

Direzione Regionale: SALUTE E INTEGRAZIONE SOCIOSANITARIA

Area: CR-11/02 POLITICA DEL FARMACO

## DETERMINAZIONE

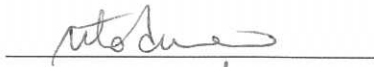
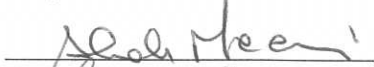

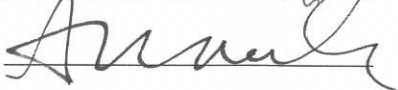



N. 60/222 del 12 FEB. 2015

Proposta n. 1613 del 10/02/2015

Oggetto:

recepimento del protocollo "Razionalizzazione dell'uso dei nuovi farmaci per la cura dell'epatite cronica attiva (HCV)".

Proponente:

Estensore	DENARO RITA	
Responsabile del procedimento	MECOZZI ALESSANDRA	
Responsabile dell' Area	L. LOMBARDOZZI	
Direttore Regionale	F. DEGRASSI	
Protocollo Invio		
Firma di Concerto		
		

**OGGETTO:** recepimento del protocollo “Razionalizzazione dell’uso dei nuovi farmaci per la cura dell’epatite cronica attiva (HCV)

**IL DIRETTORE DELLA DIREZIONE REGIONALE SALUTE E INTEGRAZIONE SOCIO SANITARIA**

Su proposta del Dirigente dell’Area Politica del Farmaco;

VISTA la legge statutaria 11 novembre 2004, n. 1 “Nuovo Statuto della Regione Lazio”;

VISTA la legge regionale n. 6 del 18 febbraio 2002, avente ad oggetto “Disciplina del sistema organizzativo della Giunta e del Consiglio e disposizioni relative alla dirigenza ed al personale regionale”, 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;

VISTA la costituzione gruppo di lavoro individuato con determinazione dirigenziale n. B03027 del 21.05.2012 il cui obiettivo è quello di definire criteri ottimali e sostenibili per l’utilizzo degli antivirali diretti (DAA) di seconda generazione per la cura di HCV nella Regione Lazio;

VISTO il Decreto U00388 del 07/08/2013 “Razionalizzazione dell’uso dei nuovi farmaci per la triplice terapia nella cura dell’epatite cronica attiva (HCV)”;

VISTO che i nuovi farmaci Antivirali ad Azione Diretta (DAA), consentono di aumentare in modo significativo la probabilità di raggiungere la guarigione.

VISTO l’elevato costo di tali trattamenti e il loro impatto sulla spesa farmaceutica regionale;

VISTI i centri clinici individuati, per la prescrizione dei nuovi farmaci (Centri Prescrittori);

VISTO il supporto del partner informatico LAIT e del Servizio Regionale per la Sorveglianza delle Malattie infettive presso l’INMI Lazzaro Spallanzani (SERESMI), per l’analisi e lo sviluppo di tale sistema di rete ed il trattamento dei dati esterni;

CONSIDERATA la necessità di assicurare i nuovi trattamenti in un’ottica di sostenibilità del sistema;

CONSIDERATA la necessità ai fini programmatori di istituire un sistema regionale per il supporto ed il controllo dell’erogazione delle nuove terapie;

RITENUTO NECESSARIO a tal fine recepire il protocollo “Razionalizzazione dell’uso dei nuovi farmaci per la cura dell’epatite cronica attiva (HCV)”, che costituisce parte integrante e sostanziale del presente atto

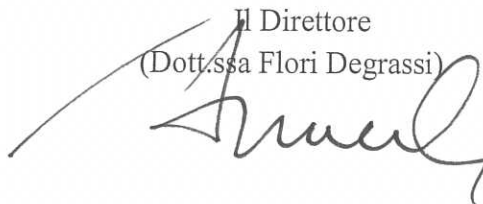
## DETERMINA

Per le motivazioni espresse in premessa, che formano parte integrante del presente provvedimento

- di recepire il protocollo “Razionalizzazione dell’uso dei nuovi farmaci per la cura dell’epatite cronica attiva (HCV)”.

Il presente provvedimento entrerà in vigore dal giorno della sua adozione e sarà reso disponibile sul sito web della Regione Lazio all’indirizzo [www.regione.lazio.it](http://www.regione.lazio.it)

Il Direttore  
(Dott.ssa Flori Degrassi)



## Razionalizzazione dell'uso dei nuovi farmaci per la cura dell'epatite cronica attiva (HCV)

Obiettivo generale .....	2
Epidemiologia.....	3
Epatite C nel mondo, in Italia e nel Lazio .....	3
Disponibilità dei farmaci in Europa ed in Italia .....	4
Eleggibilità al trattamento .....	5
Regime di rimborsabilità dei trattamenti con nuovi DAA nella regione Lazio .....	6
Potenzialità ed adeguatezza del sistema di rete .....	7
Metodologia.....	7
Soggetti ed istituzioni partecipanti .....	7
Sviluppo del sistema di rete.....	8
Compiti del sistema di rete .....	9
Modalità di raccolta delle informazioni.....	9
Controllo di qualità.....	10
Risultati attesi .....	10
Percorsi di inserimento, gestione ed accesso ai dati contenuti nel sistema informatico.....	11
Trattamento dati.....	11
Inserimento e Accesso ai dati .....	11
Allegato 1: flusso delle informazioni .....	13
Allegato 2: Tracciato informazioni.....	14
Allegato 3: Criteri per l'accesso al trattamento in regime di completa rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Regionale del Lazio .....	23
Bibliografia.....	24

## Obiettivo generale

Il presente documento, realizzato dagli esperti del Gruppo di Lavoro Regionale individuato con determina n. B03027 del 21/5/2012, ha l'obiettivo di definire criteri ottimali e sostenibili per l'utilizzo degli antivirali diretti (DAA) di seconda generazione per la cura di HCV nella Regione Lazio.

I destinatari di tale documento sono i Direttori Generali e Sanitari delle Aziende Ospedaliere regionali, i Comitati Etici, l'Area Politica del Farmaco e Rete Ospedaliera ed i medici prescrittori specialisti in Gastroenterologia, Malattie Infettive. Poiché i trattamenti con DAA di seconda generazione sono attualmente in fase di rapida evoluzione, tale da comportare la possibilità di cambiamenti nelle loro raccomandazioni d'uso e riduzione dei costi, quanto indicato nel presente documento di indirizzo regionale deve intendersi dinamico, con opportune modifiche che saranno indicate dal Gruppo di Lavoro.

