



**INDAGINE CIVICA  
SULL'ACCESSO NELLE REGIONI  
ALLE NUOVE TERAPIE FARMACOLOGICHE  
PER IL TRATTAMENTO DELL'EPATITE C**

In collaborazione con





**INDAGINE CIVICA  
SULL'ACCESSO NELLE REGIONI  
ALLE NUOVE TERAPIE FARMACOLOGICHE  
PER IL TRATTAMENTO DELL'EPATITE C**

**Anno 2013**

<b>Indice</b>	<b>pag</b>
<b>Introduzione e contesto</b>	4
<b>Motivazioni dell'indagine</b>	5
<b>Finalità e metodologia</b>	6
<b>Capitolo 1</b>	
<b>Dati provenienti da un campione di pazienti HCV positivi</b>	
<b>Dati degli intervistati</b>	9
Area geografica degli intervistati	
Genere ed età degli intervistati	
<b>Profilo clinico</b>	12
Genotipo e sottotipo	
Grado di fibrosi	
<b>Conoscenza relativa all'innovazione terapeutica</b>	14
Conoscenza nuove terapie	
Fonte informativa	
<b>Idoneità e accesso alla triplice terapia</b>	16
Idoneità alla triplice terapia nella cura dell'HCV	
Accesso alla triplice terapia	
Difficoltà di accesso alla triplice terapia	
Difficoltà nella erogazione dei farmaci	
<b>Tempi e luoghi della cura</b>	19
Tempi di erogazione dei nuovi farmaci	
Centro presso il quale il paziente è in trattamento	
<b>In sintesi</b>	22
<b>Capitolo 2</b>	
<b>Dati provenienti dai Centri autorizzati alla gestione della triplice terapia</b>	
<b>Organizzazione e funzioni del Centro</b>	24
Referente per il Centro	
Natura della struttura di appartenenza del Centro	
Tipologia struttura di riferimento	
Identità organizzativa e funzionale del Centro	
Dotazione di unità specializzate	
Numero di posti letto	
Dislocazione geografica dei Centri monitorati	
<b>La Rete dei Servizi per il trattamento dell'epatite C</b>	32
Presenza di un formale PDTA regionale dedicato alla triplice terapia	
Adozione del modello di Rete "Hub & Spoke"	
Funzioni Hub svolte dal Centro	
Relazione tra Centri Hub e Spoke e protocolli operativi	
<b>Dotazione di personale</b>	38
Personale impiegato nei Centri	
Rivalutazione del personale in funzione del ruolo Hub svolto dal Centro	
<b>Dati epidemiologici e presa in carico dei pazienti</b>	40
Pazienti affetti da epatite C in carico presso i Centri	
Pazienti con genotipo 1	
Pazienti eleggibili al trattamento con triplice terapia	
Pazienti che hanno iniziato il trattamento con triplice terapia	
Pazienti in lista di attesa per sottoporsi a triplice terapia	
Pazienti che hanno rifiutato il trattamento con triplice terapia	
Pazienti inseriti in sperimentazioni cliniche	
Pazienti idonei alla triplice terapia provenienti da Unità Spoke	
Pazienti provenienti da Regioni di residenza diverse dal Centro	



Pazienti provenienti da Centri non autorizzati alla triplice terapia	
Pazienti curati con duplice terapia nel 2012	
Trend del numero complessivo di terapie per il prossimo futuro	
<b>Criteri per la selezione dei pazienti da trattare in triplice terapia</b>	<b>55</b>
Indicazioni e linee guida di riferimento	
Selezione dei pazienti in relazione al grado di fibrosi	
Esclusione dei pazienti dalla triplice terapia e principali motivazioni	
<b>Tempi di attesa, motivazioni e priorità al trattamento</b>	<b>59</b>
Presenza di lista di attesa per il trattamento in triplice terapia	
Principali motivi legati all'attesa	
Criteri di priorità nell'accesso al trattamento	
Tempi intercorsi tra la prescrizione e l'effettiva disponibilità dei farmaci	
<b>In sintesi</b>	<b>63</b>

### Capitolo 3

#### Normativa di riferimento a livello regionale a analisi comparativa dei PDTA

<b>Analisi di atti e documenti ufficiali prodotti dalle Regioni</b>	<b>65</b>
Le fonti delle informazioni	
Tipologia degli atti e loro tempistica	
Partecipazione civica nel processo decisionale	
Scelta delle caratteristiche per l'analisi comparativa dei PDTA	
<b>Chi cura</b>	<b>73</b>
Criteri di selezione per l'accreditamento dei Centri prescrittori	
Dislocazione territoriale dei Centri	
Durata accreditamento dei Centri prescrittori	
Organizzazione territoriale dei Servizi: modello di Rete "Hub & Spoke"	
<b>Chi deve essere curato</b>	<b>80</b>
Variabili per selezionare i candidati al trattamento	
Criteri impiegati per la stadiazione della malattia	
Criteri di eleggibilità alla triplice terapia	
Riferimento a popolazioni speciali di pazienti	
<b>Come curare</b>	<b>85</b>
Criteri per la scelta dello schema "lead in"	
Criteri per la scelta del farmaco	
Prescrizione e distribuzione dei farmaci	
Il ruolo dei Servizi Farmaceutici aziendali e delle Farmacie ospedaliere	
Mobilità sanitaria	
Monitoraggio dell'approccio terapeutico	
<b>Valutazioni di impatto economico della triplice terapia</b>	<b>89</b>
<b>In sintesi</b>	<b>93</b>

### Capitolo 4

#### Esigenze attuali e prospettive future: considerazioni

<b>Scenari futuri sui nuovi farmaci anti HCV</b>	<b>94</b>
<b>Conclusioni</b>	<b>95</b>
<b>Raccomandazioni civiche</b>	<b>97</b>
<b>Equipe di lavoro e ringraziamenti</b>	<b>98</b>



## Introduzione e contesto

In Italia le epatiti virali costituiscono una vera e propria emergenza sanitaria, in particolare l'epatite C. È quanto emerge dai dati pubblicati nel Libro Bianco AISF 2011 e dal Technical Report sulle epatiti B e C del Centro Europeo per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie (ECDC). Tali pubblicazioni che contengono una dettagliata analisi epidemiologica, sociale ed economica delle epatopatie in Europa, evidenziano il triste primato del nostro Paese in termini di numero di soggetti HCV positivi e di mortalità per tumore primitivo del fegato (HCC).

Dati ISTAT 2008 riferiti al contesto nazionale confermano più di 20.000 decessi/anno a causa di epatite cronica, cirrosi e tumore del fegato, evidenziando l'impatto che ha l'epatite sul Sistema Sanitario Nazionale, sulla società e sulle famiglie italiane, oltre che sui singoli individui affetti da epatite e relative complicanze.

Anche l'Organizzazione Mondiale della Sanità il 21 Maggio 2010 ha riconosciuto per la prima volta l'epatite virale come un problema sanitario di impatto globale e ha approvato la prima risoluzione sulle epatiti virali (N. 63.18), al fine di sollecitare gli Stati membri ad attuare politiche concrete di informazione, prevenzione, e accesso al farmaco.

Si può affermare che sebbene una stima precisa della prevalenza di anti-HCV non esista, è verosimile che circa il 3% della popolazione italiana è venuta a contatto con il virus, e circa 1.000.000 siano i pazienti portatori cronici del virus.

Il Technical Report dell'ECDC conferma la maggiore prevalenza nelle aree meridionali ed insulari e la forte variabilità nelle diverse aree della penisola con un gradiente Sud – Nord dall'8% al 2%.

Attualmente per il trattamento dell'epatite C sono disponibili i nuovi inibitori della proteasi, approvati dall'FDA<sup>1</sup>, dall'EMA<sup>2</sup>, e più recentemente dall'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA)<sup>3</sup>. I nuovi farmaci, in associazione al trattamento già disponibile a base di Peginterferone e Ribavirina, vanno a formare una triplice terapia, cioè un nuovo trattamento per i pazienti HCV positivi con genotipo 1.

La triplice terapia, con l'introduzione degli inibitori di proteasi di prima generazione, aumenta la percentuale di successo terapeutico, sino ad arrivare in alcuni casi all'80%.

---

<sup>1</sup> FDA: Food and Drug Administration, ente governativo statunitense che si occupa della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici. Esso dipende dal Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani degli Stati Uniti, e ha approvato i farmaci nel maggio 2011.

<sup>2</sup> EMA Agenzia Europea per i Medicinali (precedentemente conosciuta come European Agency for the Evaluation of Medicinal Products EMEA) è l'agenzia comunitaria dell'Unione europea per la valutazione dei medicinali. Approvazione in luglio 2011

<sup>3</sup> Approvazione del dicembre 2012



## Motivazione dell'indagine

### Perché Cittadinanzattiva ed EpaC hanno scelto di realizzare l'Indagine

La messa a punto dei nuovi inibitori della proteasi per la cura dell'epatite C ha segnato una svolta epocale per la lotta a questa temibile malattia, ed il loro arrivo avrebbe dovuto essere salutato con grande entusiasmo. Tuttavia non è stato così. Boceprevir e Telaprevir sono stati approvati dalla FDA nel maggio 2011 e in Italia solo nel dicembre 2012. Per una serie di problemi burocratici, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha ritardato notevolmente l'approvazione di questi importanti farmaci, cui è seguito un ulteriore ritardo per l'inserimento degli stessi nei prontuari farmaceutici regionali che si è ultimato nel giugno 2013. Pazienti e cittadini hanno iniziato a segnalare ad EpaC Onlus questi gravi ritardi nell'aver disponibili questi nuovi farmaci in molti casi salvavita. D'altra parte, la comunità scientifica aveva già da tempo segnalato la complessità di gestione di questi nuovi trattamenti, che avrebbe comportato notevoli problematiche di *capacity* dei Centri prescrittori. Anche le modalità di accreditamento dei Centri autorizzati dalle Regioni alla prescrizione delle triplici terapie ha comportato alcuni problemi iniziali e la somma di queste situazioni ha concorso ad uno scenario di forti rallentamenti nell'accesso ai farmaci innovativi in oggetto.

Per far fronte a tale situazione e intervenire nei casi di violazione del diritto di accesso tempestivo alle cure, EpaC onlus e il Coordinamento nazionale delle Associazioni dei Malati Cronici (CnAMC) di Cittadinanzattiva hanno deciso di avviare una indagine civica, sfruttando sia la struttura di EpaC in grado di interloquire con gruppi consistenti di medici e pazienti, sia la capillare diffusione territoriale della rete di Cittadinanzattiva, in grado di monitorare lo stato dell'arte nelle diverse Regioni, e capace di interloquire con gli enti istituzionali preposti al governo dell'Assistenza farmaceutica.

È nata quindi la volontà di indagare a fondo le motivazioni, i meccanismi, i pareri degli attori principali: pazienti, medici e Regioni per meglio definire e analizzare le cause alla radice del problema, e produrre quindi un dossier utile a tutti gli stakeholders coinvolti quale contributo per migliorare la situazione attuale a futura sul tema in oggetto.



## Finalità e metodologia

La finalità di questa prima indagine civica avente ad oggetto le nuove terapie per il trattamento dell'epatite C è stata quella di fotografare il grado di accesso alle cure innovative garantito sul territorio nazionale.

L'obiettivo principale è stata la produzione di informazione civica, generata attraverso il monitoraggio civico, l'acquisizione del punto di vista dei principali stakeholders coinvolti nel fenomeno indagato, la raccolta di dati di secondo livello.

Per raggiungere tale obiettivo si è reso opportuno acquisire quindi il parere dei principali attori coinvolti nel processo di cura, individuando così tre livelli di indagine: i pazienti, le strutture sanitarie deputate alla prescrizione e gestione della terapia con i farmaci inibitori della proteasi, le Istituzioni regionali.

Dopo un opportuno studio della materia normativa, scientifica, e parallela analisi della attualità sul tema, sono stati realizzati specifici strumenti di indagine *ad hoc* per la raccolta delle informazioni in ciascun ambito individuato. In particolare:

- Il questionario rivolto ai pazienti era strutturato in modo tale da raccogliere le seguenti informazioni, in modo anonimo: informazioni di carattere generale (età, sesso, provenienza geografica, etc.); conoscenza nuova terapia; profilo clinico e idoneità alla triplice terapia; eventuali difficoltà di accesso al trattamento e ai farmaci.
- Il questionario rivolto alle strutture sanitarie abilitate alla gestione di questa terapia innovativa, ha permesso di raccogliere informazioni su: modello organizzativo e funzionale del Centro; modello della Rete dei Servizi territoriali e livello di coesione; dati epidemiologici, tipologia dei pazienti e relativa presa in carico; criteri seguiti per l'eleggibilità dei pazienti al trattamento; eventuali difficoltà nell'erogazione della cura.
- Agli Assessorati regionali della Salute e/o referenti del servizio Farmaceutico regionale sono stati chiesti: criteri alla base della valutazione e relative procedure circa l'inserimento di nuovi farmaci nei Prontuari Regionali; eventuali limitazioni regionali a quanto già approvato dall'AIFA sul territorio nazionale; criteri utilizzati per l'individuazione dei Centri abilitati alle nuove terapie; più in generale, il grado di trasparenza dell'intero processo e l'effettivo livello di partecipazione dei cittadini e/o pazienti garantito dalle istituzioni lungo l'intero iter decisionale.

Le rilevazioni sono state compiute nell'arco di 6 mesi:

- da giugno a settembre 2013 sono stati selezionati e intervistati circa 300 pazienti HCV con genotipo 1;
- da agosto a dicembre 2013 sono stati interrogati oltre 270 reparti autorizzati alla prescrizione dei nuovi farmaci antiepatite C;
- da ottobre 2013 a gennaio 2014 sono state interpellate tutte e 19 le Regioni e le Province Autonome di Bolzano e Trento.

I risultati di questa articolata ricerca sono contenuti nei capitoli del presente report, ciascuno dedicato ad un singolo livello di indagine.



## **Ambiti sui quali non si è indagato**

L'indagine -per quanto articolata e pregevole di dati prodotti- per mancanza di tempo e di risorse non ha ricompreso aspetti ritenuti altresì interessanti per una più completa comprensione del fenomeno indagato. Si fa particolare riferimento a:

### **Centri non autorizzati per la prescrizione della triplice terapia**

L'Associazione EpaC ha ricevuto nel recente passato alcune richieste di aiuto da parte di Centri per la cura dell'epatite perchè esclusi dalla prescrizione delle triplici terapie. Si tratta perlopiù di Centri che – a loro detta – possedevano tutti i requisiti per curare l'HCV con i nuovi farmaci (criteri proposti nel documento di riferimento dell'Associazione Italiano Studio fegato) ma nonostante ciò non sono stati autorizzati dalle rispettive Regioni di appartenenza. Per la precisione, le segnalazioni erano giunte da Lombardia, Veneto e Lazio. Sarebbe quindi stato interessante indagare la dimensione di questo fenomeno, misurare il disaccordo, le incongruenze, il recepimento del modello Hub & Spoke e soprattutto l'entità dei pazienti in cura presso questi Centri, di fatto diventati "Spoke" a tutti gli effetti, e grande serbatoio di pazienti da curare.

### **Ripartizione e utilizzo delle risorse economiche stanziare per la cura dell'HCV con i nuovi inibitori**

È capitato spesso, durante colloqui informali, che alcuni clinici manifestassero la preoccupazione del budget disponibile limitato per curare tutti i pazienti meritevoli di essere trattati presso il loro centro. Tuttavia - come si avrà modo di leggere nelle pagine successive - il problema economico non emerge nei sondaggi effettuati presso le strutture autorizzate ma, d'altra parte, è ipotizzabile che esista un certo grado di reticenza da parte della classe medica ad esprimere apertamente e "nero su bianco" questa problematica.

In qualsiasi caso, l'impressione è che i fondi stanziati da AIFA con le aziende farmaceutiche non siano neppure stati utilizzati appieno. Sarebbe stato utile, quindi, chiarire il meccanismo – se ne esiste uno - con il quale sono ripartite tra le Regioni risorse economiche stanziare da AIFA.

### **Monitoraggio prescrizioni terapeutiche - Registro AIFA**

AIFA, con nota del 4/12/2012, istituisce il registro di monitoraggio per la prescrizione dei farmaci con principi attivi Boceprevir e Telaprevir. Il meccanismo prevede che l'Agenzia invii al medico prescrittore un tool di monitoraggio in formato excel, in attesa che sia predisposto un database apposito. Il tool excel doveva poi essere compilato dal medico e reinviato all'Agenzia. Sarebbe stato interessante indagare quanto questo processo sia stato implementato e quali i risultati conseguiti.

## CAPITOLO 1 DATI PROVENIENTI DA UN CAMPIONE DI PAZIENTI HCV POSITIVI

Il sondaggio anonimo è stato effettuato tra giugno e settembre 2013, e ha coinvolto circa 300 pazienti. In particolare i pazienti intervistati sono stati 272, di questi 243 hanno fornito risposte utili ai fini dell'indagine poiché a conoscenza delle nuove terapie in oggetto; 237 sono state le interviste complete in ogni item del questionario rivolto ai pazienti.

Il sondaggio è stato condotto telefonicamente, in maniera anonima e su base volontaria su un target selezionato di pazienti affetti da epatite C con genotipo 1. Si è deciso di selezionare il gruppo di pazienti con questo genotipo poiché è il solo che ha l'indicazione terapeutica per nuovi farmaci inibitori della proteasi, ed è il più diffuso in Italia.

### DATI DEGLI INTERVISTATI

#### Area geografica degli intervistati

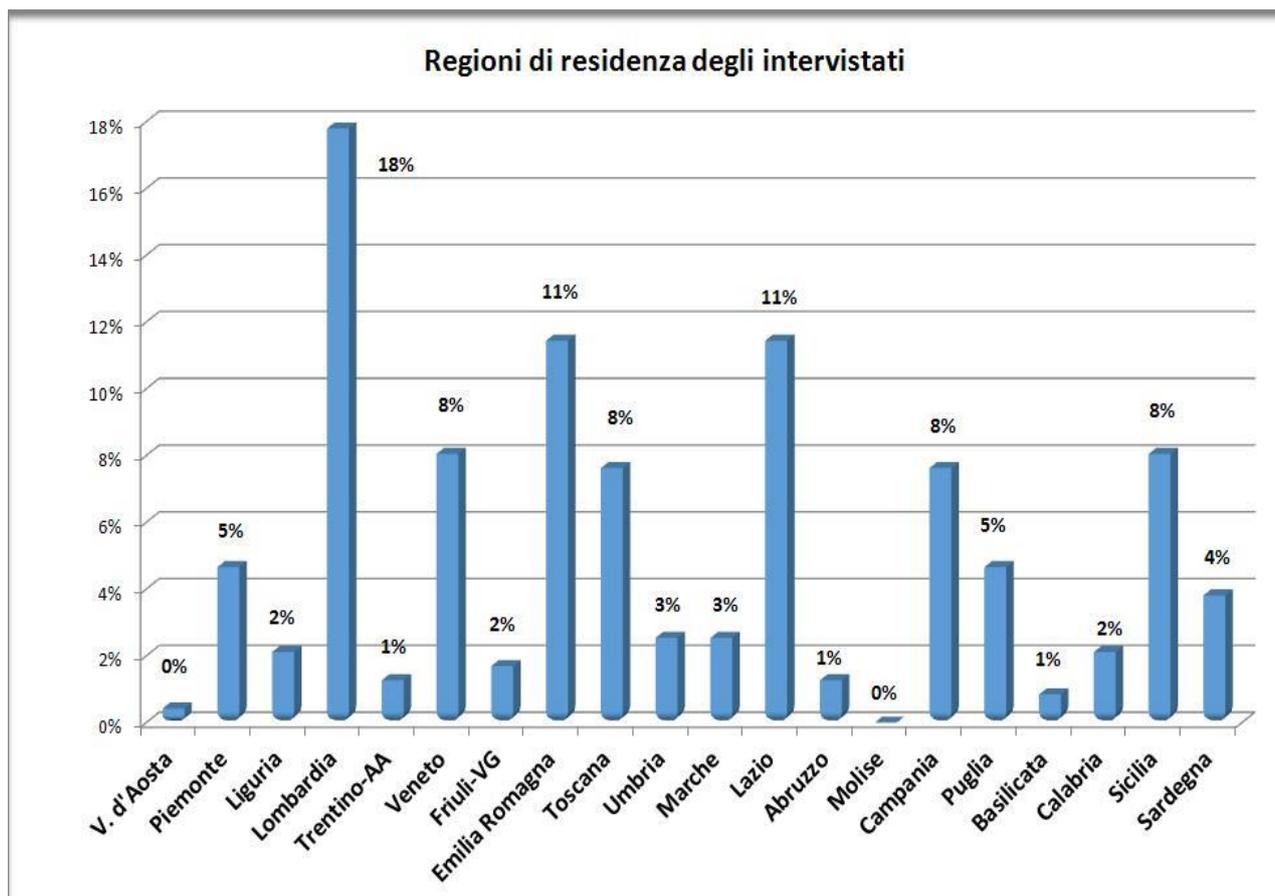


Fig. 1 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

Al sondaggio hanno partecipato anche cittadini molisani, ma la regione non è rappresentata nel grafico poiché le interviste realizzate non erano complete in tutti gli item previsti o perché i pazienti hanno dichiarato di non conoscere le nuove terapie oggetto d'indagine.

