



# AISF

## ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998

Iscritta nell'Elenco di cui all'art. 1, comma 353, della Legge 23.12.2005 n. 266, D.P.C.M. 15.4.2011

Iscritta nell'Elenco di cui all'art. 14, comma 1, del D.L. 14.3.2005, n. 35, convertito nella Legge 14.5.2005 n. 80, D.P.C.M. 15.4.2011



PUBLIC AFFAIRS AWARDS

ECCELLENZA 2011

SOCIETA'  
ASSOCIAZIONI  
SCIENTIFICHE

## Linee di indirizzo AISF per definire l'idoneità dei Centri alla gestione dei pazienti con epatite C genotipo 1 in trattamento con triplice terapia (Peg-IFN + Ribavirina + inibitore della proteasi di prima generazione)

### Stesura del documento a cura del Comitato Coordinatore AISF

- Prof. Paolo CARACENI, *Bologna (Segretario AISF)*
- Dott.ssa Alessia CIANCIO, *Torino*
- Dott.ssa Barbara COCO, *Pisa*
- Dott.ssa Mirella FRAQUELLI, *Milano*
- Dott.ssa Maria RENDINA, *Bari*
- Prof. Giovanni SQUADRITO, *Messina*

### Revisione del documento a cura della Commissione Consultiva AISF "Nuovi farmaci antivirali per la terapia dell'epatite C"

- Prof. Raffaele Bruno, *Pavia (Coordinatore)*
- Dott. Alessio Aghemo, *Milano*
- Dott. Davide Bitetto, *Udine*
- Dott. Salvatore Petta, *Palermo*

Certificata UNI EN ISO 9001:2008



Redatto il 7 Novembre 2012

Segreteria A.I.S.F.: Via Alfredo Catalani, 39 • 00199 ROMA • Tel. e Fax: (+39) 06.86399303

E-mail: [info@webaisf.org](mailto:info@webaisf.org) • <http://www.webaisf.org>

Sede legale: Via G. Nicotera, 29 • 00195 ROMA • Cod. Fisc.: 97088670589



La disponibilità degli Inibitori delle Proteasi di prima generazione (boceprevir e telaprevir) è destinata a modificare sensibilmente l'approccio terapeutico e la gestione del paziente con epatite cronica da virus dell'epatite C di genotipo 1. Entrambi i farmaci, somministrati in associazione ad Interferone peghilato e Ribavirina in accordo ai rispettivi schemi terapeutici, hanno dimostrato di essere efficaci nell'incrementare significativamente la quota di pazienti che riescono ad ottenere la risposta virologica sostenuta, siano essi "naive" o con fallimento ad un precedente tentativo di cura. Il successo terapeutico è, tuttavia, influenzato da fattori correlati alla malattia (stadio di fibrosi, carica virale, etc) ed al paziente (presenza di comorbidità, suscettibilità individuale all'interferone, etc) ed è gravato da un significativo incremento degli effetti collaterali, talora condizionanti la sostenibilità del ciclo terapeutico e potenzialmente rischiosi, in particolare se il paziente presenta già uno stadio di malattia avanzata. Tali evidenze, maturate sinora nell'ambito dei trials clinici controllati (studi registrativi e programmi di accesso allargato ai farmaci), comportano, in vista di un più esteso campo di applicazione, la necessità di garantire *appropriatezza terapeutica* ed, al contempo, una *stretta sorveglianza del paziente in trattamento*.

Per garantire *appropriatezza terapeutica* è necessario che l'indicazione al trattamento con triplice terapia venga posta dallo specialista dopo un'accurata valutazione epatologica (velocità di progressione di malattia, tipologia della risposta a eventuali precedenti tentativi di cura, etc) e del quadro clinico generale (età del paziente, comorbidità, sostenibilità degli effetti collaterali, etc), tenendo in considerazione anche le possibili opzioni terapeutiche alternative che potrebbero rendersi disponibili nel prossimo futuro e la motivazione personale del paziente. Ciò può consentire di ponderare meglio il costo/beneficio del trattamento nel singolo paziente, rispondendo al suo bisogno di salute ed al contempo all'esigenza di un'adeguata gestione delle risorse.

Il paziente in trattamento con triplice terapia deve essere sottoposto ad un *monitoraggio bioumorale, virologico e clinico* molto più stringente rispetto al paziente trattato con duplice terapia, generalmente seguito con controlli circa mensili, con lo scopo di:

- verificare *l'efficacia della cura* e garantire l'applicazione delle "stopping rules" in coloro che non mostrano una risposta virologica, al fine di evitare l'insorgenza di mutanti virali;
- garantire una *buona aderenza alla terapia*, presupposto indispensabile per il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico;



- intervenire precocemente nella *gestione del rischio clinico* attraverso la diagnosi ed il trattamento tempestivo degli effetti collaterali, al fine di ridurre l'insorgenza di complicanze clinicamente significative ed evitare l'anticipata sospensione del trattamento.