A tal fine si ritiene indispensabile la costruzione di un sistema regionale per il supporto ed il controllo dell'erogazione delle nuove terapie per il trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) con i nuovi farmaci. Questo sistema è da intendersi come una componente organica al sistema sanitario del Lazio al fine di ottimizzare l'accesso alle cure e l'erogazione dei farmaci. La Regione si avvarrà, per l'analisi dei dati, del supporto del Servizio Regionale per la Sorveglianza e controllo delle Malattie Infettive (SERESMI) istituito con dal DCA U00314 del 07/10/2014 presso l'INMI Lazzaro Spallanzani.

Il sistema avrà la funzione di costruire una base dati condivisa tra la Regione Lazio, l'INMI e tutti i centri clinici regionali abilitati alla prescrizione dei nuovi trattamenti con DAA, con il fine di:

- a) monitorare le modalità di accesso ai nuovi farmaci a livello regionale;
- b) valutare l'efficacia delle nuove terapie anti-HCV con DAA;
- c) controllare l'aderenza dei centri clinici alle disposizioni regionali per l'erogazione dei trattamenti in regime di rimborsabilità completa a carico del servizio sanitario regionale;
- d) stabilire una base sulla quale sarà possibile sviluppare studi *ad hoc* mirati all'ottimizzazione del rapporto costo-efficacia delle nuove terapie attraverso un approccio di medicina personalizzata basata sull'evidenza.

Il processo di valutazione del percorso assistenziale e la produzione di nuove evidenze sarà attuato secondo due modalità tra loro sinergiche:

- a) la realizzazione di analisi pianificate e la produzione di report periodici sui dati prodotti dal sistema di rete con il fine di descrivere in modo aggiornato la situazione corrente, valutare la presenza di potenziali trend storici ed evidenziare le potenziali criticità dei percorsi assistenziali per i pazienti affetti da epatite cronica C;
- b) la proposta e l'implementazione di studi specifici mirati a rispondere ai singoli interrogativi che saranno, di volta in volta, ritenuti cruciali per l'ottimizzazione dei percorsi assistenziali.

## **Epidemiologia**

### *Epatite C nel mondo, in Italia e nel Lazio*

L'HCV infetta cronicamente circa 180 milioni di persone nel mondo e ne uccide circa 350.000 ogni anno. Si stima che nel corso degli ultimi anni in grandi paesi occidentali come gli Stati Uniti l'infezione da HCV abbia causato un numero maggiore di decessi rispetto all'AIDS. [1]

L'Italia è tra i paesi dell'Unione Europea con maggior numero di persone cronicamente infette con HCV. E' stato suggerito che nel nostro Paese la prevalenza di soggetti infetti si attesti intorno al 3-4% con picchi oltre il 25% in aree specifiche del Mezzogiorno. [2] Non esistono stime dirette dell'incidenza dell'infezione, tuttavia modelli matematici ed opinioni di singoli esperti indicano che i nuovi casi di HCV in Italia potrebbero essere tra 300 e 1.000 ogni anno. [3-4] Queste stime, su cui in verità non esiste unanime accordo, vanno interpretate alla luce del fatto che l'endemia dell'infezione è fortemente eterogenea a livello delle singole Regioni Italiane e che esiste un forte effetto coorte che produce prevalenze di infezione significativamente differenti tra i soggetti nati prima o dopo gli anni '70. [5-6] Non sono note stime condivise e basate sull'evidenza circa il reale numero di morti attribuibili all'infezione, tuttavia è opinione di alcuni esperti che in Italia circa 10.000 soggetti possano morire per cause collegate all'infezione ogni anno. [4]

Le stime di incidenza e prevalenza di HCV nella Regione Lazio sono ancora più incerte di quelle nazionali. Alcuni dati risalenti alla metà degli anni 90 condotti su popolazioni non rappresentative indicano prevalenze intorno all'8.4%. Sulla base di stime relative ad una survey effettuata presso alcuni grandi centri ospedalieri del Lazio, si può ritenere che vi siano circa 10.000 pazienti con epatite cronica C, con quadri di malattia variabili.

Sia gli studi che la stima di dati sopra esposta non identificano in modo puntuale la realtà Regionale. Questa carenza suggerisce che, in assenza dell'istituzione di percorsi centralizzati, sarà impossibile avere un monitoraggio tempestivo dei flussi e delle modalità di accesso alle nuove cure, valutare il rapporto di costo/efficacia dei differenti trattamenti, produrre stime attendibili circa l'impatto dei nuovi interventi assistenziali rendendo difficile il governo della spesa e la sostenibilità del sistema.

### ***Disponibilità dei farmaci in Europa ed in Italia***

Allo stato attuale sono approvati dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) i seguenti farmaci per il trattamento dell'Epatite cronica C.

La Ribavirina e gli interferoni pegilati (PEG-IFN a2a e PEG-IFN a2b) sono farmaci senza azione virale diretta ed hanno rappresentato lo standard di cura (*Standard of care, SOC*) nel corso degli ultimi 15 anni. La loro efficacia si attesta intorno al 50% e dipende significativamente dalla stadio di malattia epatica e genotipo virale.

Boceprevir e Telaprevir (DAA di prima generazione) agiscono inibendo la poli-proteina virale NS3/4A (proteasi). Entrambe le molecole devono obbligatoriamente essere usate in combinazione con interferone pegilato e Ribavirina. Benché si siano dimostrati efficaci in soggetti che non avevano risposto alla SOC, questi farmaci hanno notevoli restrizioni dovute al fatto che sono attivi sul solo genotipo 1, sono di difficile impiego nei soggetti che hanno ricevuto trapianto d'organo ed hanno significativi effetti avversi. Per tali motivi è ragionevole ritenere che l'uso di questi farmaci sarà marginale nel prossimo futuro.

Sofosbuvir è stato approvato dall'AIFA con G.U del 05/12/2014. E' un farmaco che agisce inibendo la proteina virale NS5B che è l'enzima che permette la copia del genoma virale (RNA polimerasi RNA dipendente). E' attualmente l'unico DAA di seconda generazione che può essere impiegato al di fuori di protocolli di uso compassionevole o studi clinici. Può essere utilizzato sia in associazione con PEG-IFN e ribavirina che con la sola Ribavirina. Il farmaco è attivo su tutti i genotipi virali, ha dimostrato alti livelli di efficacia e, in virtù del suo utilizzo anche senza PEG-IFN, può essere somministrato anche a soggetti non tolleranti PEG-IFN come gli affetti da cirrosi epatica scompensata e i riceventi di trapianto d'organo. L'associazione di Sofosbuvir con altri DAA è già raccomandata da linee guida internazionali. [7-8] Visti gli altissimi livelli di efficacia e l'ottima tollerabilità di queste combinazioni è prevedibile che rappresenteranno a breve lo standard di cura anche in Italia e nel Lazio.