In particolare i pazienti intervistati si distribuiscono equamente tra Centro e Nord Italia (37% ciascuno), meno numerosi i pazienti del Sud e Isole.

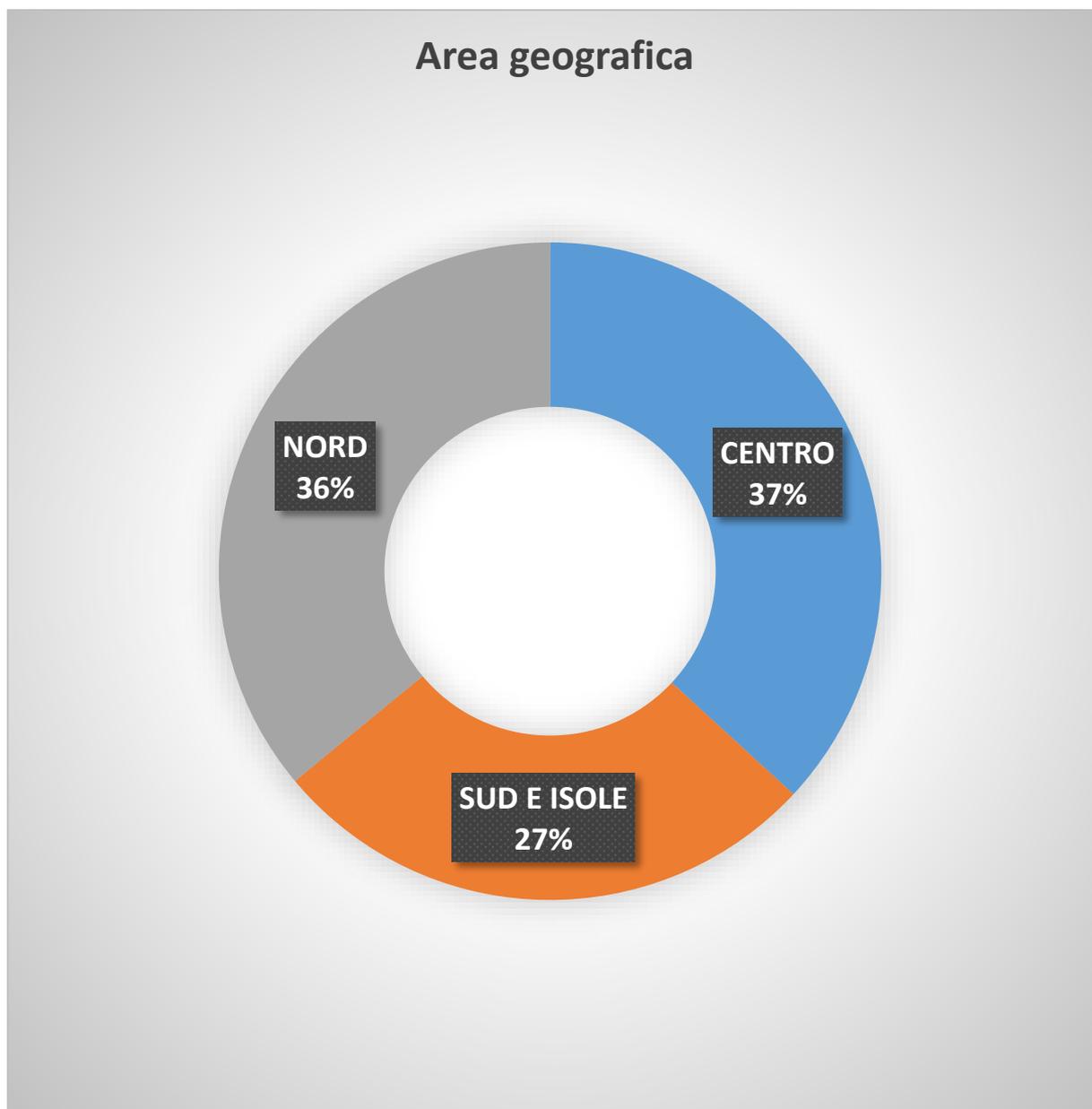


Fig. 2 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

## Genere ed età degli intervistati

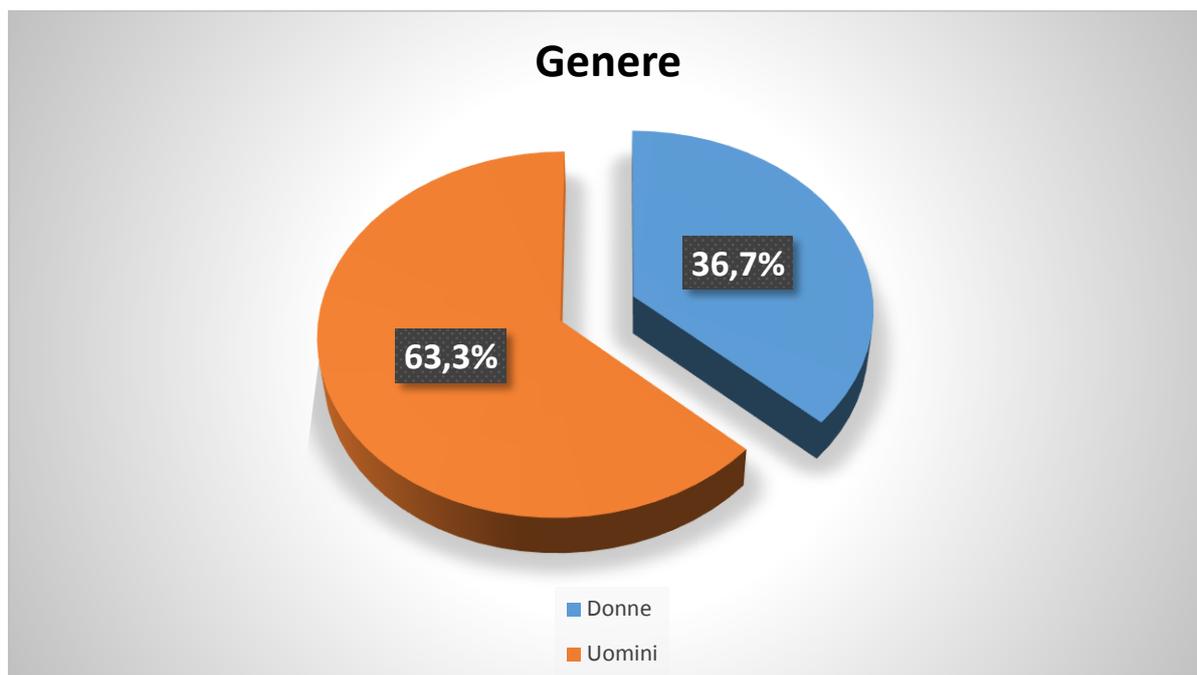


Fig. 3 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

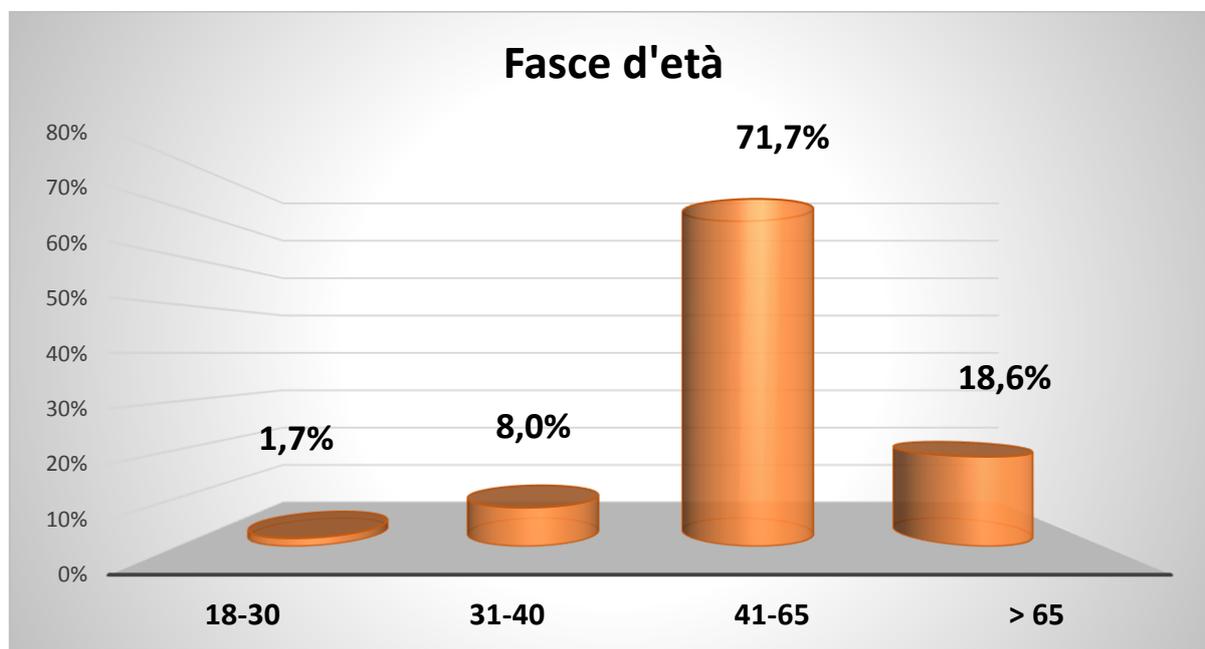


Fig. 4 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

A rispondere alle interviste sono stati in netta prevalenza adulti di età compresa tra i 45 e i 65 anni (72%) in maggioranza uomini. Risulta evidente che oltre l'80% dei pazienti intervistati è in età lavorativa, o comunque nella fascia di età 0-65, notoriamente ideale per la prescrizione di un trattamento antivirale.

## PROFILO CLINICO

### Genotipo e sottotipo

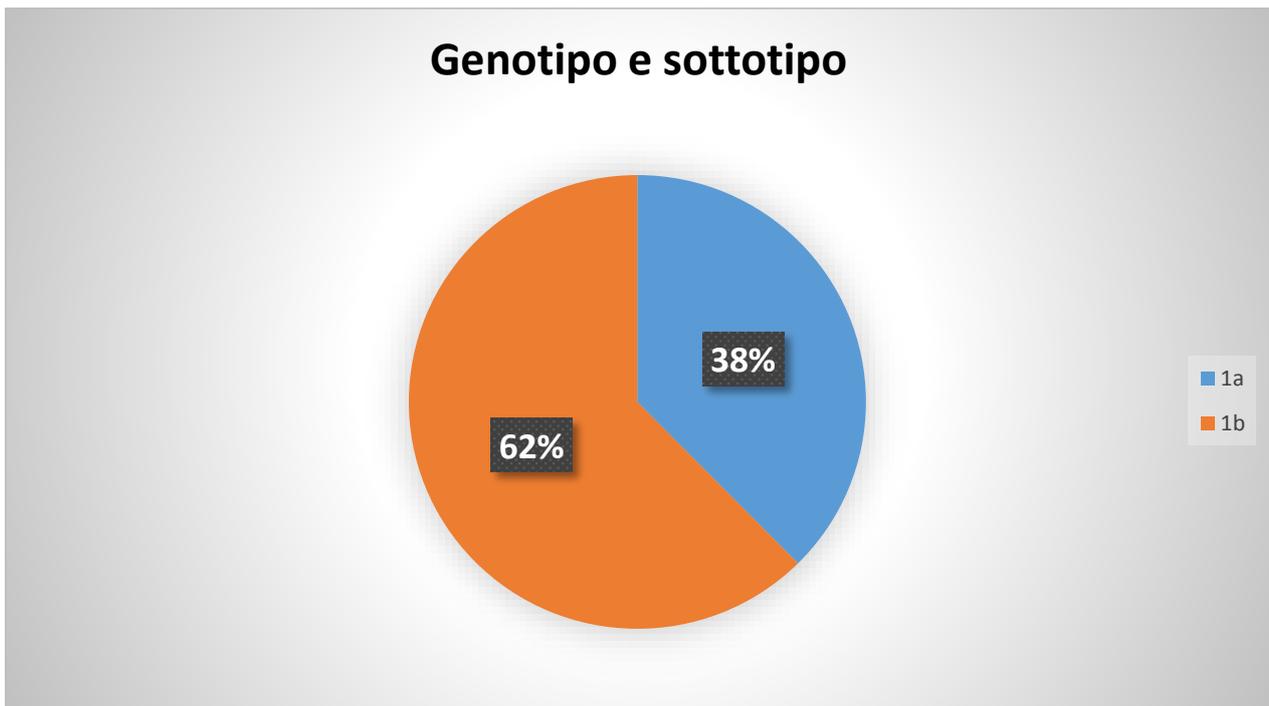


Fig. 5 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

Detto che il campione di pazienti intervistati afferisce unicamente al gruppo con Genotipo 1, mediante le interviste è stato possibile ottenere informazioni anche sul sottotipo: ne risulta che il 62% appartiene al sottotipo 1B il restante al sottotipo 1A.

Da sottolineare che questi dati coincidono con quanto riportato in merito alla prevalenza dei sottotipi in letteratura scientifica.

## Grado di fibrosi

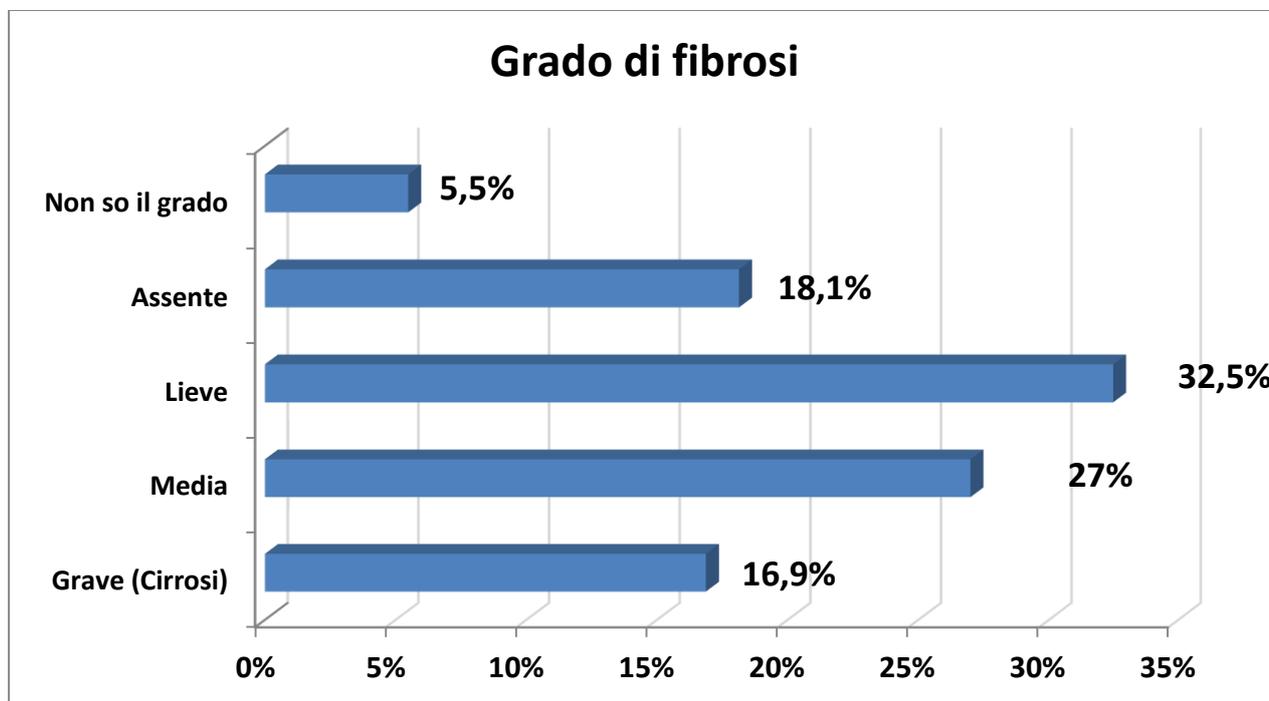


Fig. 6 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

La gravità della fibrosi (e quindi della malattia) non è stata refertata da cartella clinica, ma riferita dal paziente, e questo rappresenta un elemento di discussione.

Tuttavia, in base ai risultati, possiamo notare 2 grandi macro gruppi che si equivalgono e non distanti dalla realtà clinica: fibrosi assente e lieve 50,6% (ovvero pazienti che teoricamente possono aspettare nuovi trattamenti), e fibrosi media e grave con 43,9% (pazienti teoricamente eleggibile a un trattamento immediato). Un 5,5% non conosce il proprio stato di malattia.

## CONOSCENZA RELATIVA ALL'INNOVAZIONE TERAPEUTICA

### Conoscenza nuove terapie

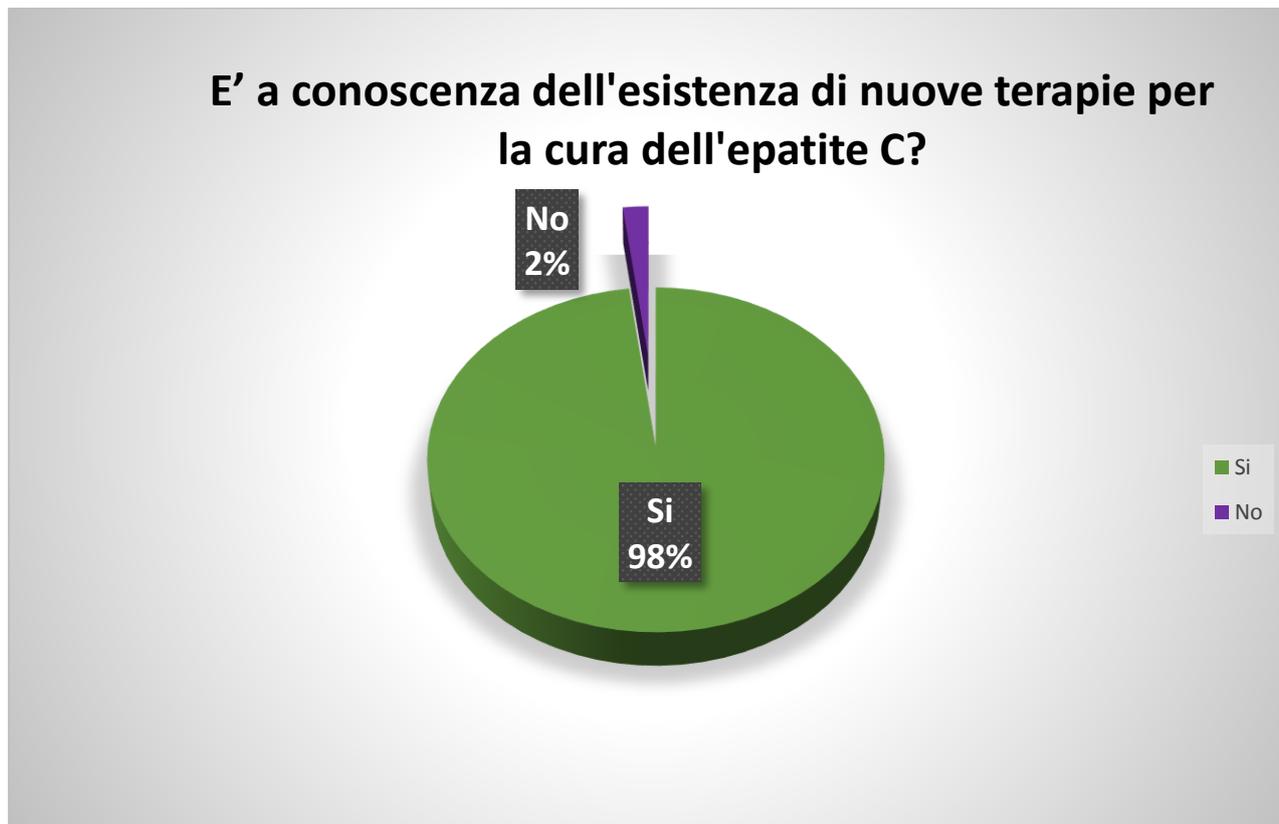


Fig. 7 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

Si tratta di pazienti ben consapevoli delle novità terapeutiche in grado di curare l'epatite C, infatti il 98% dichiara di conoscerle. Tuttavia si evidenzia che i pazienti intervistati sono tutti afferenti all'Associazione EpaC dalla quale attingono informazioni sulle novità terapeutiche periodicamente e sistematicamente, e questo spiega l'alto tasso di conoscenza.

