

EPATITE C E ACCESSO ALLE NUOVE TERAPIE

In Italia le epatiti virali costituiscono una vera e propria emergenza sanitaria: il nostro Paese è, in Europa occidentale, quello con il più alto tasso di epatite C e di tumore del fegato correlato.

Attualmente per il trattamento dell'epatite C sono disponibili i nuovi inibitori della proteasi che, in associazione ai farmaci già disponibili, costituiscono la cosiddetta 'triplice terapia', un nuovo trattamento, destinato ai pazienti HCV positivi con genotipo 1, che aumenta la possibilità di successo terapeutico sino all'80%.

L'accesso a queste nuove terapie ha incontrato e incontra tutt'oggi una serie di ostacoli di diversa natura (burocratici, amministrativi, organizzativi e non ultimi economici), che ne hanno ritardato e/o reso disomo-

geo l'impiego e l'appropriatezza d'uso nelle diverse realtà regionali.

Questo dossier scatta una fotografia dello stato dell'arte in termini di accesso alle nuove terapie per il trattamento dell'epatite C attraverso:

- 1. una sintesi della recente indagine civica sul tema realizzata dal Coordinamento Nazionale delle Associazioni dei Malati Cronici (CnAMC)-Cittadinanzattiva e EpaC onlus;*
- 2. il commento di Ivan Gardini, Presidente Nazionale EpaC Onlus;*
- 3. la descrizione, attraverso la voce degli specialisti, dei differenziati modelli assistenziali e percorsi diagnostico-terapeutici ad oggi impiegati in sei Regioni (Campania, Lazio, Lombardia, Sicilia, Toscana e Veneto).*

Pochi i pazienti trattati, poco il personale dedicato e difformità regionali nell'organizzazione dei servizi per il trattamento dell'epatite C

In Italia le epatite virali costituiscono una vera e propria emergenza sanitaria: il nostro Paese è, in Europa occidentale, quello con il più alto tasso di epatite C e di tumore del fegato correlato. Dati Istat 2008 confermano più di 20.000 decessi all'anno in Italia a causa di epatite cronica, cirrosi e tumore del fegato.

Attualmente per il trattamento dell'epatite C sono disponibili i nuovi inibitori della proteasi che, in associazione ai farmaci già disponibili, costituiscono la cosiddetta 'triplice terapia', un nuovo trattamento, destinato ai pazienti HCV positivi con genotipo 1, che aumenta la possibilità di successo terapeutico sino all'80%.

L'Indagine civica sull'accesso alle nuove terapie per il trattamento dell'epatite C, presentata a Roma il 6 febbraio 2014 dal Coordinamento na-

zionale delle associazioni dei malati cronici (CnAMC)-Cittadinanzattiva e EpaC onlus, ha avuto l'obiettivo di raccogliere informazioni sull'accesso nelle Regioni alle nuove terapie farmacologiche per il trattamento della malattia attraverso: interviste ai pazienti con genotipo 1 (287 il numero dei pazienti intervistati); questionari rivolti ai Centri (65) deputati alla prescrizione e gestione della triplice terapia; analisi degli atti ufficiali attraverso cui le Regioni hanno regolamentato l'erogazione della terapia a partire dalla Determina AIFA n. 714 del 26 novembre 2012.

Accesso alla terapie. Dalle interviste ai pazienti condotte fra agosto e settembre 2013, emerge che solo 4 soggetti su 10 sono ritenuti idonei all'utilizzo dei nuovi farmaci innovativi. Alla base ci sono per lo più valutazioni di tipo clinico (trattamento rischioso per malattia troppo avanzata nel 18,6% o malattia troppo lieve nel 12,2% dei casi) a cui va aggiunto un 15% ai quali è stato consigliato dallo specialista di aspettare farmaci con minori effetti collaterali. Si registra anche una difficoltà di accesso immediato alla cura. Solo un paziente su 3, tra co-

loro che sono stati ritenuti idonei, ha avuto un accesso immediato alla cura innovativa. Tra le difficoltà incontrate abbiamo riscontrato soprattutto le lunghe liste di attesa (42%) e il ritardo nella visita, rimandata senza che i pazienti vengano inseriti in liste di attesa (25%). Non pochi i pazienti ancora indecisi o dubbiosi: vuoi per paura degli effetti collaterali difficili da sopportare (19%), vuoi per mancanza di informazioni chiare per prendere una decisione definitiva (12%).

I Centri. Il numero dei Centri che erogano la nuova terapia (353) si stima sia inferiore di oltre un terzo rispetto al totale dei Centri per la cura dell'epatite esistenti sul territorio. Le differenze sono consistenti: ad esempio, in due Regioni con popolazione sostanzialmente analoga, come Lazio e Campania, si ha un Centro ogni 407.000 abitanti nel primo caso rispetto ad uno ogni 116.000 abitanti nel secondo.

I 65 Centri presi in considerazione gestiscono 33.433 pazienti con HCV, di cui 18.896 con genotipo 1. Fra questi ultimi, solo il 15% (2875 pazienti) è stato ritenuto idoneo alla triplice terapia. Oltre alla valutazione clinica, per la quale incide in misura predominante la gravità della malattia, per l'esclusione hanno pesato fattori come la mancanza di personale (segnalato dal 14% dei Centri), la distanza del paziente dal Centro (12%), il budget troppo ristretto (8%).

Tra le motivazioni addotte dai Centri per giustificare le attese dei pazienti figura principalmente lo scaglionamento settimanale programmato di nuove terapie (42% dei Centri), necessario per garantire la sicurezza dei pazienti sottoposti a cure ad alto tasso di complicanze; la priorità accordata ai casi ritenuti più urgenti (17%); la mancanza di personale, confermato dal 9% dei Centri. L'80% di questi, infatti, afferma che la dotazione del personale è rimasta identica.