I farmaci sotto descritti sono stati approvati dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA).

Daclatasvir è stato approvato dall'EMA il 22/08/2014. E' un farmaco che agisce inibendo la proteina virale NS5A che è un cofattore fondamentale per la replicazione virale. Studi sperimentali hanno indicato che questo farmaco è altamente efficace nel trattamento dell'epatite cronica C in associazione a Sofosbuvir senza l'uso di PEG-IFN e Ribavirina. In Italia il farmaco non è ancora disponibile e può essere usato solo all'interno di protocolli di uso compassionevole o studi clinici. E' ragionevole credere che il farmaco sarà comunque disponibile anche in Italia e nel Lazio nel corso dei prossimi 6-12 mesi.

Simeprevir è stato approvato dall'EMA il 14/05/2014. E' un farmaco che agisce inibendo la poli-proteina virale NS3/4A (proteasi). Studi sperimentali hanno indicato che questo farmaco è altamente efficace nel trattamento dell'epatite cronica C in associazione a Sofosbuvir o in associazione con di PEG-IFN e Ribavirina. Il farmaco è attivo sul solo genotipo 1 ed in assenza di mutazioni specifiche che conferiscono resistenza.

Ledipasvir, in associazione con Sofosbuvir, è stato approvato dall'EMA il 17/11/2014. Agisce inibendo la proteina virale NS5A, similmente al Daclatasvir. I vantaggi principali sono la co-formulazione e la posologia molto conveniente (1 compressa al giorno per 12 - 24 settimane).

### ***Eleggibilità al trattamento***

Esistono attualmente diverse linee guida internazionali per l'utilizzo dei nuovi farmaci. [7-8] Nel loro complesso queste linee guida indicano che il trattamento deve tenere conto dello stadio della malattia epatica, la risposta a precedenti trattamenti anti-virali ed il genotipo virale. La Regione Emilia Romagna ha promosso un comitato di tecnici che ha sviluppato una proposta di criteri di eleggibilità al trattamento applicabile alla realtà italiana nel prossimo futuro [9] .

Tuttavia, per quanto riguarda il reale utilizzo che verrà fatto dei nuovi farmaci nello specifico contesto regionale del Lazio si deve tenere conto:

1. della reale disponibilità e rimborsabilità dei farmaci a livello nazionale e regionale;
2. dei regimi di rimborsabilità che verranno negoziati per ciascun farmaco da usare in associazione;
3. del fatto che, nel corso dei prossimi anni, le linee guida avranno rapide mutazioni dovute all'acquisizione di nuove conoscenze;



4. delle aspettative sia dei medici che dei pazienti al corrente della prossima introduzione di nuove molecole che promettono livelli di successo sempre più alti e meno effetti avversi;
5. della sostenibilità economica dell'accesso ai nuovi farmaci.

Il problema della disponibilità dei farmaci e della sostenibilità economica di questi nuovi interventi è di particolare rilievo. Il primo DAA di seconda generazione registrato è il Sofosbuvir, con un costo di € 37.000 per trattamento non considerando i meccanismi di pay-back. Allo stato attuale la rimborsabilità è limitata al trattamento combinato con ribavirina e PEG-IFN o in associazione con la sola ribavirina.

A breve sarà disponibile anche l'associazione con simeprevir e nel corso del 2015 è ragionevole ipotizzare la commercializzazione delle altre molecole sopradescritte.

### ***Regime di rimborsabilità dei trattamenti con nuovi DAA nella regione***

#### ***Lazio***

I correnti criteri che rendono un paziente eleggibile a ricevere un trattamento con DAA in regime di completa di rimborsabilità, nella Regione Lazio, sono quelli definiti da AIFA. Regimi terapeutici somministrati al di fuori dei criteri in vigore al momento dell'apertura del piano terapeutico saranno considerati come prescrizioni non appropriate e non verranno rimborsate dal Sistema Sanitario Regionale.

L'elenco dei trattamenti approvati in regime di completa rimborsabilità ed i criteri di selezione dei pazienti eleggibili saranno aggiornati in tempo reale al fine di includere tutti i cambiamenti apportati in materia di disponibilità e rimborsabilità ovvero:

- 1) tipologia dei farmaci e combinazioni di farmaci approvate e disponibili in regime di completa rimborsabilità;
- 2) tipologie dei pazienti eleggibili a ricevere un trattamento in regime di completa rimborsabilità a carico del servizio sanitario regionale del Lazio;
- 3) tipologie dei pazienti eleggibili in protocolli di studio sperimentale o di uso compassionevole;
- 4) numero di trattamenti rimborsabili per ciascun paziente.
- 5) Nella prima fase di avvio con il farmaco già autorizzato ( sofosbuvir), e con quelli che si renderanno disponibili, al fine di un impiego ottimale della terapia si ritiene opportuno individuare delle priorità dei trattamenti definiti nell'allegato 3 e i cui criteri verranno monitorati e aggiornati trimestralmente.

## ***Potenzialità ed adeguatezza del sistema di rete***

In tale contesto la migliore strategia è quella di realizzare una rete che valorizzi ed integri il patrimonio già presente all'interno del servizio sanitario regionale per promuovere un percorso consapevole e scientificamente fondato, sull'utilizzo delle nuove terapie nell'immediato futuro. Fine ultimo del sistema è quello di massimizzare il rapporto costo-efficacia dei nuovi trattamenti tenendo il passo con l'innovazione e promuovendo una raccolta sistematica e organizzata di tutte le informazioni di ordine clinico ed epidemiologico che devono indirizzare le scelte terapeutiche.