## Fonte informativa

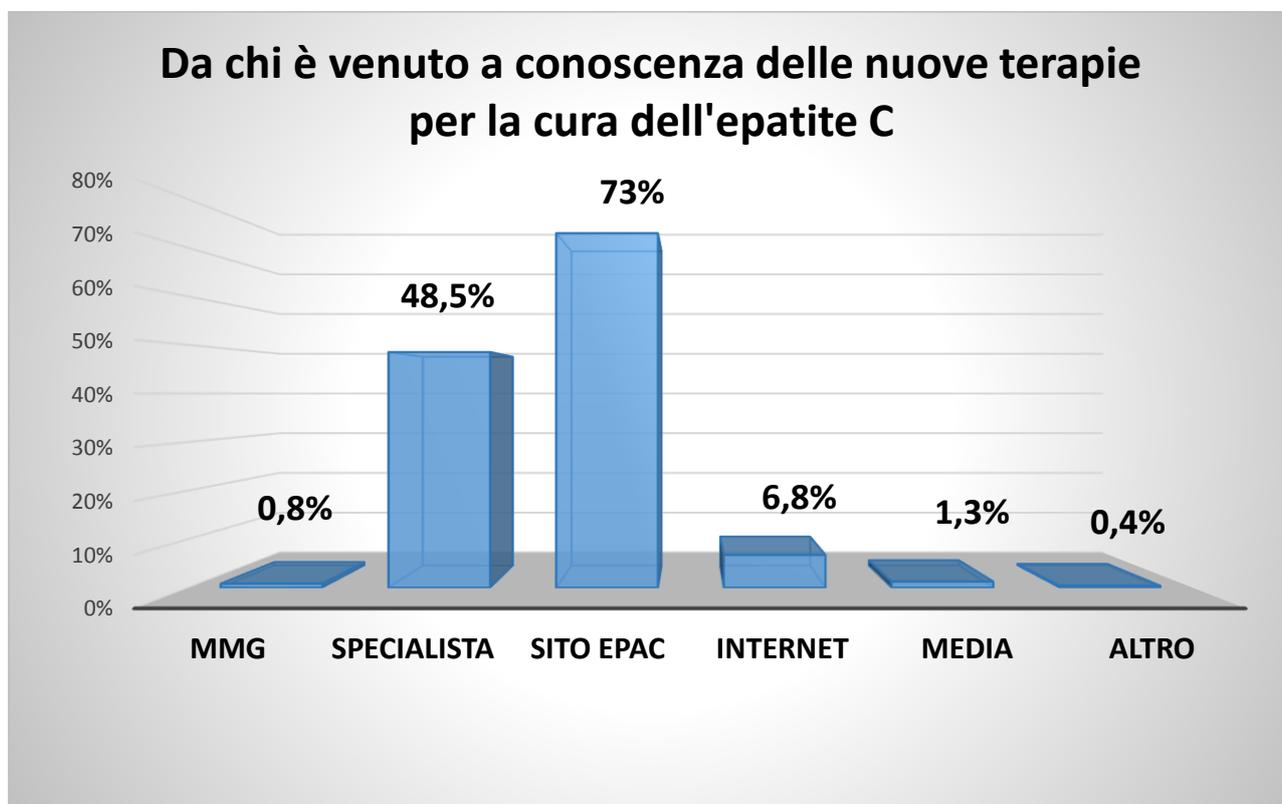


Fig. 8 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

I ben informati devono le loro conoscenze principalmente alla propria volontà di volersi informare: il 73% dichiara di aver consultato il sito EpaC, il 7% di aver reperito informazioni più in generale da altri siti internet, un ulteriore 1% da altri media (tv e giornali).

Meno della metà (48%) ha ricevuto informazioni dal proprio specialista, praticamente nessuno (0,8%) dal medico di medicina generale. Stupisce, quindi, lo scarso peso informativo dei *media* tradizionali e del medico di famiglia.

## IDONEITA' E ACCESSO ALLA TRIPLICE TERAPIA

### Idoneità alla triplice terapia nella cura dell'HCV

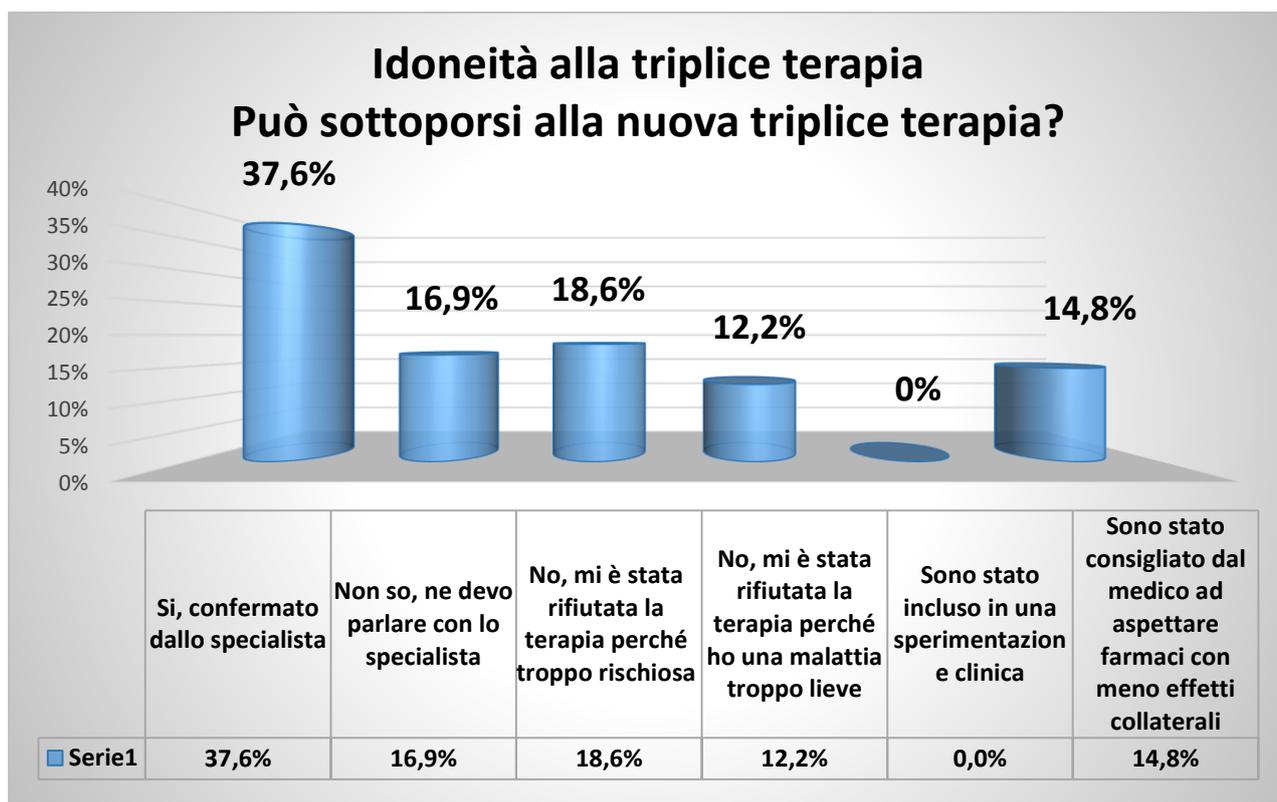


Fig. 9 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

Al momento dell'intervista, il 17% dei pazienti non aveva ancora parlato con il proprio medico curante dei nuovi farmaci. Il 38% ha ricevuto conferme dallo specialista di essere idoneo alla nuova terapia, mentre nel 19% dei casi è stata rifiutata perché troppo rischiosa e nel 12% dei casi rifiutata perché la malattia è troppo lieve.

A questi ultimi, infine, andrebbero in qualche modo affiancati coloro ai quali è stato consigliato dallo specialista di aspettare farmaci con minori effetti collaterali (15%).

## Accesso alla triplice terapia

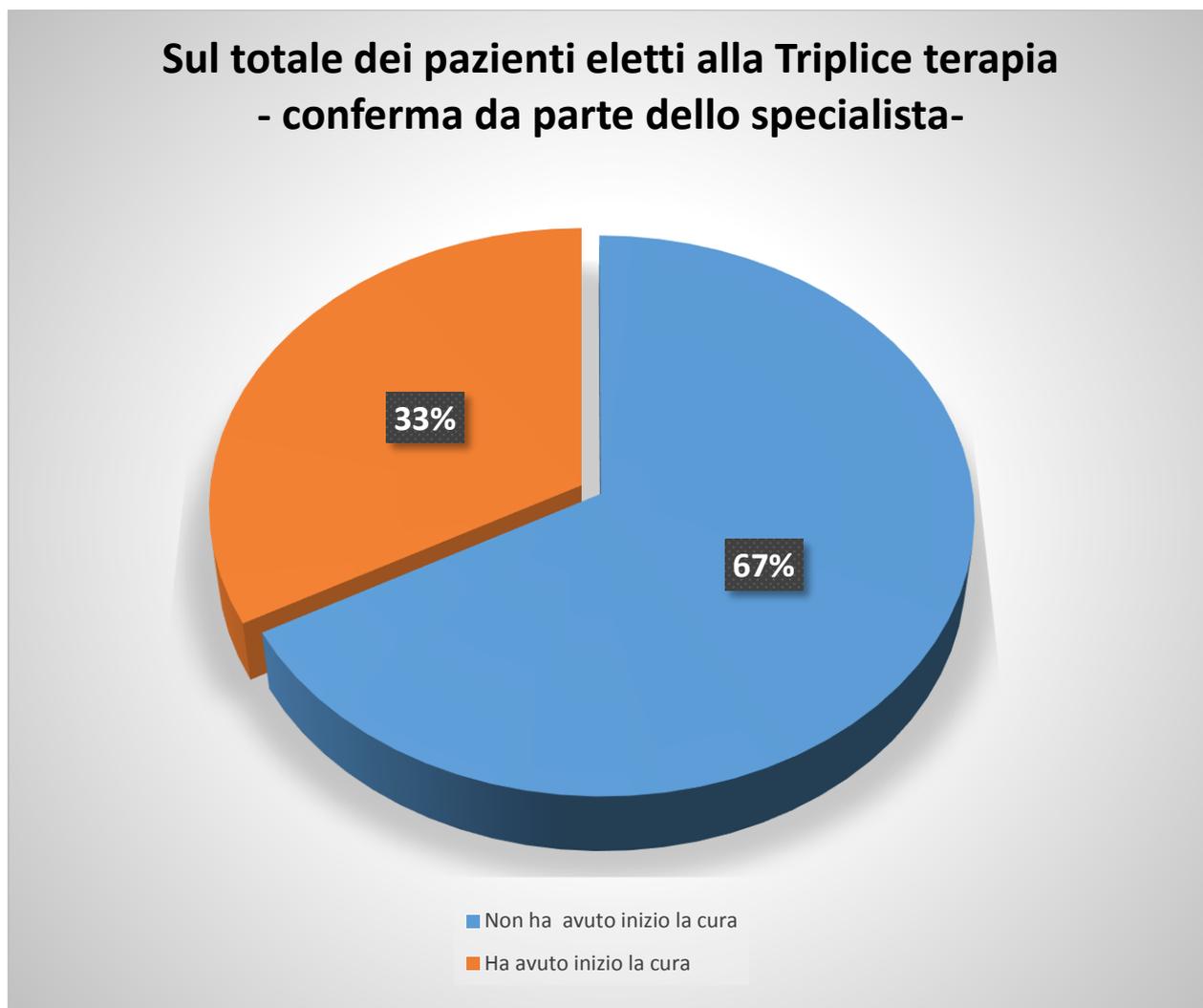


Fig. 10 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

Del gruppo di pazienti ai quali è stata garantita l' idoneità alla triplice terapia, solo il 33% ha iniziato subito un trattamento, in pratica un paziente su tre.

## Difficoltà di accesso alla triplice terapia

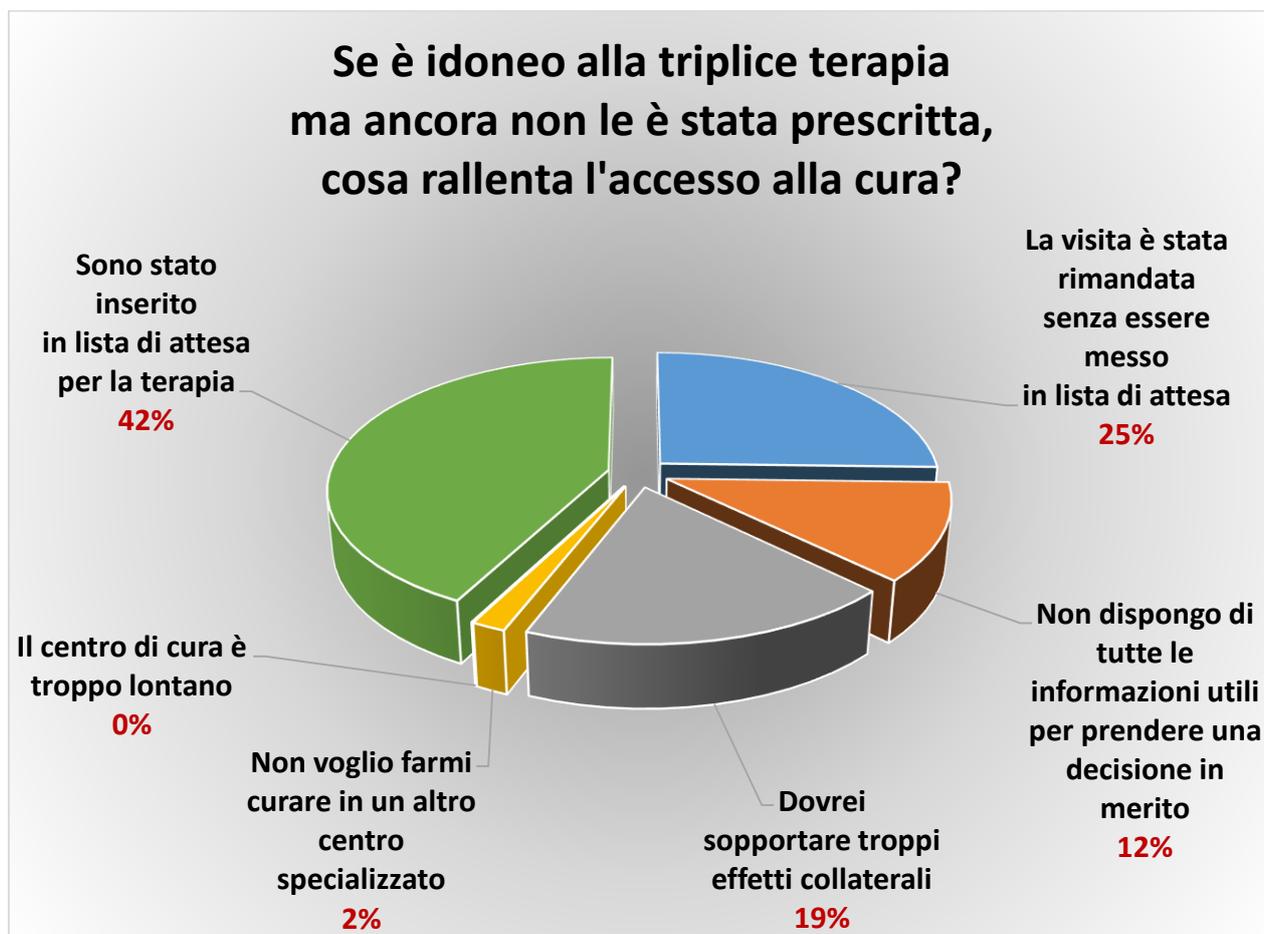


Fig. 11 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

Risulta evidente un grande peso dei pazienti “messi in lista di attesa” e “rimandati a visita” con un 67% totale, molto probabilmente poiché le interviste sono state effettuate durante il periodo estivo, ma è significativo anche il gruppo dei pazienti che sono ancora indecisi o dubbiosi, per diversi motivi (33%).

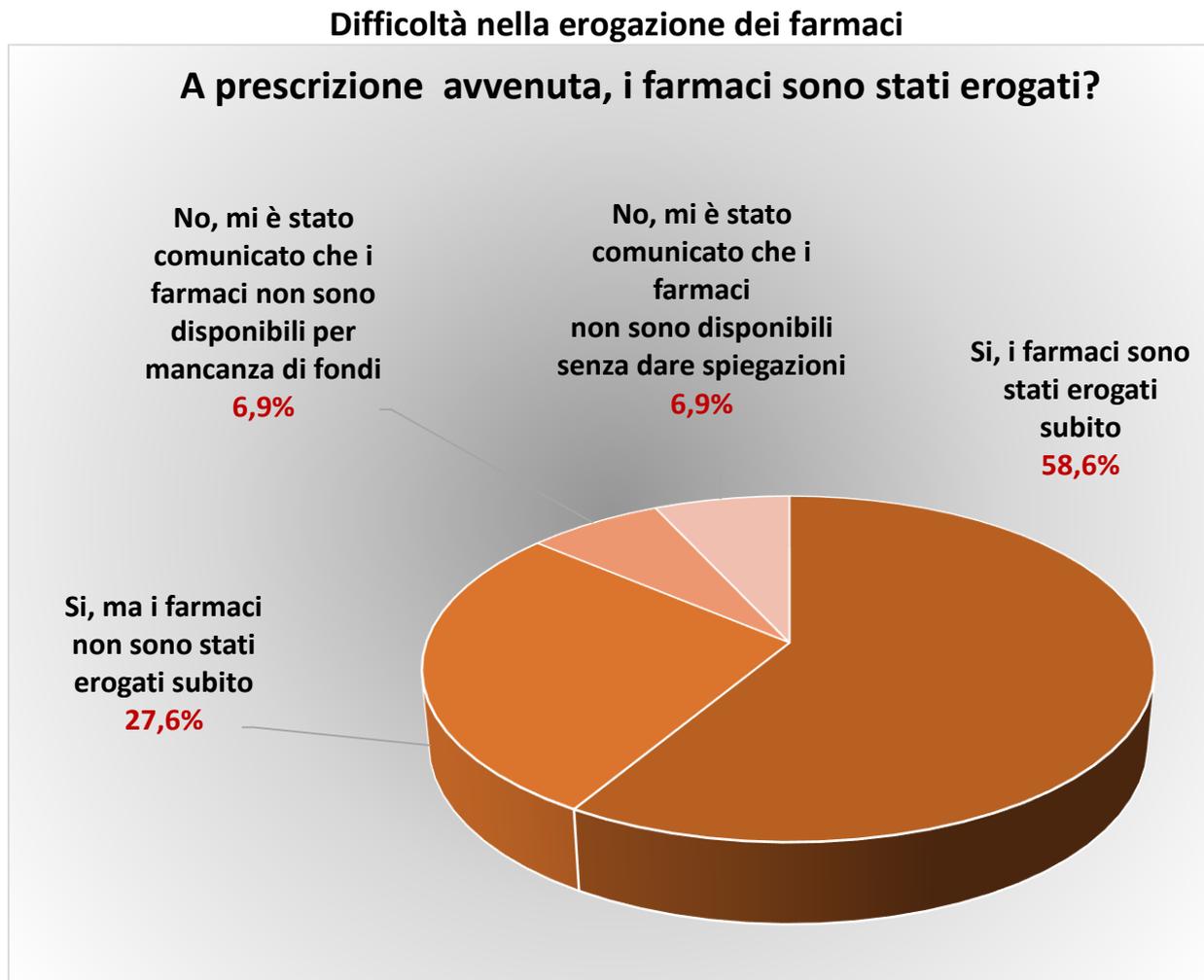


Fig.12 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

Difficoltà di accesso si sono riscontrate anche per quanto riguarda la disponibilità dei nuovi farmaci: se per un 59% dei casi i farmaci sono stati erogati subito, per un 14% non sono stati erogati immediatamente. In metà dei casi non è stata data alcuna spiegazione, per la seconda metà dei casi, invece, è stata adottata come causa la mancanza di fondi.