Le Regioni. Due anni è stato il tempo necessario per l'inserimento dei nuovi farmaci in tutti i prontuari regionali, dal luglio 2011 quando l'Agenzia Europea del Farmaco ha dato il via libera alla commercializzazione in Europa, al maggio 2013 quando l'Emilia-Romagna, ultima Regione, li ha inseriti nel proprio prontuario. Alcune differenze si registrano anche nei criteri

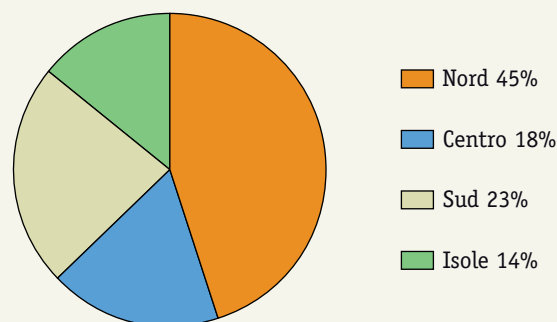
con cui le Regioni hanno individuato i Centri, a partire dai tempi: il Veneto li ha individuati nel mese di dicembre 2012; l'Umbria, la Lombardia, la Liguria e la Toscana hanno deliberato nel gennaio 2013; tra le ultime, la Sicilia e le Marche nel mese di aprile e, per finire, l'Emilia-Romagna a maggio. Per ciò che attiene i criteri per l'individuazione, metà delle Regioni ha individuato i Centri sulla base delle linee di indirizzo della Associazione Italiana Studio Fegato (AISF); Altre invece hanno inserito ulteriori criteri: il Lazio ha indicato, ad esempio, la presenza dell'Unità di epatologia dedicata e l'utilizzo della cartella clinica elettronica; Abruzzo, Basilicata, Lazio, Marche, Molise, Puglia, Sicilia e Veneto hanno inserito la disponibilità di un test genetico per l'individuazione dei pazienti da trattare. Solo 9 Regioni, ossia Abruzzo, Basilicata, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Marche, Lazio, Sicilia, Umbria e Veneto hanno pubblicato e reso disponibili il PDTA e le linee guida per l'organizzazione dei servizi. Campania e Piemonte si distinguono in negativo per l'irreperibilità di tale documentazione.

Ad eccezione della Basilicata è mancato ovunque il coinvolgimento dei rappresentanti dei pazienti.

Le Regioni spendono in media intorno ai 20.000 euro per l'acquisto dei nuovi farmaci per singolo paziente, mentre sono piuttosto carenti le stime sul numero di pazienti da curare, ad eccezione di Veneto, Lazio e Friuli-Venezia Giulia, che hanno un database specifico.

L'indagine integrale è scaricabile alla pagina web <http://j.mp/IndagineEpatiteC>.

Dislocazione dei Centri di riferimento per la cura dell'epatite C per area geografica in base all'indagine di Cittadinanzattiva-Epac, dicembre 2013.



Una fotografia sull'accesso alle terapie per l'epatite C in Italia

A colloquio con **Ivan Gardini**

Presidente EPAC Onlus

Perché nasce l'esigenza di sviluppare l'indagine civica sull'accesso nelle Regioni alle nuove terapie farmacologiche per il trattamento dell'epatite C?

L'opportunità di sviluppare un'analisi di questo tipo è nata essenzialmente per due motivi.

In primo luogo, come Associazione, abbiamo ricevuto nel corso del 2013 diverse segnalazioni di pazienti che avevano difficoltà ad accedere alle terapie con i nuovi farmaci per l'epatite C.

In secondo luogo, è noto che l'autorizzazione all'impiego di questi farmaci (boceprevir e telaprevir) è avvenuta con ingiustificati ritardi; abbiamo calcolato che dall'approvazione da parte dell'EMA all'immissione nell'ultimo dei Prontuari Terapeutici Regionali sono decorsi circa due anni.

Preso atto di queste due evidenze – lamentele da parte dei pazienti e ritardi nell'approvazione – abbiamo ritenuto opportuno scattare una fotografia dello stato dell'arte in termini di accesso alle terapie con i nuovi farmaci; una fotografia che tenesse in considerazione la prospettiva dei pazienti, dei centri prescrittori e delle Regioni, per capire cosa stesse effettivamente succedendo.

Quali i risultati principali dell'indagine?

Una delle evidenze più preoccupanti è sicuramente l'aver scoperto che a livello regionale esistono solo 9 Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA) abbastanza completi e accessibili ai cittadini. Più della metà delle Regioni non ha tracciato nessun tipo di percorso diagnostico e terapeutico specifico o, se è stato fatto, non è stato reso pienamente disponibile. Qualcosa di incredibile, considerato il grado di innovatività dei farmaci di cui stiamo parlando e la conseguente necessità, a tutela della salute del paziente, di definire dei percorsi assistenziali e di cura precisi.

Inoltre, analizzando più nel dettaglio i PDTA disponibili, emerge un quadro di assoluta disomogeneità per numero di centri autorizzati, distribuzione territoriale degli stessi, indicazioni terapeutiche (per esempio, la necessità di fare la fase di *lead in* o no). Altra nota dolente è che per la stesura di questi PDTA in nessuna delle nove Regioni, ad eccezione della Lombardia, sono stati coinvolti direttamente i pazienti e, ad eccezione della Basilicata, non sono mai stati ricompresi i medici di medicina generale.

Un ulteriore dato sorprendente è il grado di sviluppo dei modelli organizzativi hub and spoke: soltanto 4 Regioni li hanno inclusi

nel PDTA. Ne consegue che quasi il 50% dei centri hub non ha mai ricevuto pazienti da centri spoke e la conseguenza diretta di questo sono pazienti non curati. Appare chiaro che le Regioni non si sono impegnate a dovere nel definire regole precise per la messa in opera di modelli organizzativi Hub & Spoke funzionali, né è stato previsto un opportuno sistema di verifica e monitoraggio ex post della loro efficienza e funzionalità.

Altro capitolo importante è la scarsa *capacity* dei centri ad affrontare un cambio di gestione da duplice a triplice terapia, notoriamente più impegnativa. Nell'80% dei casi, i centri che prima somministravano la duplice terapia non sono stati potenziati per essere messi nelle condizioni di mantenere, almeno, lo stesso numero di pazienti trattati in triplice terapia. Non dotando di maggiori risorse i centri è stato inevitabile il calo nel numero delle prestazioni erogabili e dei pazienti trattati.

In aggiunta a ciò, l'attesa di nuovi farmaci senza interferenze ha influito e influisce sulla decisione di aspettare e rimandare la terapia per alcune categorie di pazienti per i quali si ritiene tollerabile la cosiddetta '*deferral strategy*'.