L'idea fondamentale di questo modello è quello di stabilire le basi di un sistema di monitoraggio dei percorsi di accesso ed erogazione delle cure che renda possibile:

1. fare un censimento dei pazienti che ad oggi possono essere candidabili alle nuove terapie con DAA per definire le necessità di cura nel corso dei prossimi anni nella realtà specifica della Regione Lazio;
2. stratificare le richieste di trattamento rispetto alle caratteristiche dei potenziali candidati individuando in primo luogo coloro che hanno una necessità di trattamento non differibile nel tempo (trattamenti prioritari);
3. controllare che l'accesso ai nuovi trattamenti sia in linea con i criteri regionali;
4. definire l'efficacia clinica dei nuovi trattamenti;
5. mettere le premesse per lo sviluppo di eventuali studi osservazionali sul modello delle grandi coorti prospettiche multicentriche che hanno segnato in modo tanto significativo gli avanzamenti nella gestione clinica dei soggetti con infezione da HIV come la coorte MACS[10] negli Stati Uniti e lo studio ICONA[11] in Italia
6. stabilire se esiste l'opportunità e quindi definire le condizioni di fattibilità dell'istituzione di un biorepository che collezioni campioni biologici serati dei pazienti che ricevono le nuove terapie con DAA.

## **Metodologia**

### ***Soggetti ed istituzioni partecipanti***

La rete sarà formata dalle strutture con esperienza già presenti nella Regione Lazio e procederà attraverso l'integrazione delle diverse competenze .

Al momento la rete è costituita da:

- a) I centri clinici autorizzati al trattamento dell'epatite cronica C con i nuovi DAA nella regione Lazio (Centri Prescrittori);

- b) Il tavolo tecnico dell'epatite C istituito con Determina n. B03027 del 21/5/2012
- c) Il Servizio Regionale per la Sorveglianza delle Malattie infettive presso l'INMI Lazzaro Spallanzani (SERESMI) che coordinerà il flusso delle informazioni, l'analisi dei dati e lo sviluppo di studi *ad hoc* con l'eventuale istituzione di un biorepository centralizzato.
- d) L'Area Politica del Farmaco della Regione Lazio
- e) L'Area Programmazione Rete Ospedaliera e Ricerca della Regione Lazio

I clinici dei centri non abilitati alla prescrizione dei nuovi DAA che seguono pazienti eleggibili ai nuovi trattamenti con DAA sono tenuti a prendere formale contatto con un clinico del Centro Prescrittore prescelto dal paziente solo al fine di favorirne l'accesso al trattamento (secondo i criteri riportati in allegato 4) mantenendone la presa in carico.

A fini della pianificazione i dati di tutti i pazienti candidabili (anche per quelli per cui non è prevista l'immediata prescrizione della terapia) dovranno obbligatoriamente essere inseriti dal clinico nel Sistema regionale prima della registrazione nel Registro di Monitoraggio AIFA, necessaria ai fini della rimborsabilità.

Il Sistema regionale agevolerà il percorso del clinico archiviando i dati inseriti che potranno essere richiamati ogni qual volta il clinico lo riterrà opportuno. La Regione alla luce dell'incontro preliminare con AIFA, provvederà a far dialogare i due sistemi non appena le piattaforme informatiche saranno pronte.

### ***Sviluppo del sistema di rete***

Sarà sviluppato dal partner informatico LAIT un sistema online sul modello di quello già usato a livello regionale per la gestione di piani terapeutici per altre patologie che richiedono l'utilizzo di farmaci ad alto costo. Il database verrà sviluppato e gestito dalla Regione in collaborazione con il Servizio Regionale per la Sorveglianza delle Malattie infettive presso l'INMI (DCA U00314 del 07/10/2014). Tutte le informazioni saranno inserite dai clinici individuati, nelle diverse fasi del percorso assistenziale dei pazienti con epatite cronica C.

Il sistema di rete è disegnato al fine di:

1. raccogliere informazioni su tutti i pazienti potenzialmente candidabili al trattamento con nuovi DAA indipendentemente dall'eleggibilità a ricevere i farmaci in regime rimborsabilità (per la definizione delle necessità di trattamento nel prossimo futuro);

2. fornire uno strumento di controllo e supporto dell'aderenza dei Centri Prescrittori all'erogazione dei farmaci secondo i criteri stabiliti e continuamente aggiornati dalla Regione Lazio (allegato 3)

### ***Compiti del sistema di rete***

La rete avrà il compito di:

- a) creare uno strumento per:
  - a. censire tutti i soggetti candidabili al trattamento con i nuovi DAA stratificati per i criteri di priorità;
  - b. monitorare l'accesso al trattamento con nuovi DAA;
  - c. monitorare la risposta al trattamento;
- b) produrre e diffondere periodicamente documenti contenenti i risultati delle analisi dei dati prodotti dal sistema di rete;
- c) promuovere lo sviluppo di studi mirati per rispondere a specifici quesiti di ordine clinico e/o di sanità pubblica.

### ***Modalità di raccolta delle informazioni***

Il sistema per la raccolta delle informazioni è stato disegnato in modo di poter consentire la trasmissione ad AIFA di tutti i campi codificati a livello centrale per la prescrizione in un'ottica di un trasferimento dati. È costituito da 5 sezioni di informazioni:

La sezione 1 comprende i dati personali del paziente. Questa sezione sarà compilata dal medico responsabile dell'assistenza e sarà collegata alle altre sezioni da un codice identificativo unico non nominativo.

La sezione 2 contiene le informazioni relative alle caratteristiche cliniche ed epidemiologiche dei soggetti potenzialmente candidabili al trattamento con nuovi DAA. Questa sezione sarà compilata dal medico responsabile dell'assistenza che candida il paziente con epatite cronica C al trattamento. Le informazioni, una volta inserite, saranno registrate nel sistema e serviranno per valutare le necessità di trattamento a livello regionale. La sezione può essere aggiornata dal medico prima dell'apertura del Piano terapeutico, oppure, in caso di decesso del paziente prima dell'inizio del trattamento o al momento dell'inizio del trattamento. In conformità alle disposizioni sull'autorizzazione per l'accesso ai dati, dopo la prima compilazione la scheda comparirà già parzialmente riempita in modo da velocizzare la ricompilazione.

La sezione 3 comprende tutte le informazioni relative al trattamento proposto dal medico curante al momento dell'apertura del piano terapeutico e prima dell'erogazione dei

farmaci. Questa sezione verrà aperta e chiusa al momento della prescrizione e dovrà essere compilata in osservanza delle disposizioni nazionali/regionali in ambito di rimborsabilità in vigore. Il sistema verrà aggiornato in tempo reale per garantire l'inserimento dei nuovi protocolli farmacologici e/o di nuove disposizioni circa le caratteristiche cliniche che rendono il paziente eleggibile ad un trattamento in regime di completa rimborsabilità.