## TEMPI E LUOGHI DELLA CURA

### Tempi di erogazione dei nuovi farmaci

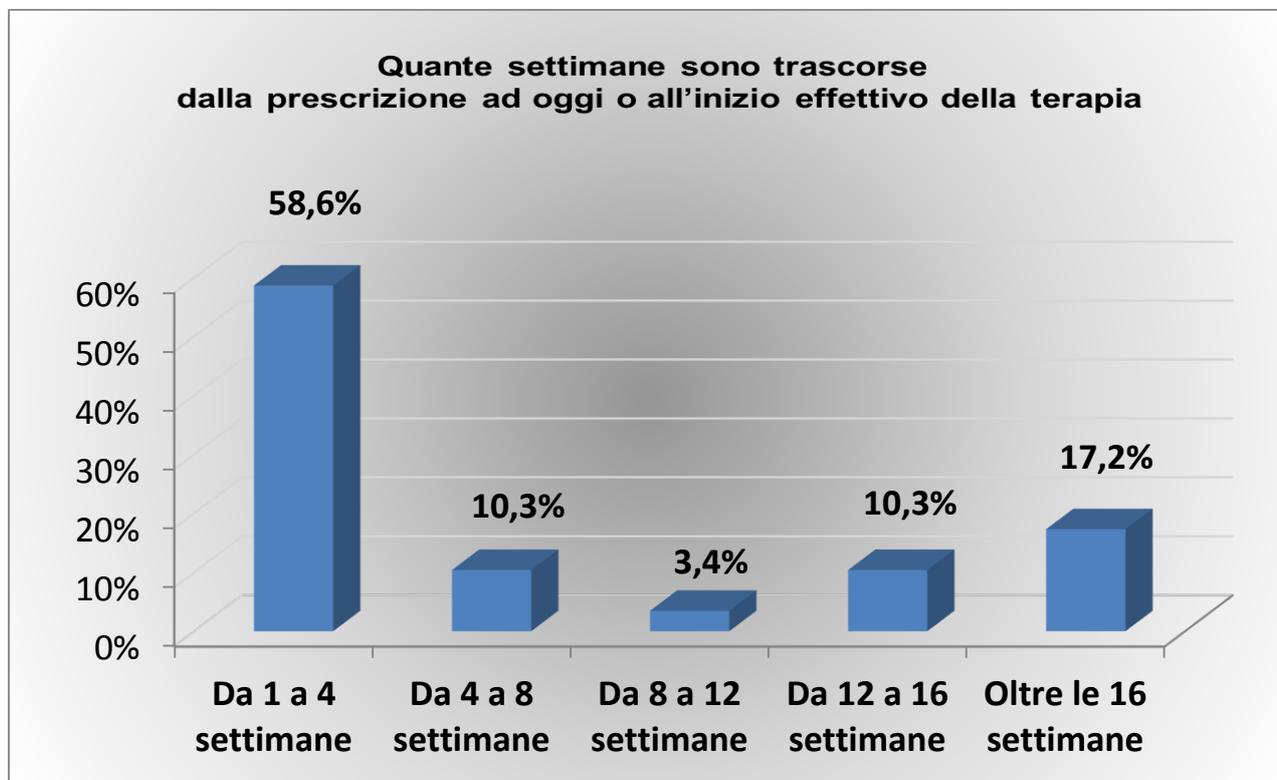


Fig. 13 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

Nel 59% dei casi l'attesa per avere i nuovi farmaci è stata contenuta tra 1 e 4 settimane. Numerosi sono state anche le attese da uno a due mesi (10% dei casi); da due a tre mesi (3,4%), da tre a quattro mesi (10%), addirittura superiore i quattro mesi ben il 17%.

## Centro presso il quale il paziente è in trattamento



Fig. 14 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

Nella quasi totalità dei casi (91%) i pazienti sono in cura presso il medesimo centro che li segue da tempo, meno del 10% risulta in cura presso un centro diverso da quello presso il quale si è rivolto la prima volta. Il grafico mostra che in questo campione la problematica della “migrazione” è quasi inesistente. Certamente dovuto alla grande selezione che avviene nei pazienti da curare, che consente al centro di gestire una lista di attesa senza che il paziente migri altrove.

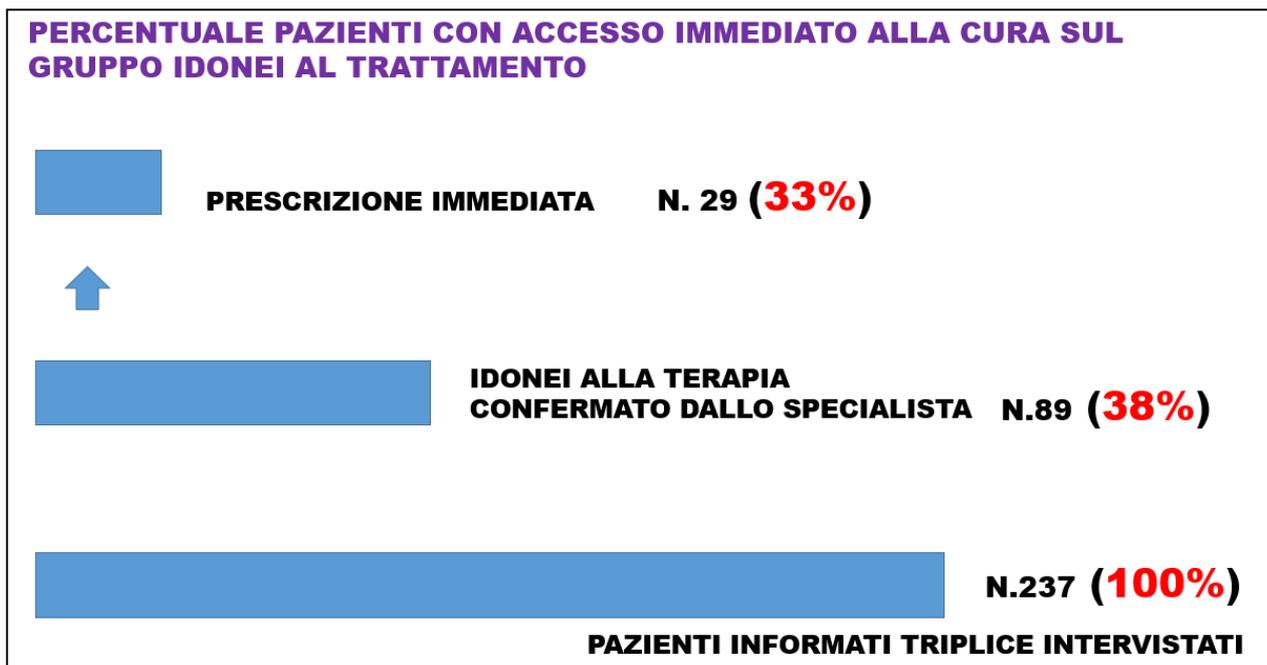


Fig. 15 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

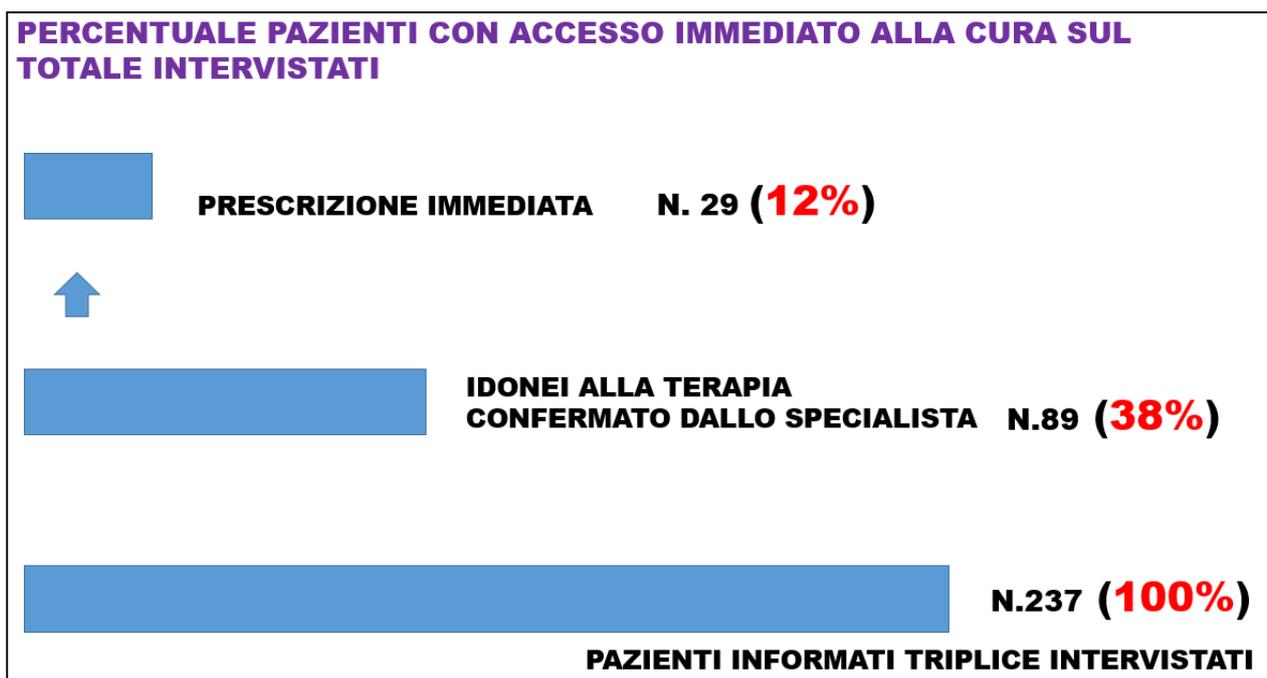


Fig. 16 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

Sul totale dei pazienti idonei alla terapia, solo il 33% (un paziente su 3) ha avuto un accesso immediato alla terapia. Di contro sul totale dei pazienti intervistati, solo il 12% ha avuto un accesso immediato alla terapia.

## IN SINTESI

I dati ottenuti dalle interviste rivolte ai pazienti fanno emergere con chiarezza alcuni fondamentali aspetti.

### **Selezione dei pazienti**

Si registra una selezione molto consistente dei pazienti da curare con triplice terapia, poiché solo 4 pazienti su 10 sono ritenuti idonei all'utilizzo dei nuovi farmaci innovativi. Alla base ci sono perlopiù valutazioni di tipo clinico (trattamento rischioso per malattia troppo avanzata (18,6%), o malattia troppo lieve 12,2%) a cui va aggiunto un 15% ai quali è stato consigliato dallo specialista di aspettare farmaci con minori effetti collaterali.

### **Difficoltà di accesso immediato alla cura**

Si registra una difficoltà di accesso immediato alla cura. Solo il 33% (un paziente su 3) di coloro ritenuti idonei al trattamento ha avuto infatti un accesso immediato alla cura innovativa. Tra le difficoltà di accesso troviamo soprattutto lunghe liste di attesa (42%) e visita rimandata senza che i pazienti vengano inseriti in liste di attesa (25%). Si ricorda che le interviste ai pazienti sono state condotte in un periodo estivo, il che può avere influenzato questo dato.

### **Indecisione per timore degli effetti collaterali**

Si rileva quanto sia considerevole il peso relativo ai 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%).

### **Carenza di *capacity* da parte dei Centri**

Appare evidente che esiste una carenza strutturale e di *capacity* da parte dei Centri autorizzati alla prescrizione dei nuovi farmaci inibitori della proteasi che incide profondamente sulla possibilità di accesso immediato alla terapia. Non essendoci stata una rivalutazione del personale in forza alle strutture autorizzate, come confermato dai dati relativi ai Centri (esposti nel capitolo che segue), questo obbliga gli stessi Centri autorizzati a contingentare l'accesso al trattamento al fine di garantire la sicurezza necessaria su cure efficaci ma ad alto tasso di complicanze.

Ne consegue che molti pazienti – già impegnati nella dura lotta contro la malattia - devono attendere la cura a causa di ostacoli di natura organizzativa, burocratica ed economica.

Nei fatti, solo il 12% del campione intervistato ha avuto un accesso immediato alle cure e questo è inaccettabile sotto tutti i punti di vista.



## CAPITOLO 2

### DATI PROVENIENTI DAI CENTRI AUTORIZZATI ALLA GESTIONE DELLA TRIPLICE TERAPIA

Le informazioni contenute in questa parte del Report sono state ottenute tramite una attività di raccolta dati mediante questionario condotta nel periodo agosto-dicembre 2013.

Il questionario è stato inviato a **270 strutture autorizzate a prescrivere la tripla terapia per la cura dell'epatite C con i principi attivi Boceprevir e Telaprevir**, afferenti a tutte le Regioni italiane.

Hanno aderito all'iniziativa, fornendo i dati richiesti, ben 70 strutture anche se ai fini dell'elaborazione del presente documento sono risultate idonee all'analisi i questionari provenienti da 65 strutture.

Il numero dei Centri coinvolti rappresenta un campione pari al 19% di tutti i 353 reparti autorizzati alla prescrizione e gestione della tripla terapia presenti sul territorio nazionale: in sostanza, un quinto del totale.

L'insieme dei 65 Centri effettivamente coinvolti rappresenta un significativo campione anche dal punto di vista della eterogeneità delle strutture prese in esame essendo esse di piccola, media e grande entità, con un range di pazienti con HCV in carico che va da un minimo di 38 ad un massimo di 2.500 utenti.

## ORGANIZZAZIONE E FUNZIONI DEL CENTRO

### Referente per il Centro

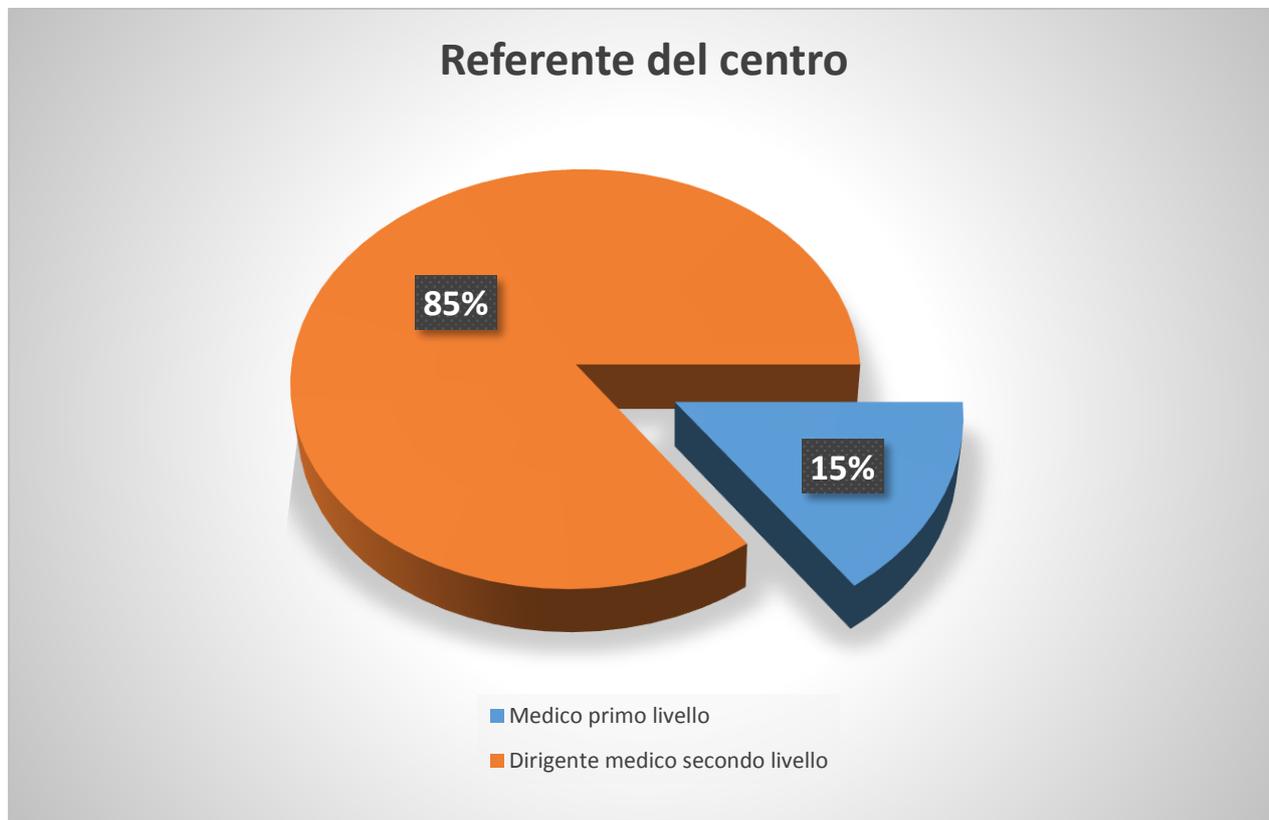


Fig. 17 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

Nella stragrande maggioranza dei casi (85%) al questionario hanno risposto i dirigenti medici di secondo livello, in tutti gli altri casi (15%), ha invece risposto un medico di primo livello.

## Natura della struttura di appartenenza del Centro



Fig. 18 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

I 65 Centri sono quasi tutti delle strutture pubbliche: fanno eccezione solo 3% che risulta essere struttura privata convenzionata (una di queste è un istituto di ricerca).

## Tipologia della struttura di riferimento

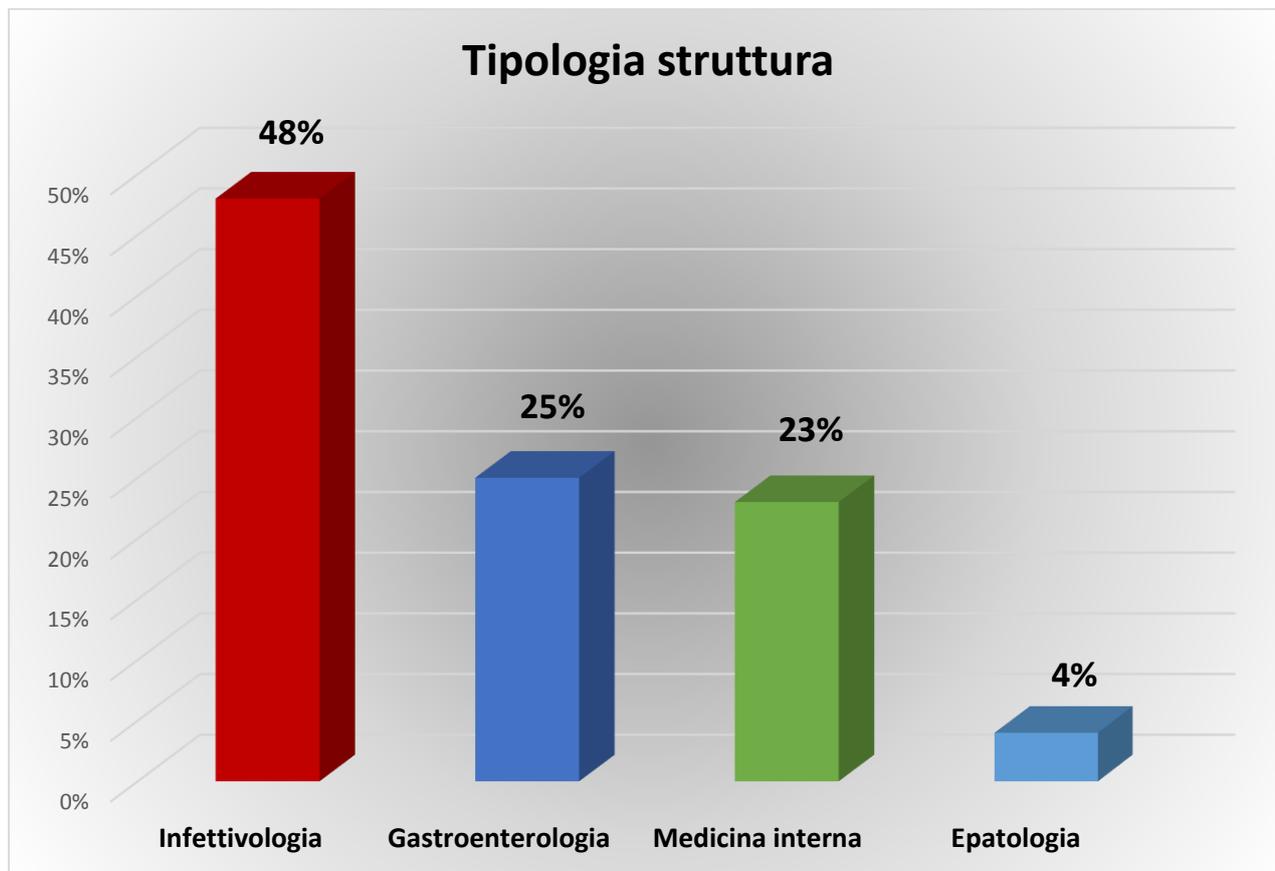


Fig. 19 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

Per lo più, i Centri che hanno aderito all'indagine fanno riferimento a unità di specializzazione di Infettivologia (48%), meno numerosi i Centri che fanno riferimento a Gastroenterologia (25%) e Medicina Interna (23%). Residuale il numero dei Centri afferenti ad un Servizio dedicato di Epatologia (4%).