Tutto ciò ha prodotto una grande selezione dei pazienti da curare, basti pensare che solo il 15% dei pazienti con genotipo 1 è stato indicato come idoneo al trattamento.

Parlavamo di fotografia dello stato dell'arte secondo diverse prospettive (pazienti, centri, Regioni). Qual è stato il grado di recettività di queste tre categorie all'indagine?

Alto per quanto riguarda i pazienti (abbiamo selezionato e intervistato telefonicamente circa 300 pazienti con genotipo 1), ottimo per i centri (65 strutture su 360), bassissimo per le Regioni (solo 3 Regioni hanno risposto ai questionari). Spiace dirlo, ma molte Regioni escono davvero male da questa indagine sotto molteplici punti di vista.

Per chiudere, cosa vi aspettate dalla diffusione di questi risultati?

Il nostro obiettivo è sensibilizzare tutte quelle istituzioni e quegli attori che a vario titolo e livello sono coinvolti nelle scelte di politica sanitaria che riguardano l'epatite C (Istituto Superiore di Sanità, Ministero della Salute, Conferenza Stato-Regioni, Regioni, AIFA). Abbiamo offerto loro, con questa analisi, un quadro completo e dettagliato di quale 'pasticcio' si possa creare avendo venti sistemi sanitari diversi e di come sia urgente adottare misure appropriate per correggere tutte le iniquità e le ingiustizie che ne conseguono con un pericoloso e intollerabile impatto sulla salute dei pazienti. Banale dirlo, ma è necessario un PDTA unico a livello nazionale, ripreso fedelmente dalle Regioni, e tanti problemi si potrebbero risolvere solo in questo modo. ■ ML

EPATITE C: MODELLI ASSISTENZIALI E PDTA

Campania

Il ruolo del counseling nel rapporto con il paziente affetto da epatite

A colloquio con **Gian Battista Gaeta**

Professore Ordinario di Clinica delle Malattie Infettive,
Seconda Università di Napoli

Quale percorso dovrebbe seguire un paziente per informarsi ed eventualmente accedere a queste nuove terapie? Quale ruolo svolge anche la rete dei centri specialistici autorizzati dall'AIFA alla cura della patologia con farmaci innovativi?

La rete dei centri specialistici abilitati alla terapia è fondamentale perché le terapie attuali e quelle future sono terapie delicate, che comportano un'abilità e un'approfondita conoscenza ed esperienza da parte del medico che le somministra. Quindi il paziente deve rivolgersi a uno dei centri abilitati, ampiamente pubblicizzati in ambito regionale.

Per avere informazioni può rivolgersi anche a fonti certificate come le associazioni dei pazienti o il medico di medicina generale, con cui ha un rapporto diretto.

Quale posizione ha assunto la Regione Campania nei confronti delle terapie innovative?

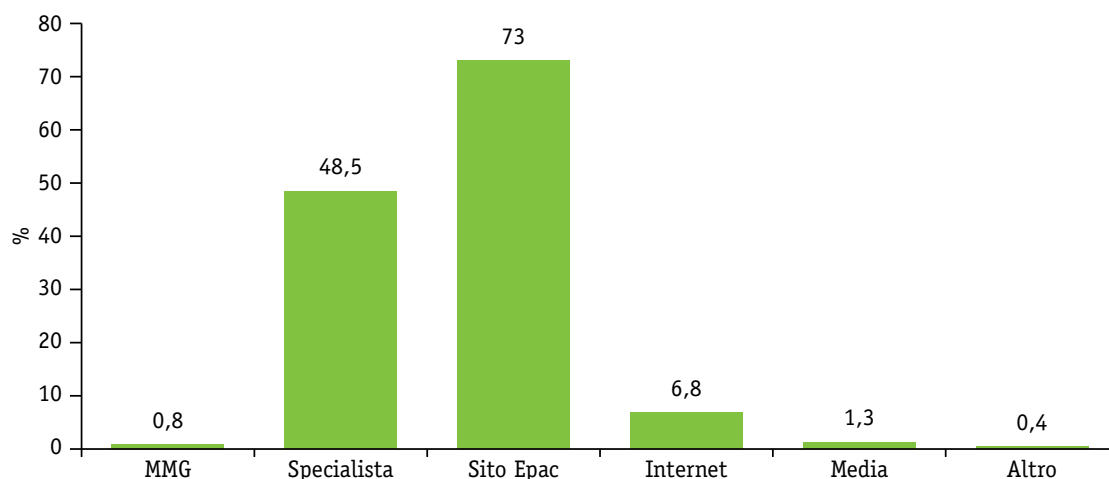
La Regione Campania ha abilitato un ampio numero di centri nella prima fase della terapia innovativa, direi anche superiore all'esigenza territoriale. Alcuni centri però non hanno iniziato a trattare, ma hanno preferito indirizzare i propri pazienti a centri più grandi e di maggiore esperienza. Al momento non abbiamo avuto grandi difficoltà a somministrare la terapia ai pazienti eleggibili. Naturalmente speriamo che sia possibile continuare così anche in futuro, ma purtroppo (e lo dico con rammarico perché come medico curerei tutti) questi trattamenti sono particolarmente costosi, per cui c'è la dolorosa necessità, unicamente per motivi economici, di limitarli a chi ne ha più bisogno. Speriamo che in futuro si giunga a più miti propositi da parte delle aziende che li producono.

Può illustrarci come è impostato il percorso diagnostico e terapeutico nel suo centro specializzato e con quali criteri vengono gestite le nuove terapie?

Come gestiamo noi le nuove terapie? Il paziente viene naturalmente visitato nei nostri ambulatori. Si raccoglie con molta accuratezza la sua storia clinica e tutti gli elementi che ci aiutano ad arrivare ad una decisione terapeutica. Uno step fondamentale, di cui forse non si parla abbastanza, è il cosiddetto counseling, cioè si parla col paziente, gli si illustra la sua terapia, quelli che possono essere gli inconvenienti, come possono essere gestiti, come va quantizzato il suo impegno per gestire al meglio questa terapia. Questa è una parte assolutamente importante perché un paziente, che stabilisca un buon rapporto con il suo specialista, è un paziente che ha maggiori chance di portare a termine con successo la sua terapia. ■ ML

Fonti informative dei pazienti affetti da epatite C in base all'indagine di Cittadinanzattiva-Epac, dicembre 2013.

Da chi è venuto a conoscenza delle nuove terapie per la cura dell'epatite C?