La sezione 4 prevista dal Registro AIFA comprende un set minimo di informazioni in corso di terapia.

La sezione 5 comprende le informazioni da registrare al termine della terapia. Ovvero tipo di trattamento esiti e modalità di erogazione di ciascun farmaco (ovvero a carico della regione o all'interno di studi clinici). La scheda una volta aperta verrà chiusa al momento in cui il medico che ha in carico il paziente avrà ricevuto le informazioni necessarie per la compilazione.

La sezione 6 comprende gli esiti a 12 settimane dalla fine trattamento

La sezione 7 comprende gli esiti a 24 settimane dalla fine trattamento

Il diagramma del flusso di informazioni è riportato in allegato 1.

### ***Controllo di qualità***

Il controllo di qualità dei dati registrati nel corso dell'arruolamento saranno esclusivamente controlli di coerenza.

### **Risultati attesi**

Il sistema prevede di registrare indicatori per valutare:

- 1) necessità e modalità di accesso alle cure;
- 2) appropriatezza dei trattamenti;
- 3) costo/efficacia;

L'appropriatezza dell'accesso al trattamento verrà valutata in ragione dell'aderenza dei medici prescrittori alle disposizioni regionali in materia di rimborsabilità in vigore al momento dell'apertura del piano terapeutico (non al momento dell'inclusione del paziente nel sistema informatico). L'efficacia verrà valutata in termini di risposta e sopravvivenza dei soggetti trattati al termine della terapia e a 6 mesi dal termine della terapia.

Si prevede la stesura di report con cadenza trimestrale che saranno discussi dal tavolo tecnico HCV al fine di mettere in luce e correggere le potenziali criticità del sistema.

Alla fine di ogni anno sarà inoltre compilato un documento per descrivere le caratteristiche della popolazione che è stata inserita nel sistema di rete.

## **Percorsi di inserimento, gestione ed accesso ai dati contenuti nel sistema informatico**

### ***Trattamento dati***

Tutte le informazioni saranno trattate nel rispetto delle disposizioni di legge secondo quanto previsto dalle normative vigenti in tema di tutela della privacy, le seguenti procedure devono essere adottate ad ogni invio da parte delle Aziende. Per garantire l'adempimento di tutti gli oneri legislativi sarà individuato un responsabile per il trattamento dei dati registrati nel database elettronico.

Negli ambulatori o nei reparti dovrà essere affisso e messo a disposizione degli assistiti il modulo di informativa sulla privacy.

Nell'ambito del sistema è prevista la possibilità di chiedere al paziente un consenso al trattamento dei dati sia per quanto concerne l'uso dei dati a fini amministrativi che a fini di potenziali sviluppo di studi scientifici.

Il consenso al trattamento dei dati può essere esteso in tempi successivi all'arruolamento.

### ***Inserimento e Accesso ai dati***

In ogni Centro Prescrittore (CP) la Direzione Sanitaria identificherà i medici prescrittori per i quali attivare le credenziali di accesso al sistema e avrà funzioni di coordinamento, monitoraggio e responsabilità anche ai fini dell'uso appropriato delle risorse economiche.

Ciascun medico prescrittore avrà accesso immediato a tutte le informazioni (inclusi dati identificativi) dei soli pazienti che ha in cura. Qualora in un Centro Prescrittore i pazienti sono seguiti da più medici (equipe medica) il sistema riconoscendo il codice identificativo del Centro consentirà a tutti i medici abilitati del CP di visualizzare (in sola lettura) i dati già inseriti del paziente (sezione 1-3) al momento dell'arruolamento

Il Direttore Sanitario avrà accesso diretto (solo modalità di lettura) a tutti i dati del database relativi al Centro Prescrittore ad esso afferente ad esclusione dei dati

identificativi (contenuti nella tabella 1 del database in allegato 2). A tale fine saranno predisposti credenziali con livelli di accesso differenziato.

Il SERESMI e il referente Regionale individuato avranno accesso diretto (solo modalità di lettura) a tutti i dati del database ad esclusione dei dati identificativi (contenuti nella tabella 1 del database in allegato 2) e all'estrazione completa di tutti i dati inseriti nel database ad eccezione dei dati identificativi. A tale fine saranno predisposti credenziali con livelli di accesso differenziato.

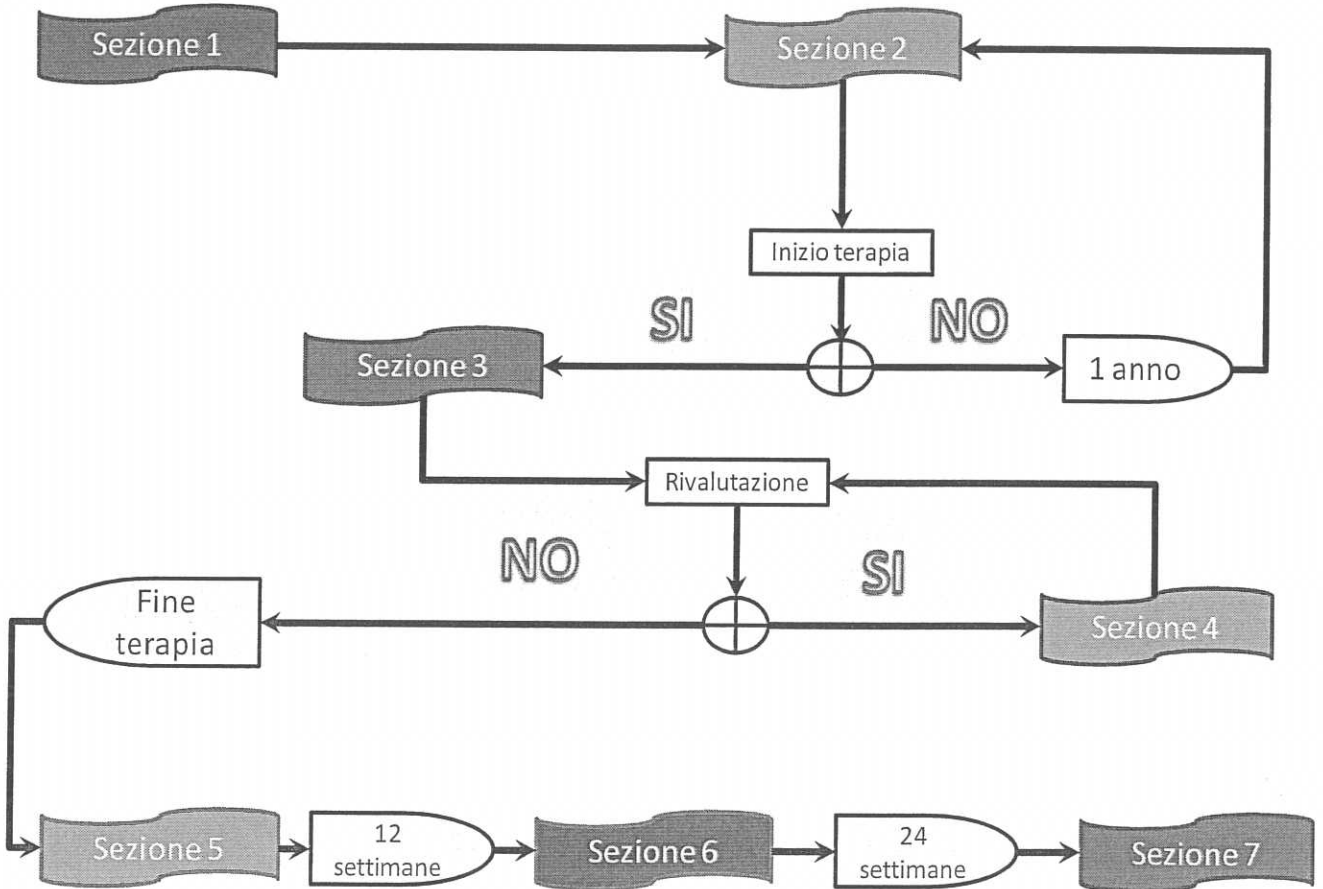
L'utente Regionale, oltre ad avere gli stessi privilegi del SERESMI ha la possibilità di visualizzare tutte le prescrizioni e le erogazioni delle strutture sanitarie autorizzate alla prescrizione.