La *sorveglianza clinica* del paziente in trattamento con triplice terapia richiede, pertanto, un'*organizzazione di sistema* che preveda il coordinamento tra centro clinico e laboratorio di virologia, l'adeguata copertura delle urgenze e la collaborazione con specialisti di diverse discipline e con il medico di medicina generale.

In ragione *della complessità* della gestione del trattamento con Inibitori delle Proteasi nel paziente con epatite cronica da virus dell'epatite C, l'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) ritiene opportuno segnalare alle Autorità Competenti che la prescrizione dei suddetti farmaci necessita di *regolamentazione e sorveglianza* ed è perciò auspicabile che sia riservata a *centri con esperienza clinica nel trattamento dell'epatite C e dotati di un'organizzazione di sistema adeguatamente verificata*.

L'AISF identifica, pertanto, delle *linee di indirizzo* per definire l'idoneità di un'Unità Operativa alla prescrizione del trattamento con i farmaci Inibitori delle Proteasi di prima generazione nel paziente con Epatite C:

### **1. Disponibilità di strumentazioni / tecnologia per l'esecuzione di:**

- 1) biopsia epatica e/o di metodiche non invasive per la stadiazione della fibrosi epatica (elastometria epatica), effettuabili anche in collaborazione con altre Unità Operative;
- 2) test per HCV-RNA con metodica ad elevata sensibilità (Real Time PCR con una soglia di quantificazione bassa [limit of quantification, LOQ:  $\leq 25$  UI/ml] e una soglia di rilevazione ancora minore [limit of detection, LOD:  $\leq 15$  UI/ml]), con disponibilità del risultato entro 3 giorni lavorativi, per verificare l'efficacia del trattamento, applicare le "stopping rules" ed evitare la selezione di mutanti virali resistenti ai farmaci. E' auspicabile il coordinamento tra centro epatologico e laboratorio di virologia, al fine di garantire un'adeguata tempistica della gestione e processazione del campione e della refertazione del test.



## **2. Organizzazione di sistema in grado di garantire la tempestiva gestione degli effetti collaterali.**

Allo scopo di minimizzare il rischio clinico del paziente ed evitare interruzioni precoci e non necessarie della terapia antivirale, è raccomandato l'utilizzo di *procedure operative standard* per garantire:

- 1) la disponibilità dell'equipe medica a valutare le problematiche cliniche presentate dal paziente ed a prendere visione degli esami di laboratorio eseguiti in corso di terapia entro 24-48 ore;
- 2) il coordinamento con specialisti di altra branca (ad esempio, collaborazione con dermatologo per la gestione del "rash" cutaneo);
- 3) la possibilità di utilizzo tempestivo di servizi ospedalieri (Day Service/Day Hospital/Reparti di degenza), anche in collaborazione con altre Unità Operative, in caso di eventi avversi seri (ad esempio, anemia con necessità di emotrasfusioni o infezioni severe).

## **3. Comprovata esperienza nella gestione delle epatiti croniche virali.**

- Esperienza consolidata nell'utilizzo della duplice terapia con Peg-IFN + ribavirina. Si ritiene che il trattamento di circa 15-20 pazienti all'anno all'interno dell'Unità Operativa costituisca un parametro utilizzabile a documentare tale esperienza (certificazione dei Piani Terapeutici effettuati da parte della Direzione Sanitaria dell'Azienda Ospedaliero e/o Universitaria di appartenenza o della Farmacia Territoriale).

***oppure***

- trattamento all'interno dell'Unità Operativa di pazienti con Inibitori delle Proteasi di prima generazione nell'ambito di studi clinici controllati oppure in programmi di "expanded access" od "uso compassionevole" (certificazione da parte del Comitato Etico Locale).

## **4. Monitoraggio dei risultati del Centro.**

Verifica annuale dei risultati ottenuti sui pazienti trattati, con specifico riferimento a:

- numero totale di pazienti trattati,



Linee di indirizzo AISF per definire l'idoneità dei Centri alla gestione dei pazienti con epatite C genotipo 1 in trattamento con triplice terapia (Peg-IFN + Ribavirina + inibitore della proteasi di prima generazione)

- numero di pazienti con Risposta Virologica Sostenuta (SVR), stratificati in base ai principali fattori predittivi di risposta (grado di fibrosi, genotipo 1a vs 1b, carica virale, genotipo IL-28 quando disponibile, tipo di risposta al precedente trattamento);
- numero di pazienti che interrompono anticipatamente il trattamento (drop-out) e descrizione delle cause;
- numero di pazienti con effetti collaterali severi.