Lazio

Personalizzare la scelta caso per caso

A colloquio con **Mario Angelico**

Professore Ordinario di Gastroenterologia, Direttore dell'Unità di Epatologia del Policlinico Tor Vergata, Roma

Quale posizione ha assunto la sua Regione nei confronti delle nuove terapie?

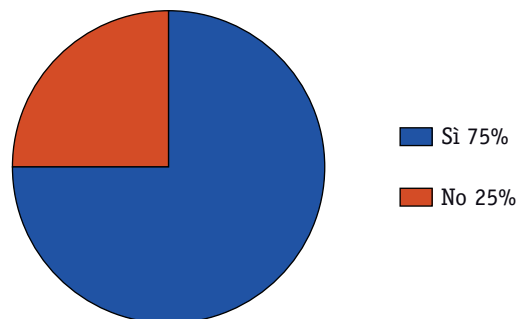
La Regione Lazio ha preso una posizione molto aperta nei confronti dell'utilizzo delle nuove terapie con gli inibitori delle proteasi. È stata istituita una Commissione regionale per esaminare questo argomento, che ha stabilito delle linee guida di indirizzo sufficientemente conformi con quelle sviluppate a livello nazionale e in accordo con quanto suggerito dalle società scientifiche. Queste linee guida stabiliscono quali pazienti abbiano maggiore priorità per essere trattati con questi farmaci, più efficaci dei precedenti, ma anche difficili da gestire e con un costo elevato. Le stesse linee guida hanno portato alla definizione nel Lazio di 14 centri autorizzati alla prescrizione degli inibitori delle proteasi di prima generazione. Ora bisognerà vedere quale sarà il futuro, perché nuovi farmaci si profilano alle porte, recentemente approvati dall'Agenzia Europea del Farmaco e di conseguenza a breve disponibili anche in Italia, per i quali andranno stabilite nuove regole di utilizzo a livello regionale.

Può illustrarci come è impostato il percorso diagnostico e terapeutico nel suo centro specializzato e con quali criteri vengono gestite le nuove terapie?

Nel nostro centro il paziente viene avviato ad un percorso dapprima diagnostico e quindi terapeutico ben definito. Il percorso diagnostico comprende la stadiazione della malattia, ovvero la valutazione della sua progressione, che si ottiene sulla base dei dati clinici e biochimici, delle analisi del sangue e di fibroscan, un test oggi molto valido per la stima della fibrosi del fegato, che consente spesso di evitare l'esecuzione della biopsia epatica. Quando questi dati non sono sufficienti, la stadiazione della malattia viene abitualmente completata anche con una biopsia epatica. Questa valutazione discrimina in maniera chiara chi ha una malattia poco evoluta da chi ha sviluppato una fibrosi significativa o addirittura una cirrosi.

La stadiazione si avvale naturalmente anche di altri esami strumentali, *in primis* una buona ecografia specialistica che può dare molte informazioni sulla storia pregressa di questa malattia e eventualmente indagini di II o III livello, qualora fossero necessarie.

Presenza di un formale PDTA regionale dedicato alla gestione della triplice terapia in base all'indagine di Cittadinanzattiva-Epac, dicembre 2013.



Altrettanto importante è l'analisi virologica, che comprende la valutazione quantitativa del virus, lo studio dei genotipi virali e la presenza di varianti genomiche del virus. Il nostro centro si avvale presso il Policlinico Tor Vergata della collaborazione di un gruppo di virologi estremamente valido, capace anche di sequenziare il virus dell'epatite C mettendone in evidenza eventuali mutazioni genetiche.

Da un paio d'anni è entrata nell'uso comune anche un'analisi di tipo genetico della diagnostica di base, cioè la misurazione dell'interleuchina 28B. Questo marcatore genetico rappresenta soprattutto un indicatore di suscettibilità alla risposta all'interferone e quindi, se si utilizza la terapia standard convenzionale, è un'analisi importante per capire chi ha maggiore o minore probabilità di successo.

Questi sono i tre livelli fondamentali del pacchetto diagnostico, che consentono all'epatologo di farsi un'idea compiuta di quale sia la reale necessità e urgenza del trattamento, e anche del tipo di trattamento che è meglio intraprendere.

Per quanto riguarda la gestione della triplice terapia con gli inibitori delle proteasi di prima generazione (telaprevir e boceprevir), ci atteniamo alle indicazioni della Regione Lazio. La Regione Lazio ha formulato precise linee guida di trattamento, che stabiliscono chi prioritariamente debba essere avviato alla triplice terapia. Sostanzialmente devono essere inviati prioritariamente alla triplice terapia i pazienti con una fibrosi già evoluta (quella che noi identifichiamo avere una fibrosi F3) ed i pazienti con malattia già evoluta, ovvero in fase cirrotica. Esiste poi un netto distinguo tra i pazienti già trattati in precedenza e quelli mai trattati, ma si tratta di aspetti molto tecnici.

I cosiddetti pazienti con fibrosi F2 sono viceversa considerati come una categoria di frontiera, nella quale l'indicazione alla terapia antivirale triplice va discussa caso per caso, in relazione alla probabilità di evoluzione della malattia e che questa evoluzione si traduca in aspetti clinici critici per il paziente, all'età del paziente, ed alla probabilità di risposta. Ci sono quindi elementi importanti, che sottolineano la necessità di personalizzare la scelta caso per caso. ■ ML

Lombardia

Agevolare il percorso del paziente integrando l'attività del medico con quella dell'infermiere

A colloquio con **Stefano Faggioli**

Direttore, USC Gastroenterologia Epatologia e Trapiantologia,
Dipartimento di Medicina Specialistica e dei Trapianti,
Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Quale percorso deve seguire un paziente per accedere alle nuove terapie e quale ruolo svolge la rete dei centri specialistici autorizzati dall'AIFA nella cura?