Al momento del primo inserimento di un paziente, il sistema informatico genererà un codice identificativo unico non modificabile .

Nel caso in cui il paziente inserito da un Centro Prescrittore si rivolga ad un altro Centro Prescrittore prima di avere iniziato un trattamento con DAA il sistema riconosce il codice identificativo generato automaticamente, disabilita la possibilità di accesso al primo centro ed abilita tutte le funzioni di gestione paziente per il secondo Centro Prescrittore. Le quantità di informazioni immediatamente visibili da questo centro dipendono dai consensi forniti per la gestione dei dati sensibili fornita al momento del primo inserimento e successive modifiche indicate dal paziente.

Nel caso in cui il paziente inserito da un Centro Prescrittore si rivolga ad un altro Centro Prescrittore dopo avere iniziato un trattamento con DAA, il sistema riconosce il codice identificativo generato automaticamente e disabilita la possibilità di accesso al secondo centro Questa modalità potrà essere modificata qualora le indicazioni regionali rendessero possibile l'accesso a più di un trattamento con DAA per paziente.

Allegato 1: flusso delle informazioni







**Sezione 2 – Dati Clinici**

Codice identificativo:

Decisione Apertura Piano Terapeutico

NON Eleggibile criteri AIFA

Eleggibile criteri AIFA  1  2  3  4  5  6

Codice centro di riferimento:  Codice medico:

Data di compilazione: / /  Peso:  Kg Altezza:  cm Età:  anni

Razza:  Caucasica  Afro-americana  Asiatica  Altro \_\_\_\_\_

Anno diagnosi epatite C:

Valore ultima viremia HCV:  UI/L Data viremia: / /

Metodica:  Abbot RT (limite 12UI)  Roche Taqman (limite 15UI)  Altra: \_\_\_\_\_

Genotipo HCV:  1a  1b  2  3  4  5  6 IL28B:  TT  CT  CC  non noto

Risposta alla precedente ultima terapia:  Naive  Relapser  Partial Responder

Null Responder  Non Noto

Anno ultima terapia (se non naive):

Tipo Ultima terapia:  INF  IFN+RIBA  PEG  PEG+RIBA  PEG+RIBA+TEL  PEG+RIBA+BOC  Altro

Biopsia Epatica:  No  Si Data: / /

Stadio Metavir:  F0  F1  F2  F3  F4  Non noto

Fibroscan:  No  Si Data: / /  LS: ,  IQR: ,

Success Rate: , %

HCC:  No  Sì criteri di Milano soddisfatti  Sì criteri di Milano NON soddisfatti

Data: / /

Varici:  No  Gastriche  Esofagee  Gastriche+Esofagee  Non Noto

Recipiente di trapianto:  Fegato  Rene  Cuore  Polmone  Intestino  Cellule Emopoietiche

Data trapianto: / /

Paziente in lista d'attesa per trapianto:  Fegato  Rene  Cuore  Polmone  Intestino

Data inserimento in lista: / /

**HBsAg:**  Negativo  Positivo non in trattamento  Positivo in trattamento

**HDV:**  Negativo  Positivo

**Co-infezione HIV:**  Negativo  Positivo NON in tratt.  Positivo in tratt.  Positivo in tratt. con Inibitore della Proteasi

**Cirrosi:**  No  Sì - CHILD A  Sì - CHILD B  Sì - CHILD C

**Neoplasia:**  No  Pregressa  Attiva in trattamento anti-neoplastico  Attiva non in trattamento anti-neoplastico

**Dialisi:**  No  Sì **EFGR:** [ ][ ][ ][ ] **Formula per calcolo VGF:**  MDRD-6  CKD-EPI

**Controindicazioni utilizzo Interferone:**  No  Sì

**Tipologia controindicazioni:**  Epatite Autoimmune

Disfunzione epatica severa o cirrosi epatica scompensata

Anamnesi di pregressa malattia cardiaca severa, compresa malattia cardiaca instabile o non controllata nei sei mesi precedenti

Pazienti con HIV-HCV con cirrosi e punteggio di Child-Pugh  $\geq 6$ , salvo se dovuto a iperbilirubinemia indiretta causata da medicinali inibitori della Proteasi

Presenza o storia di gravi affezioni psichiatriche

Altro \_\_\_\_\_

**Gravi manifestazioni extra-epatiche HCV-correlate:**

Crioglobulinemia con danno d'organo

SDR linfoproliferativa a cellule B

**Indicare se presenti altre patologie Concomitanti**

- Diabete
- Ipertensione
- Cardiopatia severa o instabile
- Pneumopatia
- Steatosi
- Epatite autoimmune
- Altra patologia autoimmune
- Patologia psichiatrica
- Tireopatia
- Altra Manifestazioni extraepatiche da HCV