## Identità organizzativa e funzionale del Centro

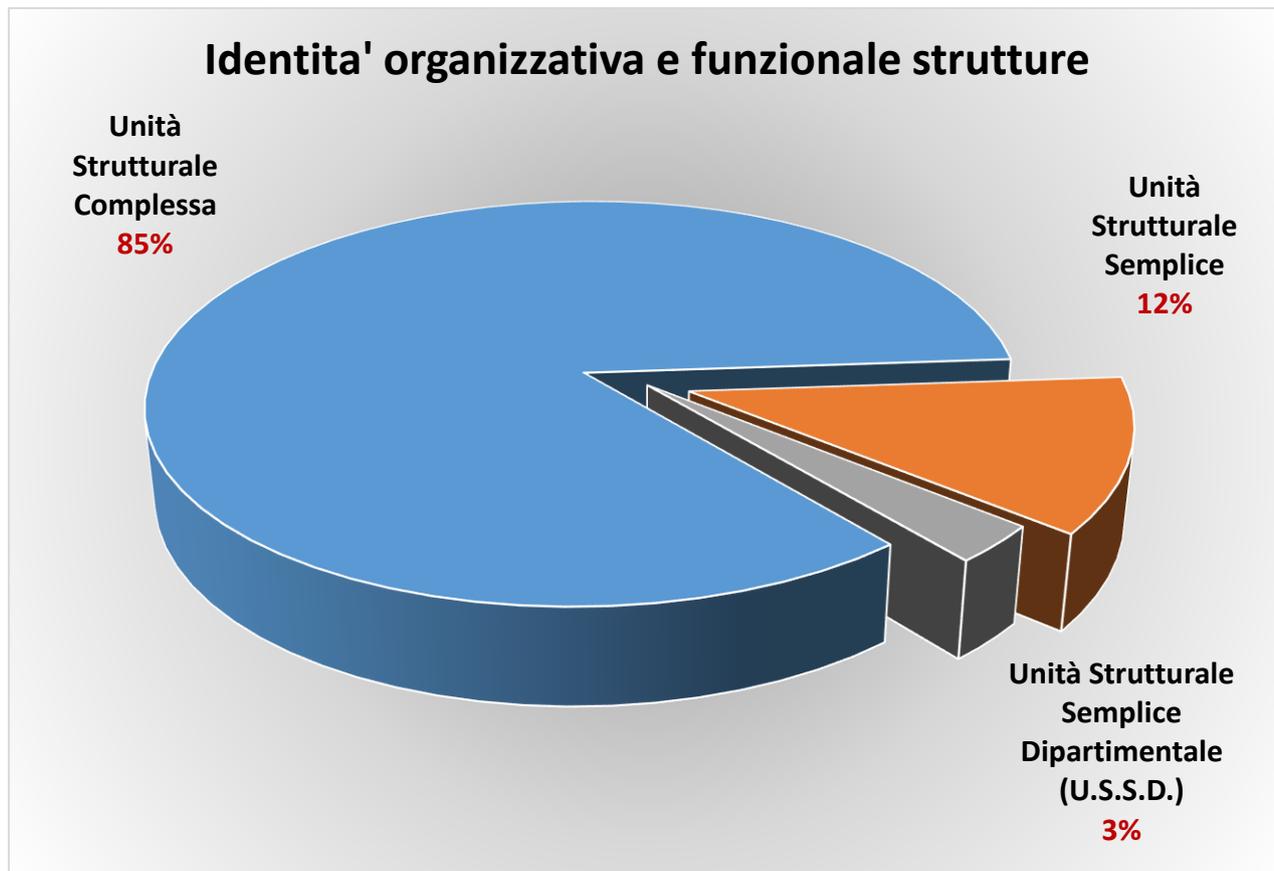


Fig. 20 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

In tema di identità organizzativa e funzionale dei Centri prevalgono le Unità Strutturali Complesse (85%), seguite dalle Unità Strutturali Semplici (12%). L'eccezione, in questo caso, è rappresentata dalla presenza di Unità Strutturali Semplici Dipartimentali (3%).

## Dotazione di unità specializzate

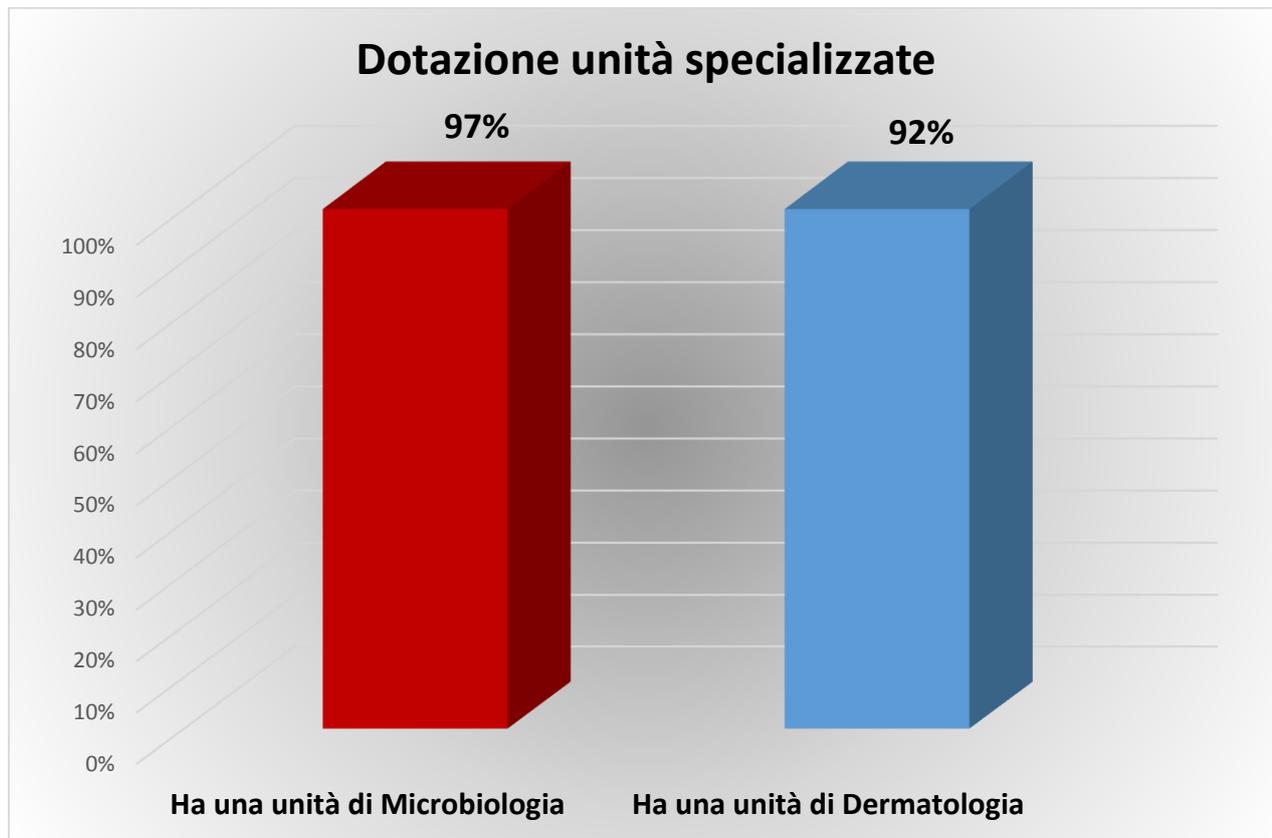


Fig. 21 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

In ordine ad una più efficiente gestione della triplice terapia è stato richiesto se presso i Centri o nelle strutture di afferenza vi fossero Unità di Microbiologia e Unità di Dermatologia. Dalle risposte emerge che quasi tutti i Centri hanno al proprio interno sia una Unità di Microbiologia (presente nel 97% dei Centri) sia una Unità di Dermatologia (presente nel 92% dei casi).

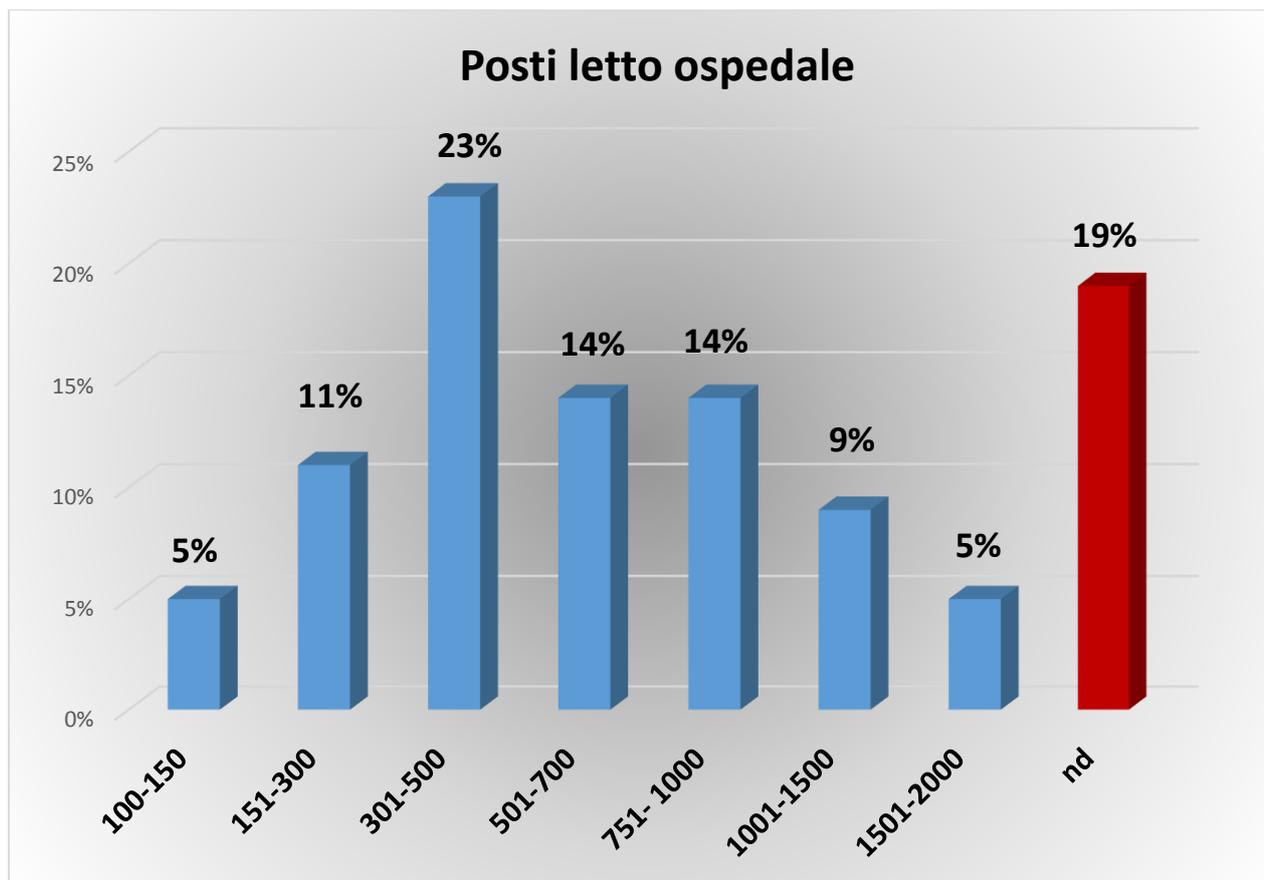


Fig. 22 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

Il grafico illustra i range dei posti letto presenti nelle strutture alle quali afferiscono i Centri.

## Dislocazione geografica dei Centri monitorati

	DISLOCAZIONE DEI CENTRI PER REGIONE	N	%
N O R D	Valle d'Aosta	0	45%
	Piemonte	3	
	Liguria	1	
	Lombardia	13	
	Trentino Alto Adige	1	
	Veneto	1	
	Friuli Venezia Giulia	3	
	Emilia Romagna	7	
	<b>Totale</b>	<b>29</b>	
C E N T R O	Toscana	3	18%
	Umbria	2	
	Marche	0	
	Lazio	5	
	Abruzzo	2	
	Molise	0	
	<b>Totale</b>	<b>12</b>	
S U D	Campania	9	23%
	Puglia	3	
	Basilicata	0	
	Calabria	3	
	<b>Totale</b>	<b>15</b>	
I S O L E	Sicilia	6	14%
	Sardegna	3	
	<b>Totale</b>	<b>9</b>	
	<b>Totale Centri</b>	<b>65</b>	

Come detto, l'indagine nel suo insieme ha coinvolto 65 Centri, sparsi un po' ovunque: ad eccezione di Valle D'Aosta, Marche, Molise e Basilicata sono rappresentate tutte le Regioni.

Le Regioni che hanno partecipato con un numero più alto di Centri sono la Lombardia, con 13 Centri, la Campania con 9 e l'Emilia Romagna con 7. Di contro Liguria, Trentino Alto Adige e Veneto sono rappresentate ciascuna da un unico Centro.

La copertura geografica dell'indagine realizzata nei Centri vede la prevalenza di strutture del Nord Italia (45%) rispetto a quelle delle altre aree.

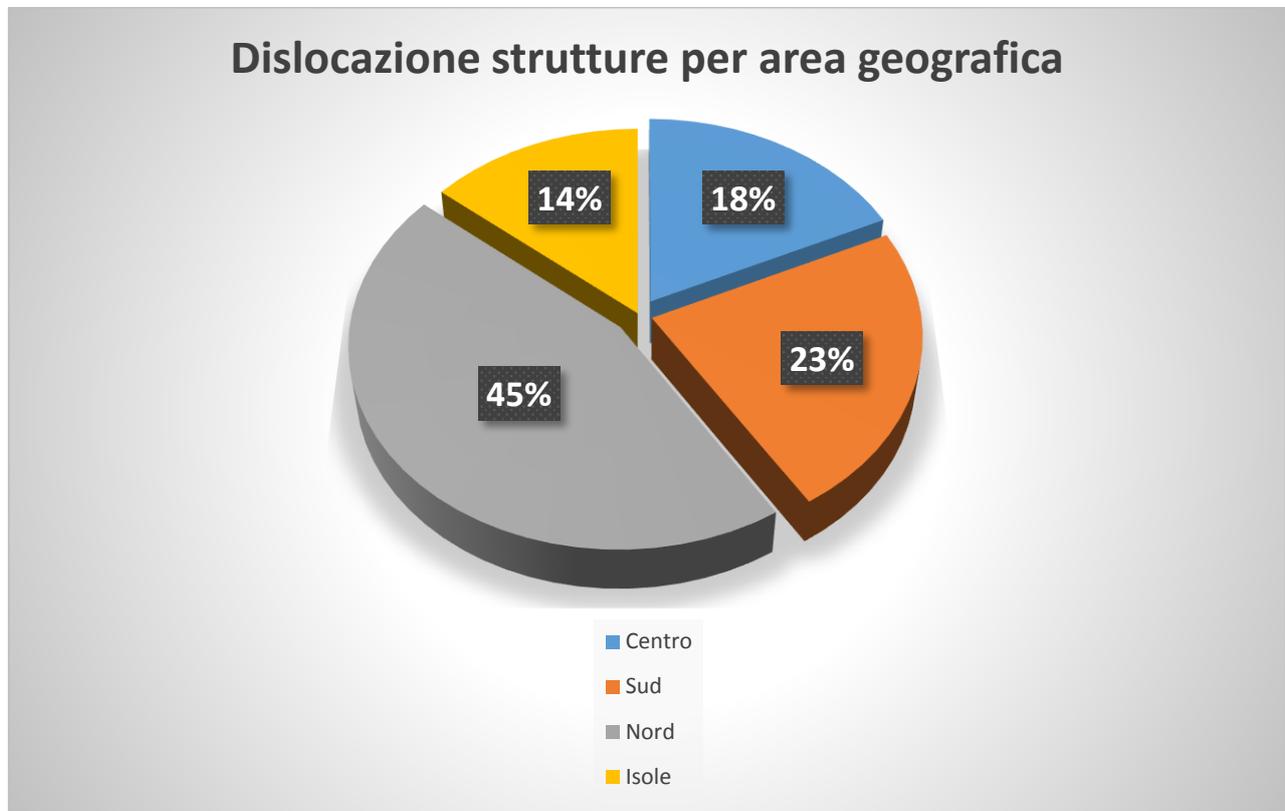


Fig. 23 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

## LA RETE DEI SERVIZI PER IL TRATTAMENTO DELL'EPATITE C

### Presenza di un formale PDTA<sup>4</sup> regionale dedicato alla triplice terapia

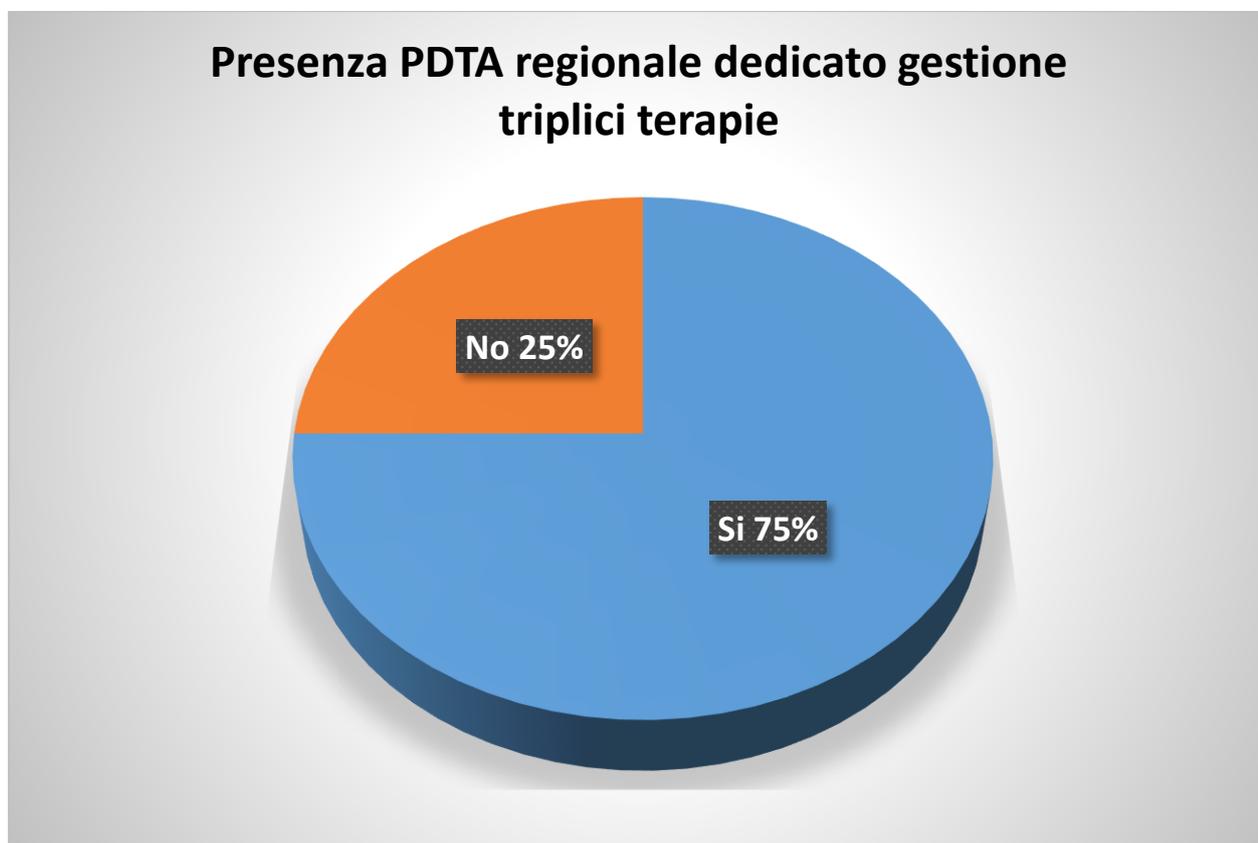


Fig. 24 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

E' presente un PDTA regionale sulla triplice terapia e relativa gestione?	%
SI	75%
NO	25%
	100%

Ai Centri è stato chiesto se nella propria regione di appartenenza esistesse un formale PDTA specifico sulla gestione della triplice terapia. Il 75% ha risposto in modo affermativo, di contro il restante 25% ha risposto negativamente.

Come verrà illustrato nel capitolo che segue, dalla indagine risulta che solo 9 Regioni (Abruzzo, Basilicata, Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia, Lazio, Marche, Sicilia, Umbria e Veneto) hanno emanato dei veri e propri PDTA specifici, completi e accessibili, o Linee guida così ben strutturate da essere di fatto assimilabili da un PDTA (come nel caso di Abruzzo e Friuli Venezia Giulia).

<sup>4</sup> PDTA: Documento che formalizza il Percorso Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale dedicato alla gestione della patologia; in questo caso la domanda fa riferimento alla gestione del trattamento farmacologico in triplice terapia.