La gestione di un problema complesso come l'infezione del virus C sia in termini di diagnosi che di terapia richiede dei percorsi dedicati, che i pazienti possano seguire in maniera facile: il percorso teorico ideale in realtà sarebbe anche quello più semplice. In pratica, il primo rapporto dovrebbe comunque partire dal medico di assistenza primaria, che è il primo filtro per sospettare che possa esserci una condizione di rischio di aver contratto quest'infezione (perché conosce il paziente, la sua storia medica, la sua famiglia e la sua familiarità). Da lì può nascere il primo sospetto clinico. Una volta che l'approfondimento porta alla identificazione dell'infezione, diventa importante appoggiarsi a un centro con una competenza di gestione di problemi epatologici non solo in termini di virologia, aspetto comunque estremamente complesso, ma di valutazione del danno epatico e della prognosi del paziente. È evidente che in questo percorso bisogna identificare dei centri in grado di svolgere questo tipo di valutazione con riproducibilità e in maniera omogenea su tutto il territorio. AIFA, con un timido tentativo – devo dire, ma almeno è stato fatto – ha indotto molte Regioni italiane a identificare alcuni centri deputati a gestire le nuove terapie complesse. Va detto però che tale processo ha avuto in Italia uno sviluppo a macchia di leopardo. In alcune zone quest'identificazione è stata più rigorosa, in altre meno, ma è un primo messaggio. Noi siamo una categoria non facilissima da convincere a cambiare, e quindi un po' alla volta ci si arriverà.

Può illustrarci il percorso diagnostico-terapeutico specifico del suo centro?

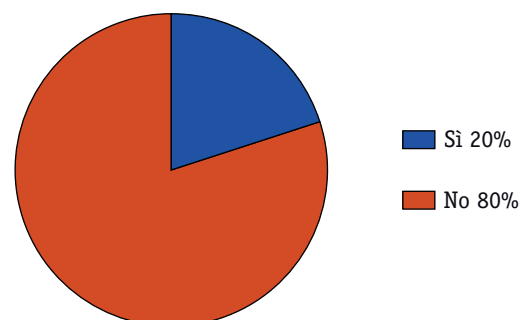
Quando ci viene inviato un paziente abbiamo un sistema per incanalare tutto il percorso secondo una trafila e una strategia codificata, in maniera che sia semplificato quando possibile il già difficile percorso di un paziente che prende atto di avere un'infezione e una malattia che non ha voglia di avere; e che poi

prende atto di dover fare un trattamento che non ha alcuna voglia di fare per principio. Quindi si cerca di agevolare il percorso del paziente integrando l'attività medica e infermieristica in maniera da poter programmare gli accessi ospedalieri e la distribuzione dei farmaci. Al paziente viene fornito un piano in base alla definizione dello stadio della malattia con tipo e sequenza di esami che deve eseguire e la cadenza con cui li deve fare; a questo piano segue un colloquio nel quale si discutono i pro e i contro di un eventuale approccio terapeutico e, nel momento in cui si pone l'indicazione ad eseguire la terapia e il paziente è chiaramente motivato a farla, parte un meccanismo che serve a garantire l'efficienza del sistema, la regolare distribuzione dei farmaci, i corretti tempi di controllo e monitoraggio della terapia.

A differenza delle vecchie terapie, con questi nuovi farmaci dobbiamo essere rigorosi anche nei tempi di controllo: non possiamo permetterci di trattare pazienti che sfuggono alla risposta terapeutica, perché entrerebbero in un meccanismo di rischio e di danno, in relazione al possibile sviluppo di resistenze ai farmaci. Un altro importante aspetto di complessità è legato agli effetti collaterali, che si sommano a quelli già noti di interferone e ribavirina, con alcune peculiarità che possono avere un impatto rilevante sulla qualità della vita dei pazienti. Possiamo ridurre il rischio di questo grande impatto sia con la frequenza dei monitoraggi ma soprattutto fornendo al paziente la garanzia che possa sempre trovare un medico disponibile. Per questo motivo garantiamo a questi pazienti di fatto una disponibilità h24, 7 giorni su 7. Possono sempre trovare qualcuno di noi per avere una risposta e sapere se possono aspettare qualche ora o qualche giorno per fronteggiare un eventuale problema o se devono essere visitati immediatamente. Questi percorsi codificati aiutano i pazienti a gestire in modo più sereno ed efficiente il loro problema. ■ ML

Rivalutazione del personale medico e infermieristico in funzione del ruolo Hub svolto dal Centro di riferimento per la cura dell'epatite C in base all'indagine di Cittadinanzattiva-Epac, dicembre 2013.

La dotazione di personale è stata rivalutata?



Sicilia

Epatite C: l'importanza di essere curati in un centro ad alta specializzazione

A colloquio con **Antonio Craxì**

Professore Ordinario di Gastroenterologia, Direttore del Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, Università di Palermo

Parliamo di epatite C in Sicilia. Qual è lo stato dell'arte in termini di interventi specifici da parte della Regione?

La Regione Sicilia ha ritenuto di erogare una significativa aliquota di budget in aggiunta a quello già previsto per il trattamento dell'epatite C, che storicamente si aggirava fra i 10-12 milioni di euro per anno. È stata messa in bilancio una cifra sufficiente a coprire le necessità della patologia per i nuovi trattamenti. A partire da giugno 2013 fino a dicembre 2013 (l'ultimo dato che ho disponibile) 280 pazienti sono stati sottoposti e stanno seguendo la triplice terapia in 12 o 13 centri. Siamo perfettamente in linea con la media nazionale. Forse abbiamo solo trattato un po' di più rispetto ad altre Regioni. Il mio obiettivo – sono coordinatore *pro tempore* di questa rete – è quello di mantenere a regime la rete non tanto per i trattamenti in triplice terapia, che sono una generazione intermedia di trattamenti e un modo per rispondere ai bisogni più immediati in attesa di un futuro migliore, ma soprattutto per rendere rodato e funzionante il meccanismo quando arriveranno i farmaci più innovativi.

Perché è importante per un paziente essere seguito da un centro specializzato?