**Biochimica clinica**

<i>Albumina</i>	[ ][ ], [ ][ ]	<i>Data</i>	[ ][ ] / [ ][ ] / [ ][ ][ ][ ]
<i>Uricemia</i>	[ ][ ], [ ][ ]	<i>Data</i>	[ ][ ] / [ ][ ] / [ ][ ][ ][ ]
<i>Azotemia</i>	[ ][ ], [ ][ ]	<i>Data</i>	[ ][ ] / [ ][ ] / [ ][ ][ ][ ]
<i>Bilirubina</i>	[ ][ ], [ ][ ]	<i>Data</i>	[ ][ ] / [ ][ ] / [ ][ ][ ][ ]
<i>Creatinina</i>	[ ][ ], [ ][ ]	<i>Data</i>	[ ][ ] / [ ][ ] / [ ][ ][ ][ ]
<i>INR</i>	[ ][ ]	<i>Data</i>	[ ][ ] / [ ][ ] / [ ][ ][ ][ ]
<i>Sodiemia</i>	[ ][ ][ ]	<i>Data</i>	[ ][ ] / [ ][ ] / [ ][ ][ ][ ]

## Sezione 3 – Prescrizione Piano Terapeutico

Codice identificativo: [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

Codice centro di riferimento: [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] Codice medico: [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

Data apertura piano terapeutico : [ ] [ ] [ ] / [ ] [ ] [ ] / [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

Schema terapeutico:  SOF+PEG-INF+RIBA per 12 Settimane

SOF-RIBA sino al trapianto o al massimo per 48 SETT

SOF+RIBA per 24 SETT

SOF-RIBA sino al trapianto o al massimo per 24 SETT

SOF+RIBA per 12 SETT

Uso Compassionevole (il costo sarà a carico della Struttura Sanitaria)

<u>Farmaco</u>	<u>Dose</u>	<u>Unità di misura/tempo</u>	<u>Durata</u>
<i>I. SOVALDI</i>	<i>400 mg</i>	<i>al giorno</i>	[ ] [ ] settimane

**Sezione 4 da compilare per ogni valutazione prima della fine della terapia**

Codice identificativo:

Data di compilazione | G|G|/ |M|M|/ |A|A|A|A|

Valore ultima viremia HCV UI/L Data | G|G|/ |M|M|/ |A|A|A|A|

Metodica:  Abbot RT (limite 12UI)  Roche Taqman (limite 15UI)  Altra

Effetti avversi dovuti al farmaco No  Si  Data | G|G|/ |M|M|

Sospensione della terapia No  Si  Data | G|G|M| M|

## Sezione 5

Codice identificativo:

Data di compilazione | G|G|/ | M|M|/ | A| A|A|A|

Data inizio schema terapeutico | G|G|/ | M|M|/ | A| A| A| A|

Data fine schema terapeutico | G|G|/ | M|M|/ | A| A| A| A|

Nome del farmaco	Data inizio (GG/MM/AAAA)	Data fine terapia (GG/MM/AAAA)	Ragione della sospensione	
1.			<input type="radio"/> Fine schema terapeutico <input type="radio"/> Tossicità <input type="radio"/> Mancata efficacia virologica <input type="radio"/> Decesso	<input type="radio"/> Decisione del medico <input type="radio"/> Decisione del paziente <input type="radio"/> Perso al follow-up
2.			<input type="radio"/> Fine schema terapeutico <input type="radio"/> Tossicità <input type="radio"/> Mancata efficacia virologica <input type="radio"/> Decesso	<input type="radio"/> Decisione del medico <input type="radio"/> Decisione del paziente <input type="radio"/> Perso al follow-up
3.			<input type="radio"/> Fine schema terapeutico <input type="radio"/> Tossicità <input type="radio"/> Mancata efficacia virologica <input type="radio"/> Decesso	<input type="radio"/> Decisione del medico <input type="radio"/> Decisione del paziente <input type="radio"/> Perso al follow-up
4.			<input type="radio"/> Fine schema terapeutico <input type="radio"/> Tossicità <input type="radio"/> Mancata efficacia virologica <input type="radio"/> Decesso	<input type="radio"/> Decisione del medico <input type="radio"/> Decisione del paziente <input type="radio"/> Perso al follow-up

Stato in vita al termine della terapia: vivo  deceduto  non noto

Data di decesso | G|G|/ | M|M|/ | A| A| A| A| Causa di decesso: \_\_\_\_\_

Stato malattia epatica:  non cirrosi  cirrosi CHILD A  cirrosi CHILD B  cirrosi CHILD C

Ragione fine **Trattamento solo pazienti viventi** fine trattamento  tossicità   
 mancata efficacia  decisione del paziente  decisione del medico  trapianto

Valore viremia HCV a fine trattamento  UI/L Data | G|G|/ | M|M|/ | A| A|A|A|

Se HCV RNA svelabile indicare se sono stati eseguiti test di resistenza: No Sì

Se sì indicare farmaci quali mutazioni sono state rilevate : \_\_\_\_\_

Valore ALT a fine trattamento |\_|\_|\_|\_|UI/L

Valore Bilirubina a fine trattamento |\_|\_|\_|\_|mg/dl

Valore creatinina a fine trattamento |\_|\_|\_|\_|mg/dl

Valore INR a fine trattamento |\_|\_|\_|\_|

Valore Sodiemia a fine trattamento |\_|\_|\_|\_|mEq/ml

Valore Uricemia a fine trattamento |\_|\_|\_|\_|mEq/ml

Valore Azotemia a fine trattamento |\_|\_|\_|\_|mEq/ml

Data |G|G|/|M|M|/|A|A|A|A|

Data |G|G|/|M|M|/|A|A|A|A|

Data |G|G|/|M|M|/|A|A|A|A|

Data |G|G|/|M|M|/|A|A|A|A|

Data |G|G|/|M|M|/|A|A|A|A|

Data |G|G|/|M|M|/|A|A|A|A|

Data |G|G|/|M|M|/|A|A|A|A|

Sezione 6 da compilare a 12 settimane dalla sospensione di tutti i farmaci

Codice identificativo: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_| Data di compilazione |G|G|/|M|M|/|A|A|A|A|

Data inizio terapia |G|G|/|M|M|/|A|A|A|A| Data fine terapia |G|G|/|M|M|/|A|A|A|A|

Stato in vita a 12 settimane dal al termine dello schema terapeutico: vivo  deceduto  non noto