La tabella che segue, illustra le incongruenze derivate dall'incrocio delle risposte ricevute dai 65 Centri con gli atti emanati dalle Regioni (in azzurro le 9 Regioni che si sono dotate di un PDTA).

<b>E' presente un PDTA regionale sulla triplice terapia per HCV e relativa gestione?</b>			
<b>REGIONE</b>	<b>N CENTRI</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
Abruzzo	2	2	-
Basilicata	0	-	-
Calabria	3	-	3
Campania	9	5	4
Emilia Romagna	7	7	-
Friuli Venezia Giulia*	3	2	1
Lazio	5	5	0
Lombardia	13	9	4
Liguria	1	1	-
Marche	0	-	-
Molise	0	-	-
Piemonte	3	2	1
Puglia	3	2	1
Sardegna	3	1	2
Sicilia	6	6	-
Toscana	3	3	-
Trentino Alto Adige	1	1	-
Umbria	2	2	-
Valle d'Aosta	0	-	-
Veneto	1	1	-
<b>Totale</b>	<b>65</b>		

La principale incongruenza è che nel 50% dei casi (24 casi) riguarda risposte affermative ove non si riscontra essere approvato il PDTA. È possibile che i referenti delle strutture che hanno risposto affermativamente abbiano fatto riferimento a documenti che seppur assimilabili a PDTA non ne hanno la caratteristica formale, oppure possano aver fatto riferimento a PDTA non ancora resi noti o a PDTA per la patologia, ma non specifici per la gestione della triplice terapia, o addirittura a un PDTA Aziendale (e su questo aspetto sarebbe interessante operare un supplemento di indagine). Pare evidente che esistono elementi di confusione circa l'esistenza, la consistenza e l'accessibilità dei PDTA in quelle Regioni che ancora sono in ritardo nella formalizzazione del PDTA mentre nelle regioni dove il PDTA è stato condiviso, deliberato e reso pubblico, questi dubbi non esistono.

Per dirimere quest'alea di confusione si rende necessario uno sforzo in termini di azione di governo da parte sia delle Regioni che dei diversi attori coinvolti, al fine di garantire maggiore trasparenza e comunicazione nella Rete.

## Adozione del modello di Rete “Hub & Spoke”

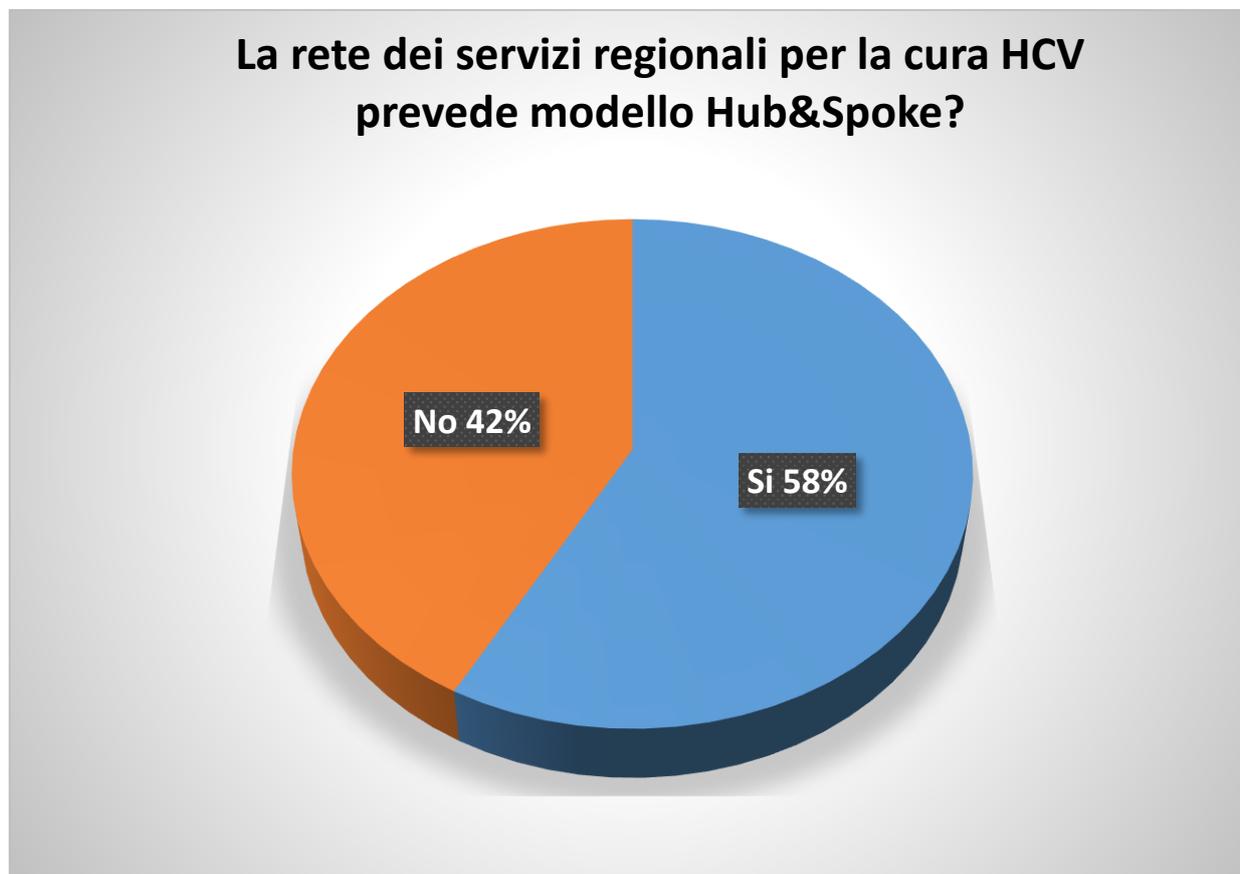


Fig. 25 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

Alla domanda se la Rete dei servizi regionali prevedesse il modello Hub & Spoke, il 58% dei Centri (pari a 38 Centri su 65) ha risposto in modo affermativo, di contro il 42% ha risposto no; tuttavia sorprende che tra i Centri che hanno risposto “Si” ben il 76% proviene da Regioni che non hanno provveduto ad emanare un PDTA preciso e circostanziato che preveda appunto il meccanismo Hub & Spoke. Non è chiaro quindi su quali basi questi Centri rispondano affermativamente.

## Funzioni Hub svolte dal Centro

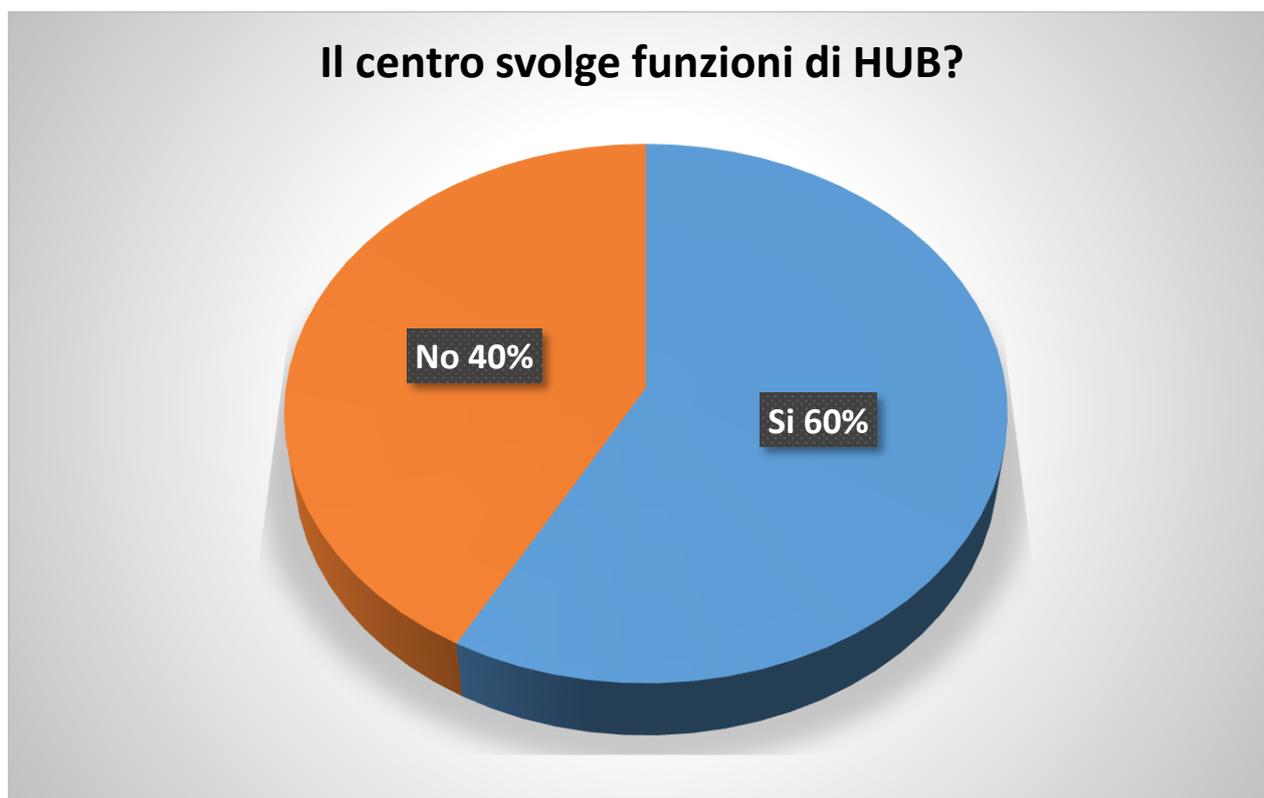


Fig. 26 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

Il 60% dei 65 Centri intervistati dichiara di svolgere di fatto funzioni di Hub. Tuttavia, oltre la metà di queste risposte provengono da strutture afferenti Regioni che non hanno disciplinato tali aspetti (mancando loro di vero e proprio PDTA) e questo ci porta a credere che numerosi Centri formalmente autorizzati alla prescrizione e gestione della triplice terapia si considerino a tutti gli effetti anche un'unità Hub pur in assenza di una formalizzazione ufficiale.

Anche in questo valgono le considerazioni espresse in precedenza.

La tabella che segue riassume le informazioni su esposte.

	Regioni	N. Centri	la Rete dei servizi regionali prevede il modello Hub & Spoke?		Centri che svolgono funzioni di Hub		Totale
			SI	NO	SI	NO	
<b>Regioni con PDTA</b>	<b>9</b>	<b>26</b>	<b>19</b>	<b>7</b>	<b>18</b>	<b>8</b>	<b>26</b>
<b>Regioni/PA senza PDTA</b>	<b>12</b>	<b>39</b>	<b>19</b>	<b>20</b>	<b>21</b>	<b>18</b>	<b>39</b>
<b>Totale</b>	<b>21</b>	<b>65</b>	<b>38</b>	<b>27</b>	<b>39</b>	<b>26</b>	<b>65</b>

## Relazione tra Centri Hub e Spoke e protocolli operativi

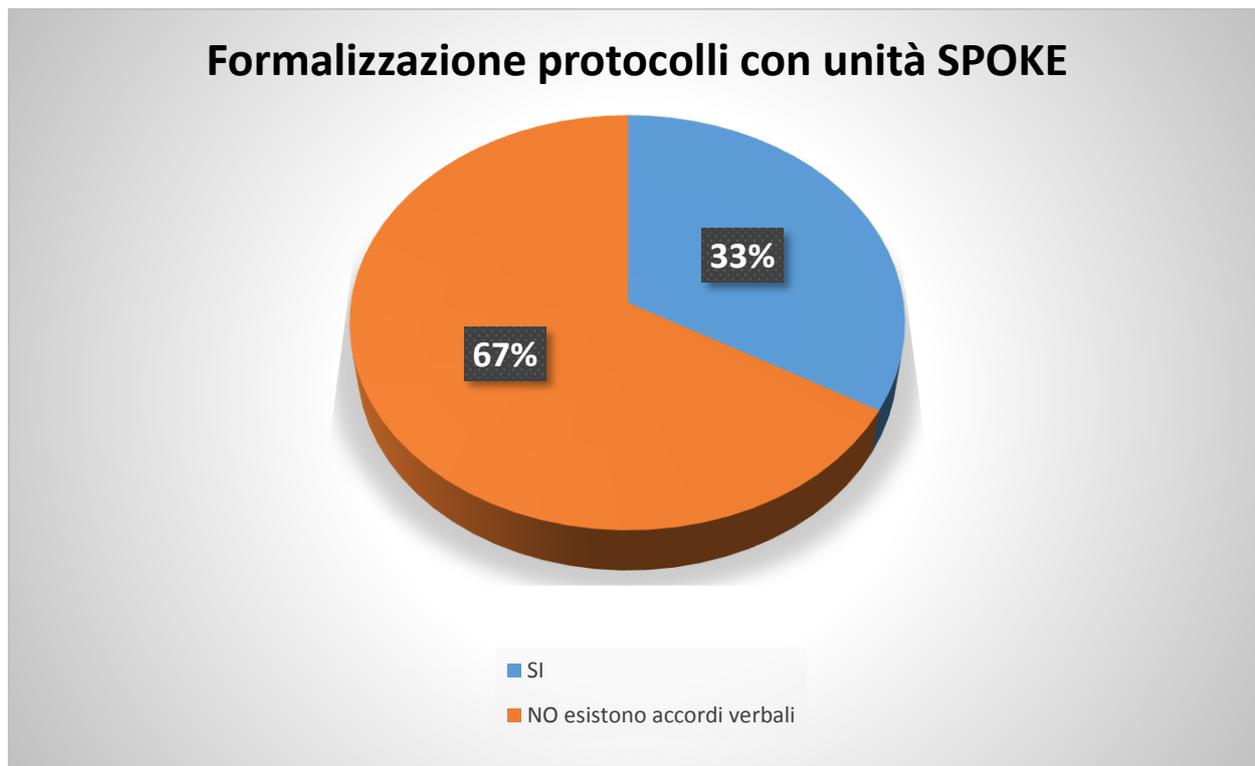


Fig. 27 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

In qualità di Centro Hub, ha formalizzato protocolli operativi interaziendali con unità Spoke?  
Dei 39 Centri che hanno affermato di essere Centri Hub o comunque di svolgerne funzione:

- 26 Centri (pari al 67%) sostengono di avere solo accordi verbali con le Unità Spoke;
- 13 Centri (pari al 33%) rispondono di aver formalizzato protocolli interaziendali con Unità Spoke;
- solo 9 su 39 Centri hanno fornito dati sul numero di Unità Spoke in Rete.
- le Unità Spoke ufficialmente coinvolte risultano 55 a fronte di 39 Centri Hub: in sostanza meno di 2 Unità Spoke per ogni Centro.
- Va segnalata in positivo la presenza in Sicilia di una rete con 1 Centro Hub e ben 30 Unità Spoke, che appare la più funzionale e meglio strutturata.



Se "sì", quante sono le Unità Spoke coinvolte?	n	%
Centri Hub che indicano il numero delle Unità Spoke coinvolte	9	23%
Centri Hub che pur rispondendo "SI" non indicano il numero delle Unità Spoke coinvolte	26	77%
	<b>35</b>	<b>100%</b>

**Se SI, quante sono unità Spoke coinvolte?**

Numero delle Unità Spoke coinvolte per ciascuno dei 9 Centri Hub che hanno risposto
3
1
2
3
3
4
4
5
30
<b>Totale 55</b>

## DOTAZIONE DI PERSONALE

### Personale impiegato nei Centri

Quanto personale è coinvolto nella gestione delle triplici terapie?

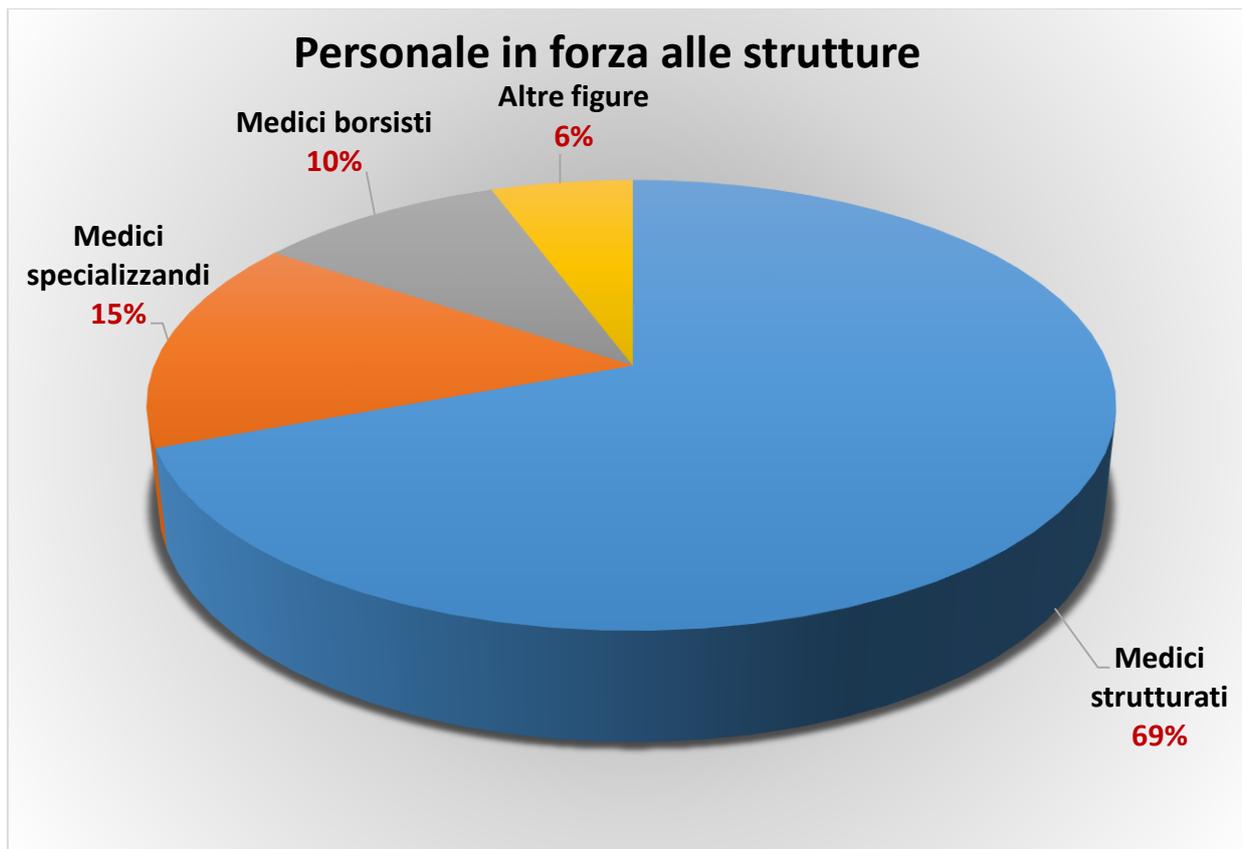


Fig. 28 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

Il totale del personale coinvolto nella gestione della triplice terapia risulta essere di **285** unità, (range 1-15) così suddiviso: medici strutturati 198 (69%), medici borsisti 28 (10%), medici specializzandi 44 (15%), altre figure 16 (6%).

Interessante notare che il 63% dei Centri intervistati non dispone di specializzandi e ugualmente nel 63% non dispone di borsisti. Occorre ricordare che il personale presente nel Centro è coinvolto nella gestione di tutte le attività svolte dal Centro, e non solo dalla triplice terapia.

## Rivalutazione del personale in funzione del ruolo Hub svolto dal Centro

**È stata rivalutata la dotazione del personale medico infermieristico?**



Fig. 29 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

Nel momento in cui il Centro è stato formalmente autorizzato dalla Regione alla prescrizione e gestione della triplice terapia, la relativa dotazione del proprio personale medico e infermieristico è stata rivaluta o è rimasta immutata? Purtroppo no, come ci conferma ben l'80% dei Centri interpellati.

## DATI EPIDEMIOLOGICI E PRESA IN CARICO DEI PAZIENTI

In questa sezione del capitolo si presentano i dati dei pazienti presi in carico dai 65 Centri al momento dell'indagine civica con tutta una serie di informazioni che vanno dalla loro condizione clinica - ovvero soggetti eleggibili o meno al trattamento in triplice terapia - sino all'individuazione delle eventuali difficoltà di accesso alla stessa.

### Pazienti affetti da epatite C in carico presso i Centri

Riportiamo qui la stima complessiva dei pazienti con epatite C presi in carico dai 65 Centri che hanno risposto. Il numero complessivo è **33.433** (con un range che varia da un minimo di 38 pazienti per Centro ad un massimo di 2.500 pazienti per Centro).