La conoscenza dell'epatite C è storia degli ultimi 20 anni. Il virus – come scoperta scientifica e certo non come entità – nasce nel 1989 e da allora a una velocità che, almeno dal punto di vista del progresso scientifico è stata straordinaria, si sono accumulate conoscenze che hanno generato esperienze e ulteriori possibilità di trattamento. Tutto questo è stato opera di un numero relativamente limitato di ricercatori distribuiti in tutto il mondo. Anche l'Italia ha fornito un suo contributo, per nulla secondario a questo tipo di ricerca. Questi ricercatori clinici hanno lavorato e continuano a lavorare presso centri specializzati che concentrano le competenze di laboratorio, tecnologiche e di assistenza. Un numero relativamente limitato di centri esclusivamente clinici si è aggiunto, negli anni successivi, a questo tipo di gestione. Man mano che le conoscenze sui farmaci (mi riferisco alla precedente generazione di duplice terapia di interferone e ribavirina) si sono andate allargando, sempre più centri in Italia e nel mondo hanno utilizzato questa terapia. Nel 2010, per avere un riferimen-

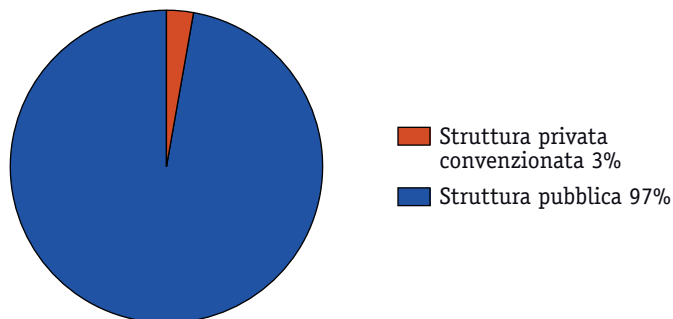
to, 660 centri in Italia avevano prescritto terapie a base di interferone e ribavirina per l'epatite C. La maggiore intensità di assistenza è un problema assolutamente non secondario nel valutare la resistenza del virus a questi farmaci. La comparsa di mutazioni ha portato all'organizzazione di reti locali, che colleghino centri ad altissima esperienza come arma migliore per il trattamento di questi pazienti.

È assolutamente opportuno, a mio modo di vedere, che almeno in questa fase queste nuove terapie siano erogate da centri ad elevatissima esperienza e capacità tecnologica. Per il paziente può essere un trauma staccarsi dal centro a cui era abituato, e che lo ha sempre seguito in maniera adeguata e partecipe, per rivolgersi a un centro geograficamente distante, sconosciuto, con medici diversi e un approccio magari più freddo, più tecnologico, con volumi di assistenza più alti e meno personalizzati. Certo è un passaggio difficile ma necessario, perché il centro di origine del paziente non ha un certo tipo di tecnologie più specializzate. Non si può escludere che in futuro la semplificazione delle terapie *interferon free* porti a uno smantellamento di questa rete più complessa di centri iperspecialistici; in questa fase per il paziente con epatite C è un vantaggio essere seguito da un centro ad alta specializzazione, perché in caso di fallimento della triplice terapia in quasi tutti questi centri sono già disponibili studi clinici dei farmaci più innovativi, di prossima generazione, che possono essere utilizzati proprio nei pazienti in cui non si sia verificata l'eradicazione del virus con la triplice terapia.

Può illustrarci sinteticamente il percorso terapeutico nel suo centro specializzato e i criteri con cui vengono gestite le terapie?

Ho la responsabilità di un centro che da molti anni si occupa dell'assistenza ai pazienti con epatite C, con cirrosi da virus C. È un centro che ogni anno vede e mette in trattamento svariate centinaia di pazienti con questa patologia, a testimonianza del fatto che la Sicilia, un po' come tutta l'Italia, è un polo di endemicità ad elevata diffusione dell'epatite C. Sostanzialmente i pazienti, che arrivano dai nostri ambulatori istituzionali, vengono già classificati in ambulatorio come pazienti potenzialmente suscettibili di una terapia antivirale e quindi come pazienti che abbiano bisogno di un ulteriore approfondimento diagnostico. Se questa prima condizione – ossia che sia utile pensare a una terapia – è soddisfatta, il paziente viene presso la nostra struttura, che è quella del Policlinico Universitario Paolo Giaccone di Palermo, e prenota in regime di *day hospital* o *day service*, quindi senza un'ospedalizzazione notturna, una serie di accertamenti. In linea si tratta di una serie di test clinici ed ematologici completi, e di una valutazione sempre mediante esami del sangue della tipologia e dello stato replicativo del virus. Altri esami sono volti ad accertare eventuali incompatibilità con terapie so-

Natura della struttura di appartenenza dei Centri di riferimento per la cura dell'epatite C in base all'indagine di Cittadinanzattiva-Epac, dicembre 2013.



prattutto basate sull'interferone, quindi accertamenti di tipo oculistico, immunologico e sulla funzione renale. Viene poi effettuata un'ecografia, un fibroscan che è una valutazione non invasiva della durezza del fegato, che può testimoniare il grado di fibrosi del fegato, e in casi selezionati, laddove possa essere utile per una più compiuta definizione, sempre in regime di *day hospital*, anche una biopsia epatica. Ottenuti questi risultati, il paziente viene ricontattato per discutere insieme a lui dei risultati e dei possibili indirizzi terapeutici.

Le possibilità sono due:

- a) non si ritiene opportuno e si concorda di non fare una terapia per l'epatite C; in questo caso il paziente viene affidato di nuovo all'ambulatorio dove viene periodicamente rivisto, circa una volta ogni 6 mesi;
- b) si concorda la possibilità di una terapia antivirale, per cui il paziente viene istruito sulla modalità di effettuazione di questa terapia. Il paziente viene poi riprenotato per un controllo ambulatoriale, in linea di massima con frequenza quindicinale dal primo periodo della terapia e poi con frequenza un po' più dilatata nelle fasi successive.

Per sue caratteristiche specifiche il paziente può essere indirizzato a uno degli studi di sperimentazione clinica di farmaci innovativi, qualora ne abbia interesse, una volta che gliene siano stati spiegati gli inconvenienti e i possibili vantaggi, firmate le relative autorizzazioni. In questo caso il protocollo con cui viene seguito è quello dello studio. Sono studi internazionali e standardizzati su caratteristiche molto specifiche, quindi il paziente con epatite C, una volta preso in carico, viene comunque indirizzato a una valutazione e poi seguito nella maniera che riteniamo possa essere più adeguata a seconda delle specificità della sua malattia. ■ ML

Toscana Una rete adeguata a garantire l'accesso alle nuove terapie

A colloquio con **Maurizia Rossana Brunetto**

Direttore UO Epatologia, Centro di Riferimento Regionale per la diagnosi e il trattamento delle epatopatie croniche e del tumore del fegato, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Quale ruolo svolge la rete dei centri specialistici autorizzati dall'AIFA per la cura dell'epatite C con i farmaci di ultima generazione?