Data di decesso |G|G|/|M|M|/|A|A|A|A|

Causa di morte codice ISTAT: \_\_\_\_\_

Valore ultima viremia HCV |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|UI/L Data |G|G|/|M|M|/|A|A|A|A|

Valore ultimo dosaggio ALT |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|UI/L Data |G|G|/|M|M|/|A|A|A|A|

Valore ultimo dosaggio Bilirubina |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|mg/dl Data |G|G|/|M|M|/|A|A|A|A|

Valore ultimo dosaggio creatinina |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|mg/dl Data |G|G|/|M|M|/|A|A|A|A|

Valore INR a fine trattamento |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_| Data |G|G|/|M|M|/|A|A|A|A|

Valore Sodiemia a fine trattamento |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|mEq/ml Data |G|G|/|M|M|/|A|A|A|A|



Sezione 7 da compilare a 24 settimane dalla sospensione di tutti i farmaci

Codice identificativo: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_| Data di compilazione |G|G|/|M|M|/|A|A|A|A|

Data inizio terapia |G|G|/|M|M|/|A|A|A|A| Data fine terapia |G|G|/|M|M|/|A|A|A|A|

Stato in vita a 24 settimane dal al termine dello schema terapeutico: vivo  deceduto  non noto

Data di decesso |G|G|/|M|M|/|A|A|A|A|

Causa di morte codice ISTAT: \_\_\_\_\_

Valore ultima viremia HCV |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|UI/L Data |G|G|/|M|M|/|A|A|A|A|

Valore ultimo dosaggio ALT |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|UI/L Data |G|G|/|M|M|/|A|A|A|A|

Valore ultimo dosaggio Bilirubina |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|mg/dl Data |G|G|/|M|M|/|A|A|A|A|

Valore ultimo dosaggio creatinina |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|mg/dl Data |G|G|/|M|M|/|A|A|A|A|

Valore INR a fine trattamento |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_| Data |G|G|/|M|M|/|A|A|A|A|

Valore Sodiemia a fine trattamento |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|mEq/ml Data |G|G|/|M|M|/|A|A|A|A|

***Allegato 3: Criteri per l'accesso al trattamento in regime di completa rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Regionale del Lazio***

Di seguito sono riportate le tipologie (vedi i criteri) dei pazienti candidabili al trattamento con sofosbuvir definito dalla Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA secondo le indicazioni del Tavolo tecnico AIFA sull'Epatite C e recepiti dalla Regione Lazio nell'ordine progressivo di priorità in base all'urgenza clinica, al fine di trattare i pazienti in regime di completa rimborsabilità.

Tale prioritizzazione è stata decisa per assicurare una gradualità negli accessi alle nuove terapie anche per garantire un adeguato livello di assistenza.

Mese di Dicembre 2014 e Gennaio 2015: pazienti eleggibili secondo i criteri 2/3/5/6 AIFA e il criterio 1 AIFA Child B.

Mese di Febbraio 2015: pazienti eleggibili secondo il criterio 1 AIFA Child A.

Mese di Marzo 2015: verifica del tavolo tecnico e trattamento dei pazienti eleggibili secondo il criterio 4 AIFA.

**Criterio 1:** Pazienti con cirrosi in classe di Child A o B e/o con HCC con risposta completa a terapie resettive chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapianto epatico nei quali la malattia epatica sia determinante per la prognosi.

**Criterio 2:** Recidiva di epatite C dopo trapianto di fegato con fibrosi METAVIR  $\geq 2$  (o corrispondente Ishak) o fibrosante colestatica.

**Criterio 3:** Epatite cronica C con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV-correlate (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B)

**Criterio 4:** Epatite cronica C con fibrosi METAVIR  $\geq 3$  (o corrispondente Ishak)

**Criterio 5:** Paziente con epatite cronica C In lista per trapianto di fegato con cirrosi MELD  $< 25$  e/o con HCC all'interno dei criteri di Milano con la possibilità di una attesa in lista di almeno 2 mesi

**Criterio 6:** Epatite cronica C dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo con fibrosi METAVIR  $\geq 2$  (o corrispondente Ishak)

## Bibliografia

---

- 1 Ly KN, Xing J, Klevens RM, Jiles RB, Ward JW, Holmberg SD. The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007. *Ann Intern Med.* 2012 Feb 21;156(4):271-8.
- 2 Ciccozzi M, Lo Presti A, Ciccaglione AR, Zehender G, Ciotti M. Phylogeny and phylodynamic of Hepatitis C in Italy. *BMC Infect Dis.* 2012;12 Suppl 2:S5.
- 3 Torre GL, Gualano MR, Semyonov L, Nicolotti N, Ricciardi W, Boccia A. Hepatitis C Virus infections trends in Italy, 1996-2006. *Hepat Mon.* 2011 Nov;11(11):895-900.
- 4 Adnkronos Salute: Italia prima in Europa per casi epatite C, 1.000 l'anno. Disponibile all'indirizzo [http://www.adnkronos.com/IGN/Daily\\_Life/Benessere/Salute-Italia-prima-in-Europa-per-casi-epatite-C-1000-l'anno\\_313215147079.html](http://www.adnkronos.com/IGN/Daily_Life/Benessere/Salute-Italia-prima-in-Europa-per-casi-epatite-C-1000-l'anno_313215147079.html)
- 5 Pellicano R, Fagoonee S. The evolving incidence of hepatitis C virus infection in Italy. *Hepat Mon.* 2012 Feb;12(2):124-5.
- 6 WHO Global Alert and Response (GAR) Hepatitis C: Surveillance and Control, Endemicity. Disponibile all'indirizzo <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index4.html>
- 7 AASLD, IDSA, IAS-USA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C disponibile <http://www.hcvguidelines.org/>
- 8 EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014 [http://www.easl.eu/\\_newsroom/latest-news/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2014](http://www.easl.eu/_newsroom/latest-news/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2014)
- 9 Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna "Documento di indirizzo per la definizione delle priorità d'uso sul breve termine del Sofosbuvir e altri antivirali diretti nell'epatite C cronica" Agosto 2014 [http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/229\\_EpaC.pdf](http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/229_EpaC.pdf)
- 10 Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) Program UCLA AIDA institute <http://aidsinstitute.ucla.edu/body.cfm?id=61>
- 11 Fondazione ICONA disponibile all'indirizzo [http://www.fondazioneicona.org/\\_new/](http://www.fondazioneicona.org/_new/)