### Pazienti con genotipo 1

Il numero complessivo di pazienti con genotipo 1 risulta essere **18.896** (range 29-1500), pari al 57% del totale dei pazienti con HCV.

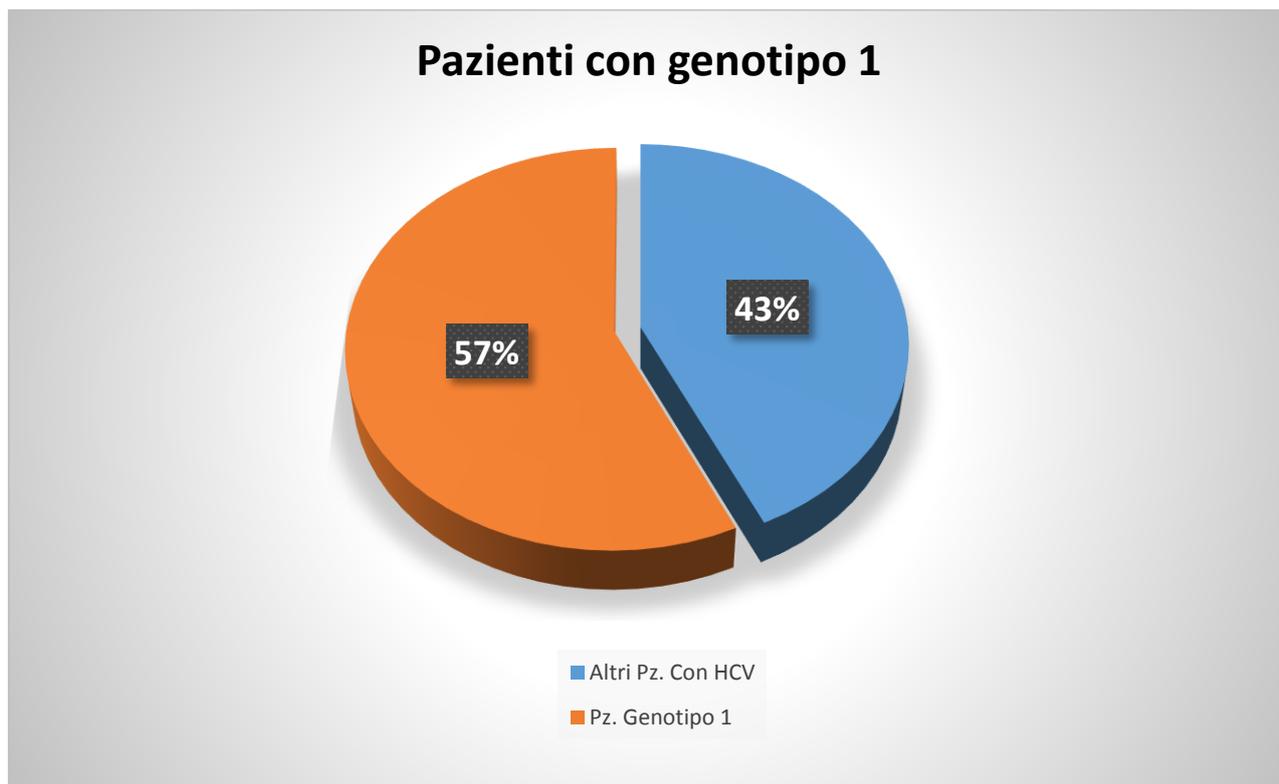


Fig. 30 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

## Stima pazienti eleggibili al trattamento con triplice terapia

Tra tutti i pazienti con genotipo 1, quelli stimati essere eleggibili al trattamento con triplice terapia sono solo il 15%, ovvero **2.875** (range 13 – 300).

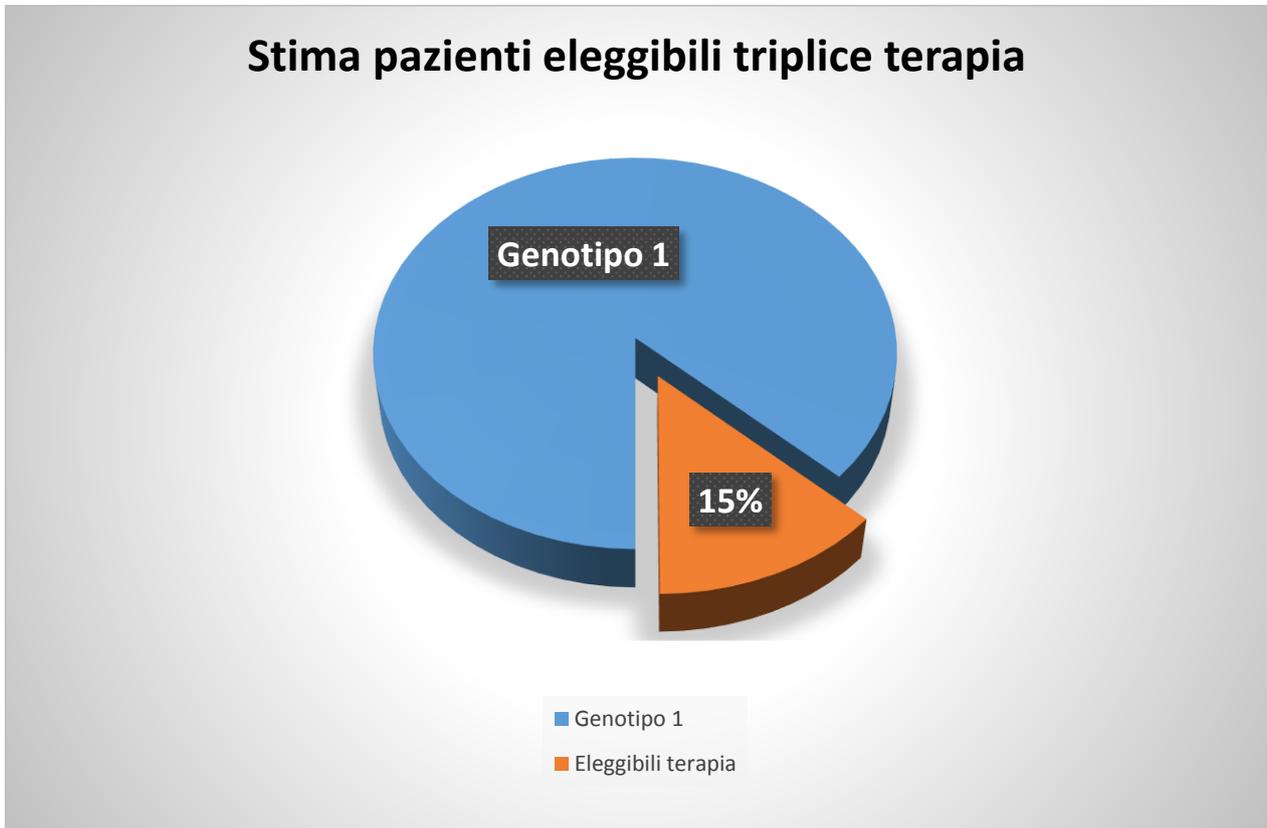


Fig. 31 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

## Pazienti che hanno iniziato il trattamento con triplice terapia

Il numero complessivo dei pazienti che hanno iniziato una triplice terapia è **787** (range 0 – 58). Da rilevare che 3 Centri autorizzati non hanno ancora effettuato alcun trattamento, mentre 37 Centri hanno in cura al massimo solo 10 pazienti ciascuno.

NUMERO PAZIENTI PER CENTRO CHE HANNO INIZIATO LA TRIPLICE TERAPIA	NUMERO CENTRI	TOTALE PAZIENTI CHE HANNO INIZIATO LA TRIPLICE TERAPIA
0	3	0
1	1	1
2	2	4
3	3	9
4	2	8
5	4	20
6	7	42
7	4	28
8	5	40
9	1	9
10	5	50
12	4	48
14	2	28
15	6	90
16	3	48
18	1	18
19	1	19
20	1	20
21	1	21
22	1	22
25	4	100
29	1	29
35	1	35
40	1	40
58	1	58
	<b>65</b>	<b>787</b>

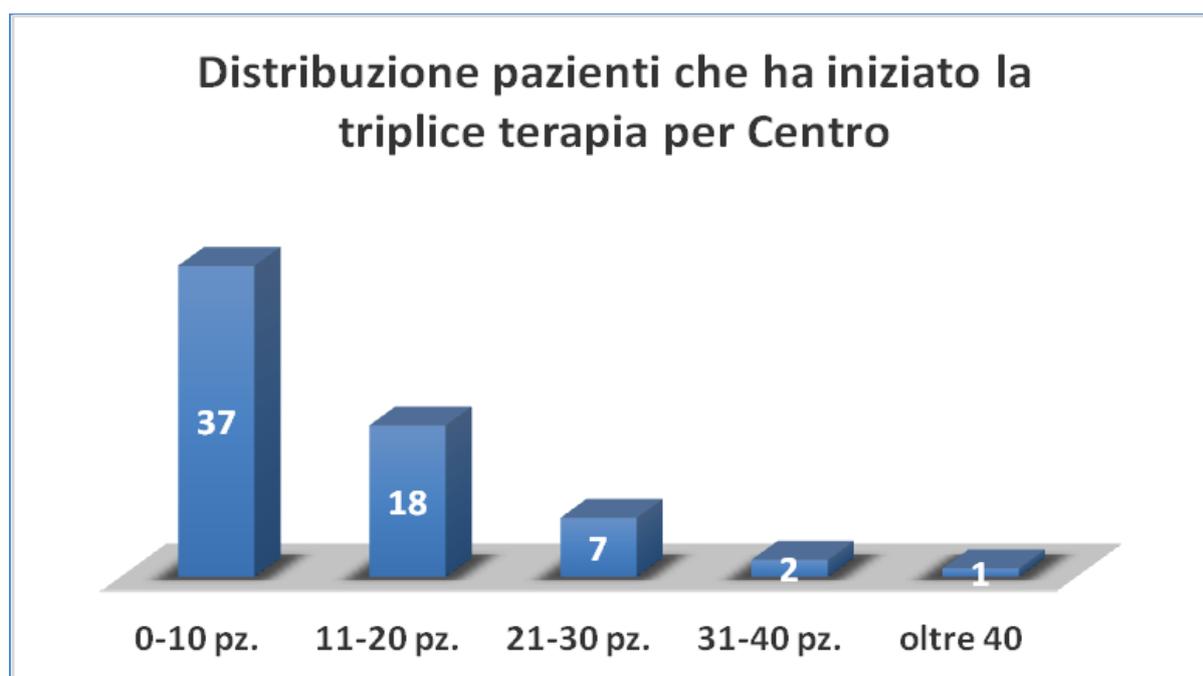


Fig. 32 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

## Pazienti in lista di attesa per sottoporsi a triplice terapia

Il numero complessivo dei pazienti in attesa di iniziare la triplice terapia è di **1002** (range 0-60). Sui 65 Centri monitorati, i pazienti eletti al trattamento in attesa di iniziare la triplice terapia sono una costante: solo nel 3% dei Centri non si registrano attese. Va specificato che la presenza di pazienti in attesa presso i Centri non comporta, automaticamente, la presenza di una formale lista di attesa.

NUMERO PAZIENTI ELETTI AL TRATTAMENTO IN LISTA D'ATTESA	NUMERO CENTRI	TOTALE PAZIENTI ELETTI AL TRATTAMENTO IN LISTA D'ATTESA
0	2	0
2	2	4
3	3	9
4	2	8
5	3	15
6	5	30
8	5	40
9	2	18
10	9	90
11	2	22
12	2	24
14	3	42
15	9	135
18	2	36
20	3	60
30	4	120
36	1	36
45	1	45
48	1	48
50	2	100
60	2	120
	<b>65</b>	<b>1002</b>

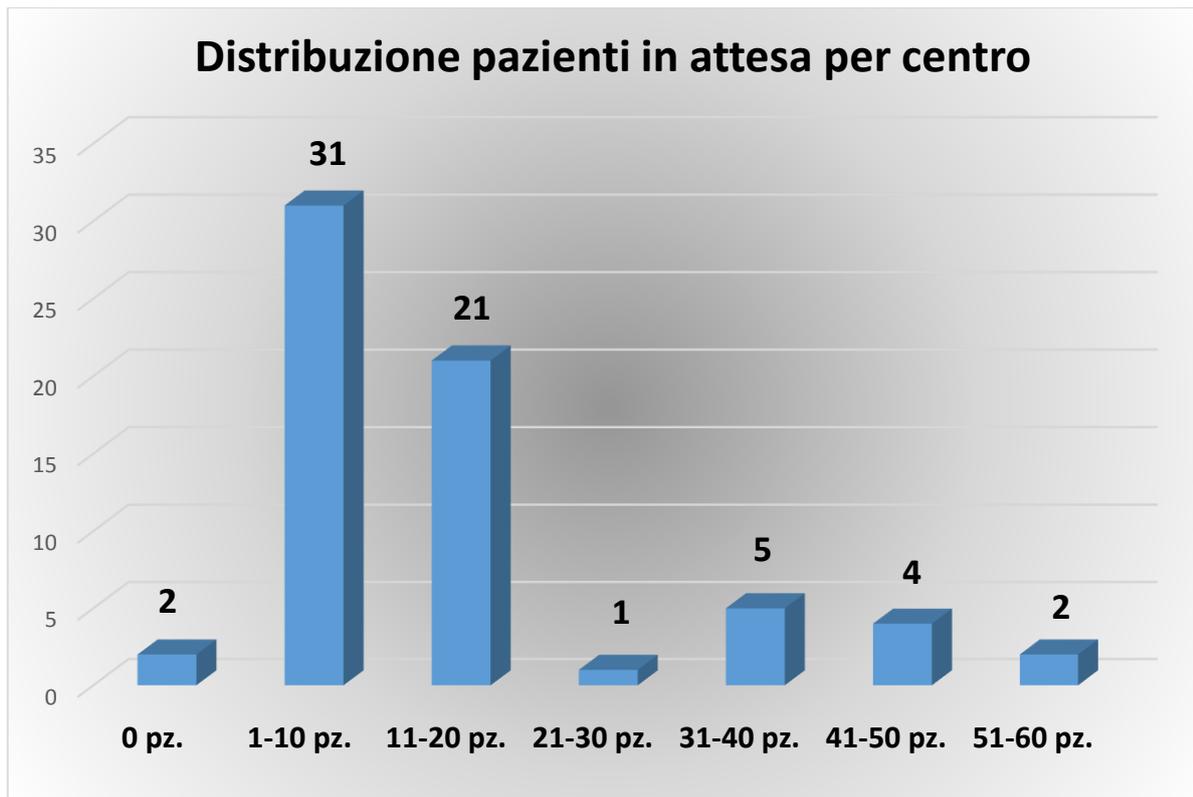


Fig. 33 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

### Pazienti che hanno rifiutato il trattamento con triplice terapia

Sono **274** (range 0-30) i pazienti eleggibili alla triplice terapia i quali, dopo avere ricevuto la proposta di iniziare il trattamento, hanno rifiutato di sottoporsi alla cura.

## Sintesi dello scenario relativo all'accesso al trattamento

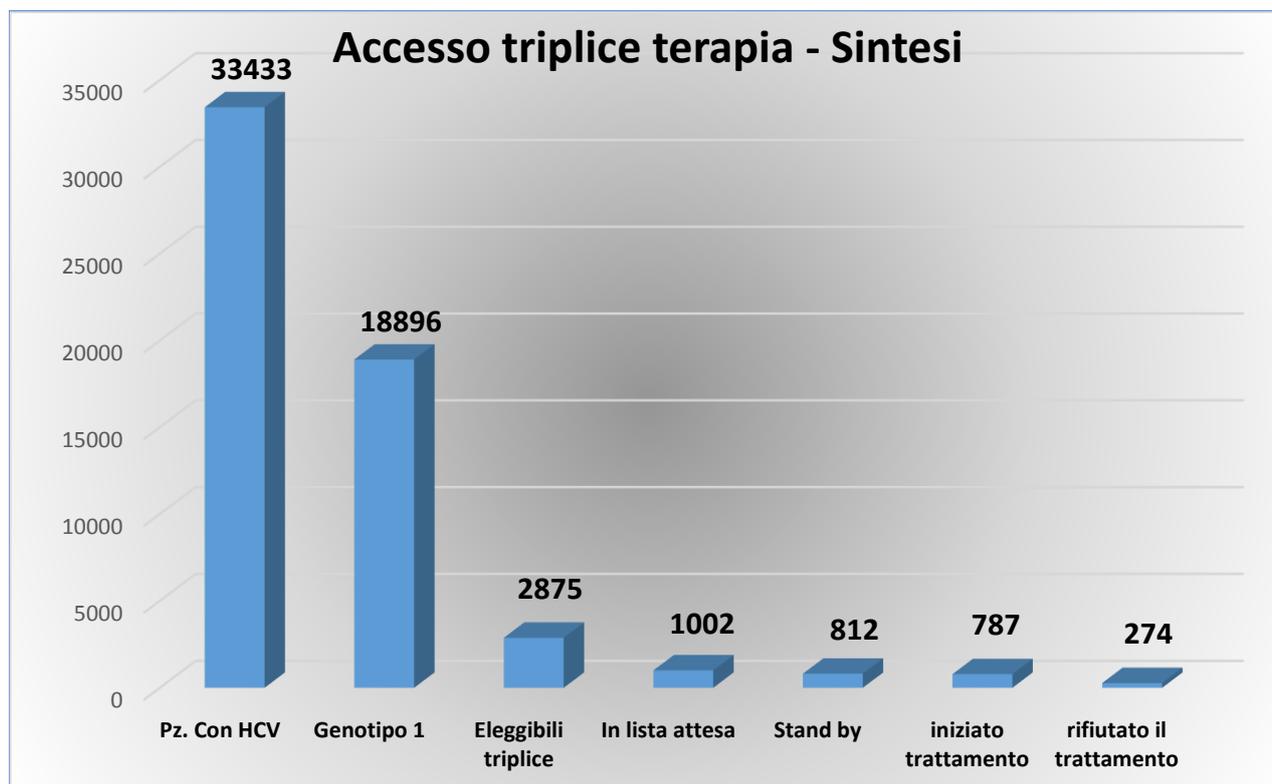


Fig. 34 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

La figura illustra in sintesi l'insieme dei dati epidemiologici sinora esposti.<sup>5</sup>

Lo scenario, fotografato nel campione intervistato a fine 2013 appare chiaro: a fronte di un numero cospicuo di pazienti con genotipo 1, solo un **15%** di esso è stato ritenuto idoneo alla cura con triplice terapia; e sono ancora numerosi i pazienti in attesa di terapia: dunque, una dura selezione.

Ciò detto va tuttavia aggiunto che potrebbe essere preso in considerazione un ulteriore **4%** di pazienti inseriti in sperimentazioni cliniche (Fig. 39), poiché la maggior parte di queste sono dedicate al genotipo 1.

<sup>5</sup> L' analisi dei dati ha rilevato due incongruenze che - se pur ritenute non rilevanti da un punto di vista statistico - si riportano per completezza di informazione. In particolare è stata registrata in 17 Centri una lieve sottostima dei pazienti eleggibili al trattamento, pari al 2,6%. D' altra parte non va dimenticato che ai clinici è stata chiesta una stima dei pazienti potenzialmente eleggibili al trattamento, e trattandosi per l' appunto di stime il dato può essere suscettibile di variazione. Inoltre, in 6 Centri si è registrato un differenziale dello 0,32% tra il numero dei pazienti con genotipo 1 e la somma di: numero dei pazienti dichiarati eleggibili, numero dei pazienti in lista di attesa, numero dei pazienti che hanno iniziato e/o rifiutato il trattamento.

Come mostra la figura che segue, dei pazienti con genotipo 1 ritenuti idonei alla triplice terapia, il 27% ha effettivamente iniziato il trattamento, il 35% si trova in una "lista di attesa" e un 28% in stand by, ovvero ancora oggetto di valutazione e probabilmente non ritenuti ancora così urgenti da essere curati immediatamente. Il 10% dei pazienti si è rifiutato di curarsi con queste terapie, verosimilmente a causa dei prevedibili effetti collaterali prospettati. Queste informazioni sono congruenti alle informazioni raccolte direttamente dai pazienti intervistati e precedentemente illustrati.