La gestione del trattamento dell'epatite C si è apparentemente complicata con l'arrivo di boceprevir e telaprevir, perché queste molecole presentano una complessità di gestione superiore e comportano un significativo aumento del costo del trattamento antivirale. Questi aspetti hanno portato l'AIFA a identificare nelle diverse Regioni i centri di riferimento autorizzati alla prescrizione di queste terapie. Personalmente ritengo che il percorso assistenziale di una persona che sappia di avere un'epatite debba essere quello di sempre. È importante innanzitutto che chi ha o sospetta di avere un'infezione da virus C si rivolga al suo medico di famiglia e con lui inizi un percorso di approfondimento diagnostico, che, nel caso in cui si confermi il sospetto iniziale, dovrà poi essere completato in un centro specialistico, non necessariamente un centro prescrittore. L'importante è che un epatologo (che può essere un infettivologo, un gastroenterologo o un internista) valuti la presenza dell'infezione, la caratterizzi, identifichi i cofattori di danno di fegato, stadi il danno e quindi l'entità della malattia di fegato, e conseguentemente definisca con il paziente un programma terapeutico. Se il paziente ha l'indicazione al trattamento con la triplice terapia dovrà essere indirizzato al centro di riferimento che potrà prescrivere il farmaco e ottimizzare il trattamento. Durante i 6-12 mesi di cura il

paziente sarà preso in carico dal centro prescrittivo, che si preoccuperà di garantirgli un attento monitoraggio durante tutto il percorso terapeutico e lo aiuterà – se sarà necessario – nei momenti di maggiore difficoltà quando potrebbero comparire degli eventi indesiderati, tali da richiedere modulazioni della terapia o supporti farmacologici.

Che posizione ha assunto la Regione Toscana rispetto all'uso di queste terapie?



Prima ancora che i farmaci fossero stati autorizzati in Italia, la Regione Toscana ha costituito un 'Gruppo di lavoro regionale per l'adozione di linee di indirizzo per l'impiego di farmaci antivirali per uso sistemico', che ha successivamente coinvolto una commissione di specialisti e ha elaborato un protocollo condiviso circa le indicazioni al trattamento con triplice terapia. Questo gruppo di lavoro, del quale faccio parte, ha lavorato in modo estremamente sinergico con quanto a livello nazionale stava facendo l'Associazione Italiana dello Studio del Fegato (AISF), elaborando un protocollo in forte sintonia con quello nazionale. Credo infatti sia molto importante uniformare i protocolli a livello nazionale per garantire la massima omogeneità sul territorio nazionale. Una volta che il protocollo è stato elaborato, ed è stato definito come gestire i pazienti candidati al trattamento, la Direzione Generale Diritti di Cittadinanza e Coesione Sociale ha identificato i centri prescrittori sulla base di indicazioni ricevute dai direttori delle 3 Aree Vaste regionali. Al momento sono 14 i centri prescrittori che stanno lavorando sul territorio toscano, con una distribuzione geografica direi molto adeguata a garantire a tutti i pazienti un accesso relativamente semplice alla triplice terapia.

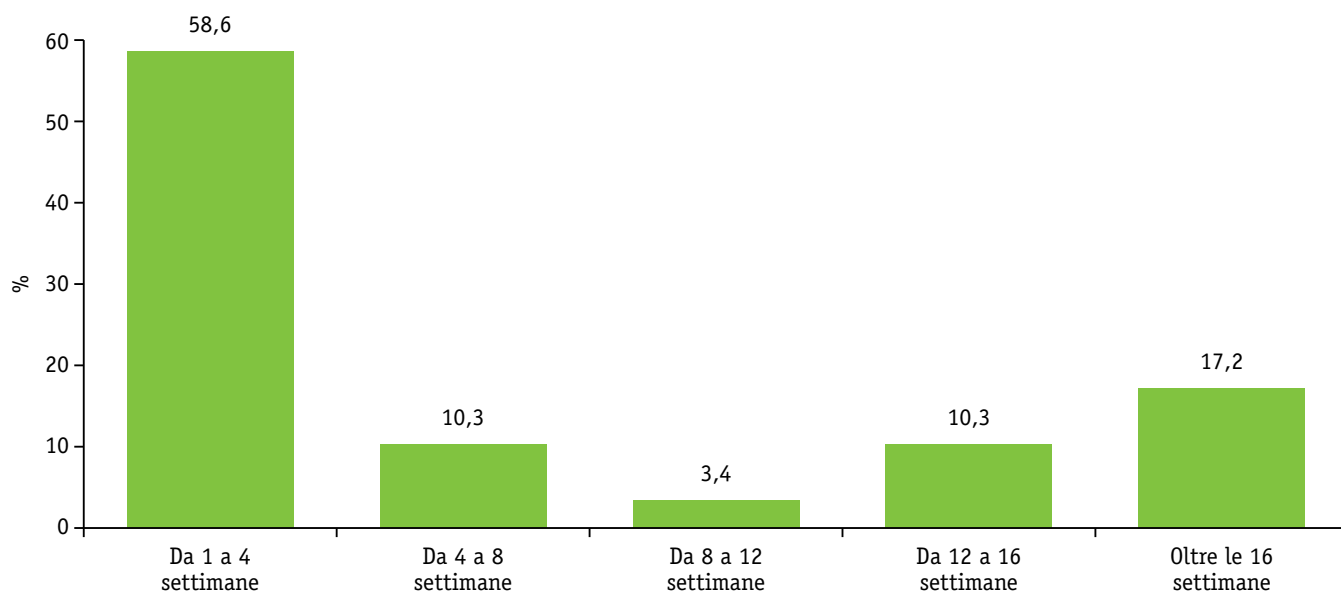
Può illustrarci com'è impostato il percorso diagnostico e terapeutico nel suo centro specializzato e con quali criteri vengono gestite le nuove terapie?

