighborhood: prevalence, burden of disease and screening policies. September 2010. 2010.

<sup>3</sup> Libro Bianco AISF 2011 – Proposta per un piano nazionale per il controllo delle malattie epatiche. Definizione ambiti e possibili interventi. 2011.

<sup>4</sup> EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011, 55:245-264.

<sup>5</sup> ISTAT. Dati di popolazione relativi al 2010. [www.demo.istat.it/pop2010/index.html](http://www.demo.istat.it/pop2010/index.html).

pazienti in ogni singolo stato di patologia HCV-correlata per la regione Lazio.

Si ritiene che il numero dei pazienti attualmente in carico nei centri deputati alla gestione e al monitoraggio delle patologie HCV-correlate corrisponda, nella regione Lazio, a circa 7.058 (IC95%: 6.416-11.228).

**Tabella 1**

Variabili	Stime epidemiologiche	
	Minimo	Massimo
Prevalenza	2,0%	3,5%
Popolazione infetta	114.574	200.504
Cronicizzazione 70%	80.202	140.353
Cirrosi 15-20%	14.237	24.915
Trapianti anno *	43	75
Epatocarcinomi anno *	271	475
Decessi anno *	667	1.166

\*Fonte: Regione Lazio 2012

Per quanto riguarda i costi sanitari diretti, le diverse voci (ricoveri ospedalieri, visite mediche, procedure diagnostiche e terapie) prendono in considerazione la frequenza di ospedalizzazione, la durata media della degenza, il costo degli interventi e la terapia farmacologica, calcolati per ciascuno stadio della patologia, in base a rilievi nazionali.

I costi del trattamento aumentano, come evidenziato in letteratura, in funzione del grado di severità della condizione patologica. Ovviamente, così come confermato da uno studio USA [6] esiste una correlazione diretta tra severità della morbosità e costi.

La preponderanza delle risorse è assorbita dalla cirrosi e dalle forme avanzate di epatopatia. La spesa che i servizi sanitari sostengono attualmente si associa ad una ridotta probabilità di riguadagnare salute.

Combinando i dati di costo unitario e quelli epidemiologici, è stata stimata la spesa complessiva diretta sostenuta annualmente per le patologie HCV-correlate nella regione Lazio. Pur essendo stata stimata in modo conservativo, la spesa annuale assorbita dalle manifestazioni indotte dall'HCV è compresa tra 31,5 e 55,2 milioni di €.

<sup>6</sup> Pyenson B, Fitch K, Iwasaki K: Consequences of Hepatitis C Virus (HCV): Costs of a Baby Boomer Epidemic of Liver Disease. Milliman, Inc.; 2009.

Una cifra leggermente più elevata è dissipata per perdite di produttività (costi indiretti). Infatti, applicando lo stesso metodo che ha permesso di stimare i costi diretti, è stato possibile calcolare che l'impatto delle patologie HCV-correlate in termini di costi indiretti dovrebbe essere compreso tra i 38,6 e i 67,8 milioni di €.

Tabella 2

Variabili	Costi Diretti € ML		Costi Indiretti € ML	
	Minimo	Massimo	Minimo	Massimo
Cronicizzazione 70%	9,4	16,5	9,8	17,1
Cirrosi 15-20%	16,5	28,9	19,1	33,6
Trapianti anno	3,6	6,4	0,4	0,7
Epatocarcinomi anno	1,9	3,4	1,3	2,3
Decessi anno			8,0	14,1
<b>Totale</b>	<b>31,5</b>	<b>55,2</b>	<b>38,6</b>	<b>67,8</b>

In base ai dati descritti in precedenza, è stato stimato l'onere (spesa annuale media) sostenuto annualmente per le patologie HCV-correlate nella regione Lazio. L'HCV assorbe circa 80 milioni di Euro. Di questi, poco meno della metà (44,9%) è costituito da costi diretti: 21,6% per farmaci e 23,3% per spese ospedaliere e di gestione.

Ancora, esaminando con attenzione la spesa ospedaliera, con riferimento alla tipologia di pazienti considerati (cirrosi, HCV cronica, trapianti ed epatocarcinomi), ci si rende conto che ci troviamo di fronte a pochi pazienti ospedalizzati caratterizzati da una spesa media pro-capite molto elevata. Viene poi confermato, come detto in precedenza, che i costi diretti sostenuti dal SSN aumentano proporzionalmente alla severità del quadro clinico.

Tale documento redatto dal gruppo di lavoro potrà essere soggetto a modifiche e integrazioni a seguito delle criticità o dei riscontri che si avranno nella sua applicazione.

A tale scopo il gruppo di lavoro si riunirà con cadenza trimestrale per una valutazione puntuale dei dati inviati dalle strutture sanitarie individuate per la prescrizione.