La nostra Unità Operativa lavora in regime *outpatient*. Questo significa che i nostri pazienti sono tutti seguiti in ambito ambulatoriale, di *day service* o di *day hospital*. In genere il primo accesso nel nostro reparto avviene con una valutazione in un ambulatorio pomeridiano, dove il paziente è visitato da un medico che, se necessario, effettuerà un'ecografia e/o un fibroscan. In base a questa prima valutazione si identifica il soggetto che ha necessità di approfondimenti, probabilmente finalizzati a una terapia; in tal caso il paziente sarà sottoposto a tutti gli esami diagnostici necessari attraverso una valutazione in *day service* eseguita di mattina, nel corso della quale il medico completerà la stadiazione dell'infezione e della malattia di fegato. Se poi sarà necessario un trattamento, il paziente avrà un medico di riferimento (*tutor*) che lo seguirà durante tutto il periodo di cura, secondo un programma di controlli emato-chimici e clinici che il paziente potrà eseguire direttamente in reparto.

Il paziente effettuerà i prelievi la mattina, il pomeriggio il medico *tutor* valuterà gli esiti degli esami e, se saranno necessarie variazioni terapeutiche, chiamerà direttamente il paziente, informandolo delle variazioni. Il paziente verrà quindi seguito dal medico *tutor* in modo costante, affinché sia garantita continuità assistenziale. Quest'ultima sarà garantita anche dall'intera équipe medica, disponibile sempre per rispondere alle necessità del paziente, che potrà venire di persona di mattina o telefonare in orari dedicati per avere chiarimenti su dubbi o problemi insorti inattesi nel corso della terapia. ■ ML

Tempi di erogazione dei nuovi farmaci in base all'indagine di Cittadinanzattiva-Epac, dicembre 2013.

Quante settimane sono trascorse dalla prescrizione ad oggi o all'inizio effettivo della terapia?



Veneto

La rete è la struttura ideale per migliorare e uniformare il trattamento dell'epatite C

A colloquio con **Alfredo Alberti**

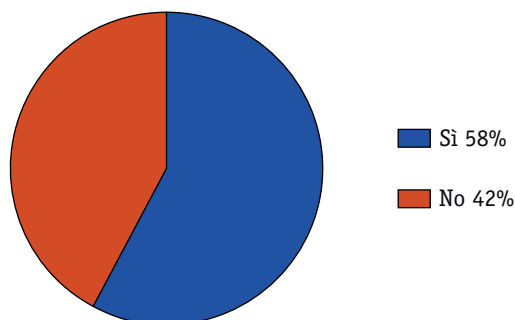
Professore Ordinario di Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina Molecolare, Università degli Studi di Padova

Quale ruolo svolge oggi la rete dei centri specialistici autorizzati dall'AIFA nella cura dell'epatite C con i farmaci di ultima generazione?

Sicuramente la costituzione di una rete di centri specialistici, che utilizzino con modo standardizzato la triplice terapia e prevedano la gestione standardizzata degli effetti collaterali, è molto importante. Il Dipartimento di Medicina Molecolare dell'Università di Padova, presso il quale ci troviamo ora, è il centro che coordina, anche attraverso una piattaforma web-informatica, tutti i centri del Veneto che usano la triplice terapia. Da questo nostro osservatorio privilegiato possiamo dire che questo approccio è senz'altro di grande vantaggio, perché permette di accelerare la curva di apprendimento dei singoli centri che, oltre a trattare i loro pazienti, osservano anche il trattamento di altri soggetti in cura presso gli altri centri. Costituire una rete permette di uniformare le linee guida e di ottenere quindi dei risultati sicuramente significativi. D'altra parte, in Italia, vi è una grande tradizione sia nel settore delle linee guida sia delle attività di rete. L'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) ha infatti linee guida molto precise, utilizzate nei diversi centri, e è attiva una discussione continua tra i centri su come ottimizzare il trattamento.

Percentuale di adozione del modello di rete 'hub & spoke' da parte dei servizi regionali per la cura dell'epatite C in base all'indagine di Cittadinanzattiva-Epac, dicembre 2013.

La rete dei Servizi regionali per la cura dell'HCV prevede l'adozione del modello Hub & Spoke?



Quale posizione ha assunto la Regione Veneto rispetto all'uso di queste terapie?

La Regione Veneto è stata la prima Regione a deliberare l'uso della triplice terapia nel dicembre 2012. Ha costituito una rete di centri Hub e centri Spoke, coordinata dal Dipartimento di Medicina Molecolare dell'Università di Padova, che sta sicuramente ottenendo risultati interessanti. La Regione ha adottato l'ipotesi di centri Hub e Spoke per identificare i centri di riferimento. È probabile che nel prossimo futuro, dopo la fase iniziale di sperimentazione, ci saranno degli allargamenti della rete. La struttura essenziale della rete rimane comunque fondamentale come traccia per migliorare l'approccio e uniformare il trattamento dell'epatite C.

Cosa significa per il paziente essere seguito da un centro specializzato?

Ovviamente parlo dell'esperienza di chi vive nel Veneto. È chiaro che i pazienti devono conoscere quali siano i centri di riferimento. Possono comunque rivolgersi allo stesso centro locale, al quale si sono appoggiati da anni. Sarà questo centro a decidere se trattare o no il paziente, avviandolo eventualmente al centro di riferimento più vicino. Una volta che il paziente è stato inquadrato dal centro di riferimento, che può prescrivere la triplice, può essere riaffidato al centro di provenienza dove può continuare la terapia impostata.

Può illustrarci come è impostato il percorso diagnostico e terapeutico nel suo centro specializzato e i criteri con i quali vengono gestite le nuove terapie?

In base alle linee guida della nostra Regione, abbiamo deciso di offrire la triplice terapia in prima istanza ai pazienti con fibrosi di grado 3-4, il che significa pre-cirrosi o cirrosi iniziale, molto ben compensata, di genotipo 1. Esiste quindi una prima valutazione dello stadio di malattia. La terapia viene anche proposta a pazienti con fibrosi meno avanzata, ma con indici di progressione rapida, che desumiamo dal livello delle transaminasi e da altri parametri. Dopo queste valutazioni, il paziente viene sottoposto a terapia e monitorato prima ogni 2 settimane e poi mensilmente. Il monitoraggio degli esiti viene effettuato grazie alla piattaforma Ottimo 2013, una piattaforma informatica automatica che fornisce indicazioni sulle decisioni da prendere in base all'andamento della triplice terapia. In ogni caso i pazienti vengono visitati almeno una volta al mese nel centro e hanno un contatto telefonico 24 ore su 24 con i miei collaboratori, in modo da poter identificare rapidamente eventuali effetti collaterali e gestirli in modo tempestivo. ■ ML