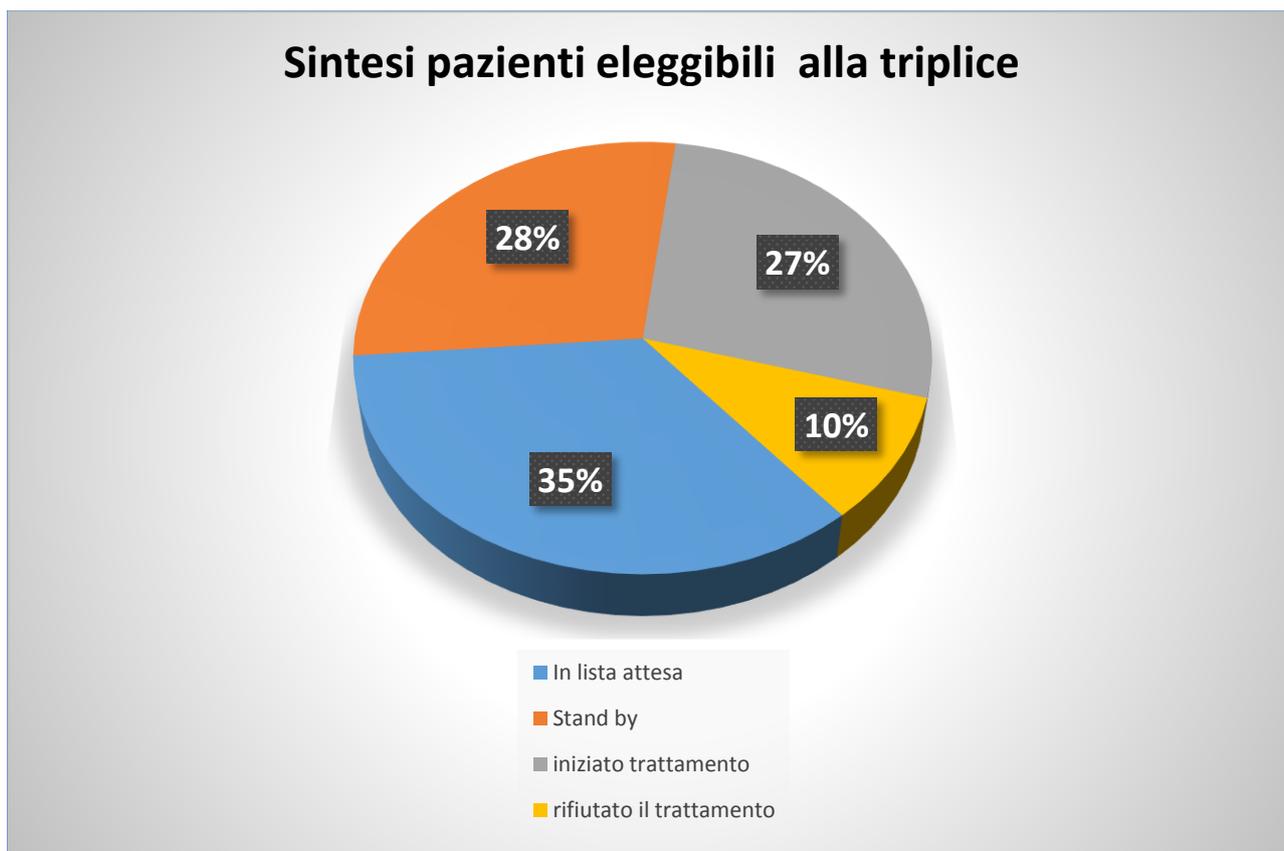


Fig. 35 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

Per completezza di informazione i successivi grafici evidenziano rispettivamente l'impatto terapeutico della triplice terapia sul totale dei pazienti con HCV e sul totale dei pazienti con genotipo 1.

Risulta evidente che larghissima parte dei pazienti con HCV e con genotipo 1 non viene curata con questi farmaci innovativi, infatti solo il 2,4% dei 33.433 pazienti HCV+ sono curati con triplice terapia (fig. 36), percentuale che sale al 4,2% se consideriamo l'insieme dei 18.896 pazienti con genotipo 1 laddove sussiste l'indicazione terapeutica (fig. 37), mentre il 27% dei pazienti ritenuti idonei al trattamento aveva iniziato la terapia (fig. 38)

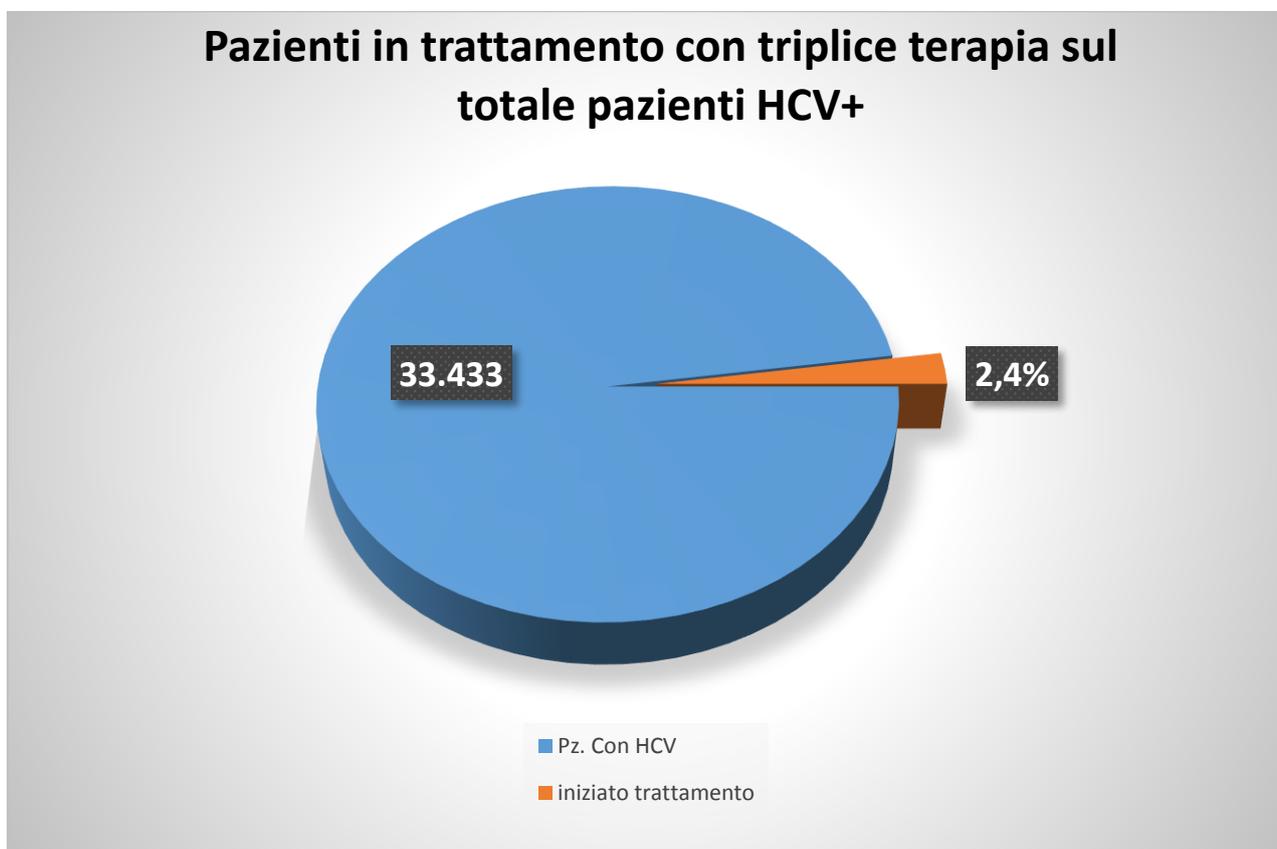


Fig. 36 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

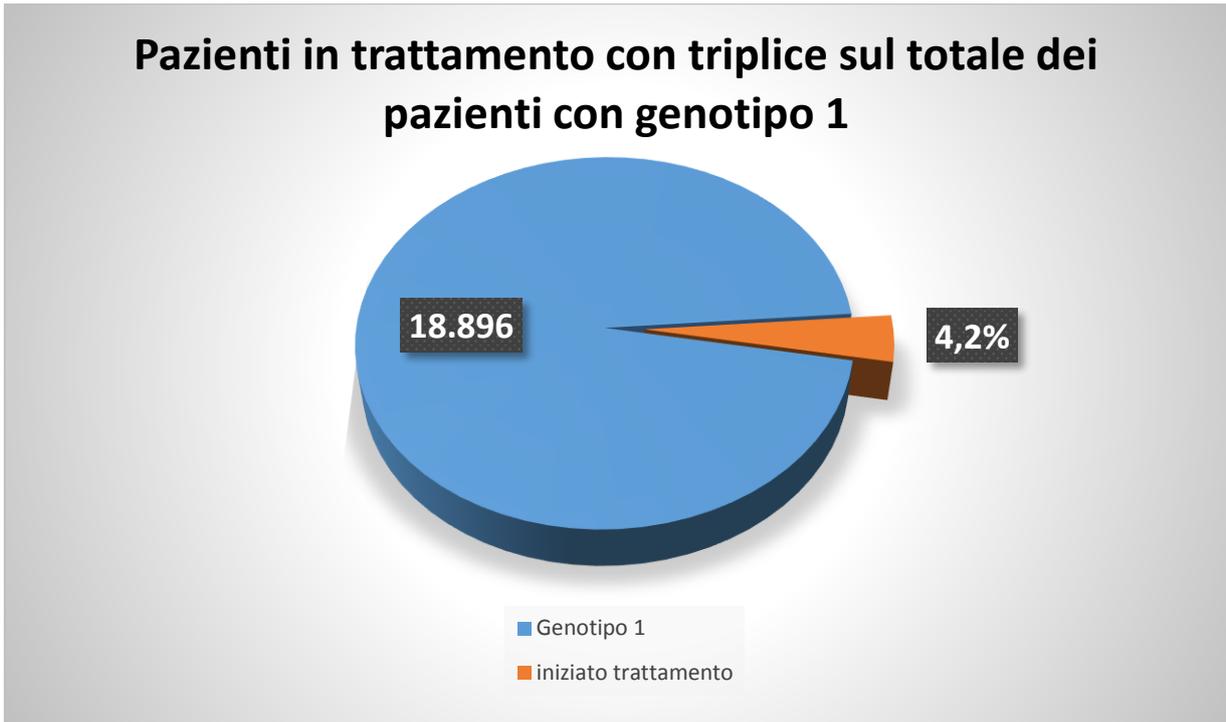


Fig. 37 - Fonte: Cittadinanzattiva – Epac, Dicembre 2013

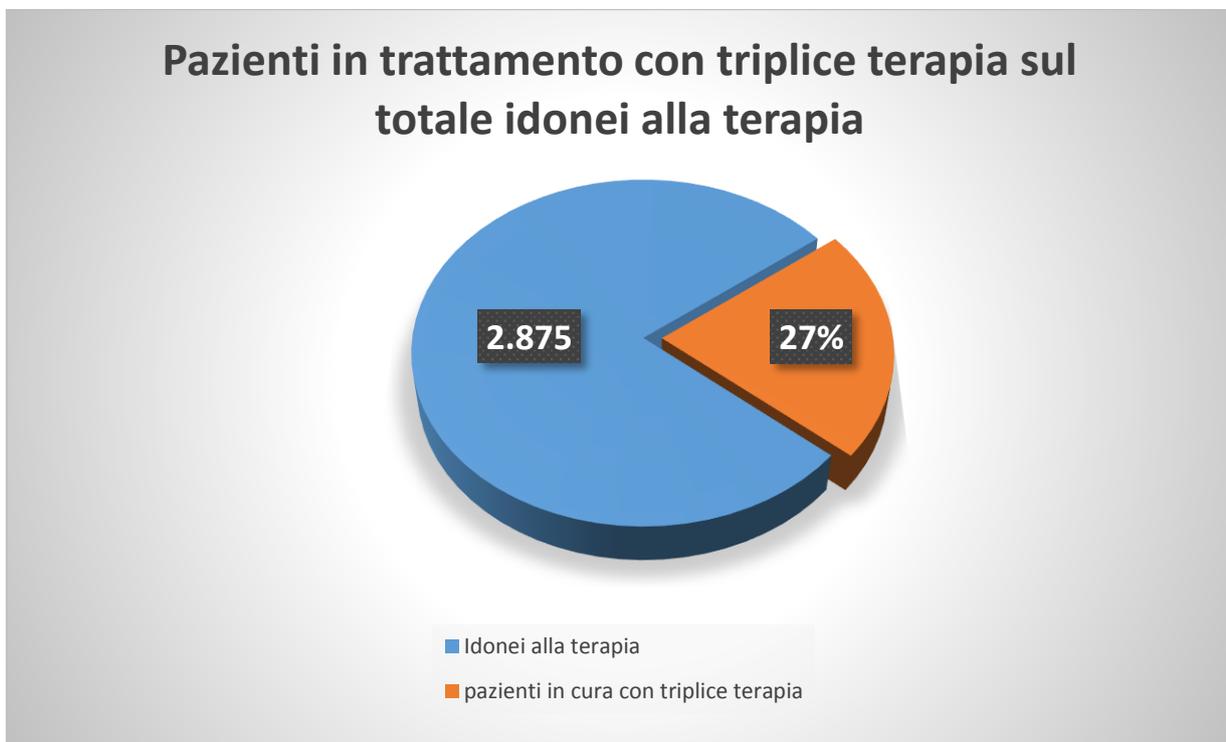


Fig. 38 - Fonte: Cittadinanzattiva – Epac, Dicembre 2013

## Pazienti inseriti in sperimentazioni cliniche

Il numero complessivo di pazienti inseriti in sperimentazioni cliniche negli ultimi 24 mesi è di **1247** (range 0-135). Il 40% dei Centri (vale a dire 26 Centri) non ha effettuato alcuna sperimentazione clinica negli ultimi 2 anni, il restante invece sì, anche se in alcuni casi con un numero molto limitato di pazienti: 12 Centri, per esempio, hanno in sperimentazione da 1 a 10 pazienti. Di contro, altri 5 Centri hanno ciascuno oltre 100 pazienti in sperimentazioni, con un massimo di 135 pazienti. Nel loro insieme, i pazienti inseriti in sperimentazioni cliniche rappresentano il 4% del totale dei pazienti con HCV.

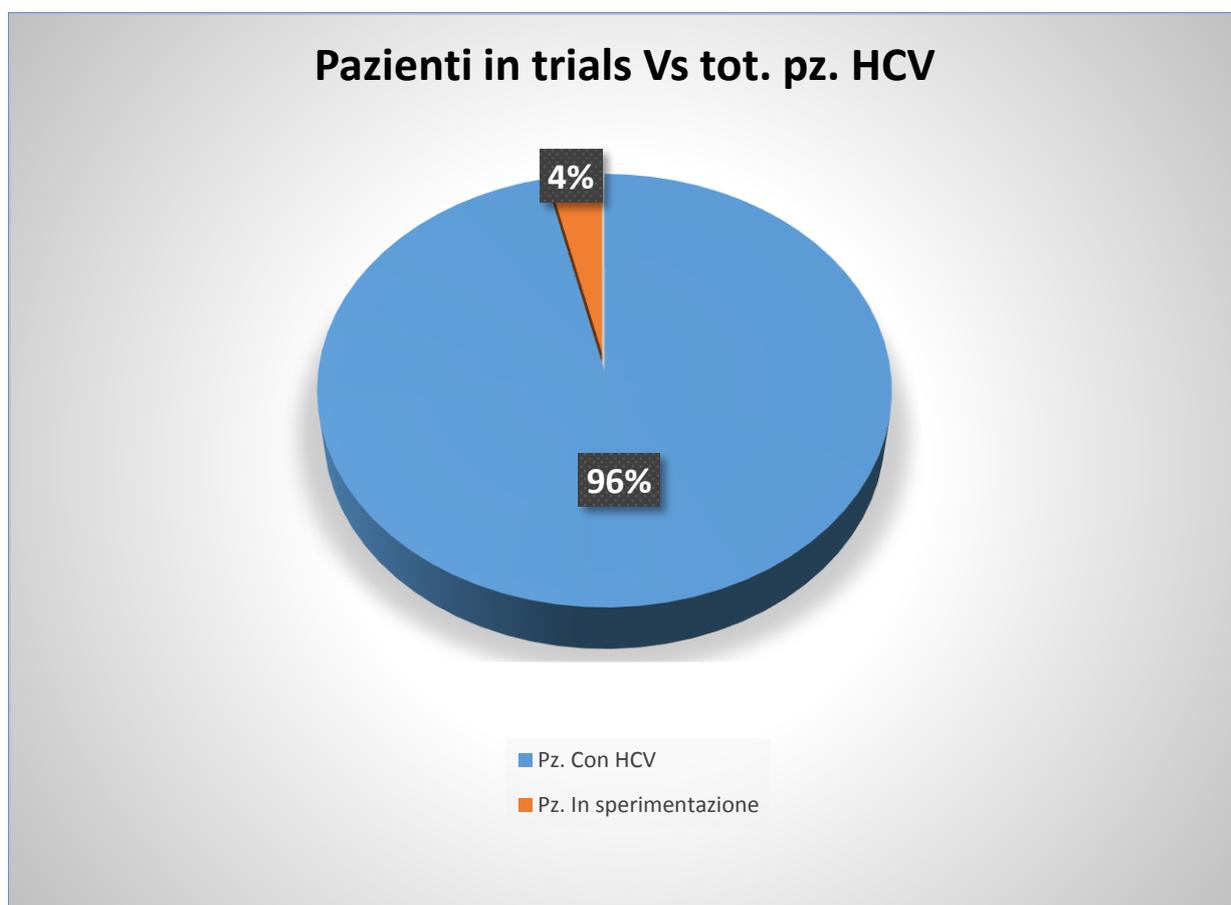


Fig. 39 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

## Pazienti idonei alla triplice terapia provenienti da unità Spoke

Solo il 7% dei pazienti ritenuti eleggibili ad una triplice terapia proviene da unità Spoke: si tratta di **201** pazienti (range 0-45), un numero considerevolmente basso che fa capire quanto il meccanismo "Hub & Spoke" – cioè un percorso condiviso tra Centri autorizzati e non autorizzati per la cura dei pazienti con triplice terapia – non stia funzionando come ci si aspetterebbe. La problematica è ancor più evidente se si pensa che quasi la metà dei Centri autorizzati (46%) non ha ricevuto nessun paziente da unità Spoke, mentre il 39% ne ha ricevuti meno di 10. Solo il 9% dei Centri monitorati ha preso in carico più di 10 pazienti. (Fig.41). In particolare, solo in un Centro, in Sicilia, il numero di questi pazienti è rilevante: se ne contano ben 45, a dimostrazione di come in quella regione il modello di rete Hub e Spoke stia davvero funzionando.

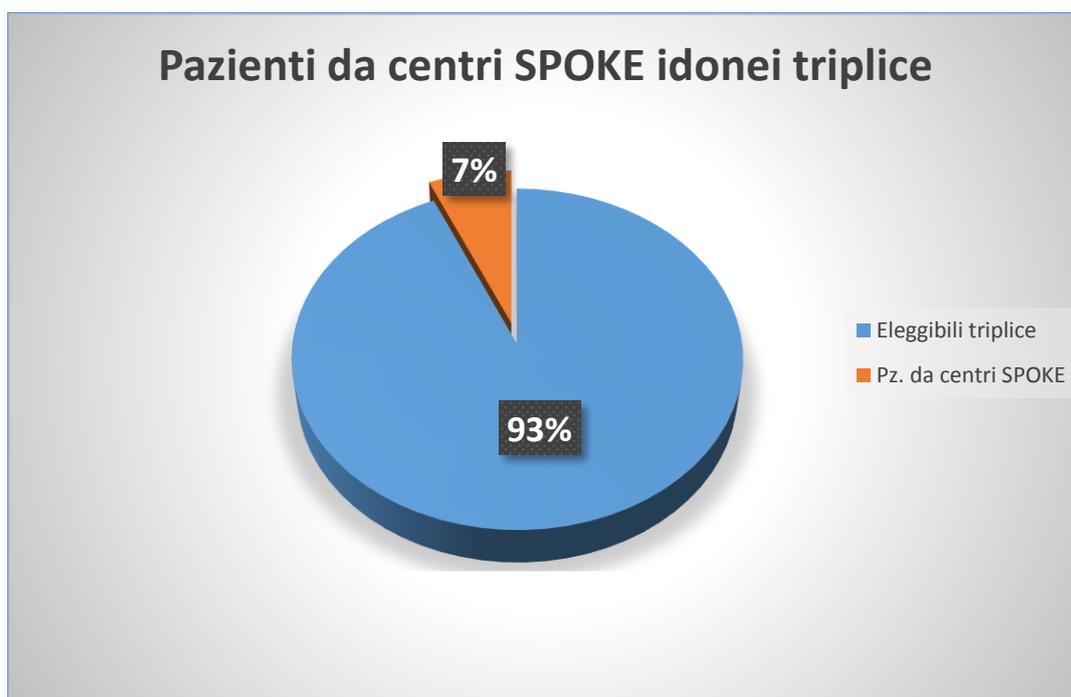


Fig. 40 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

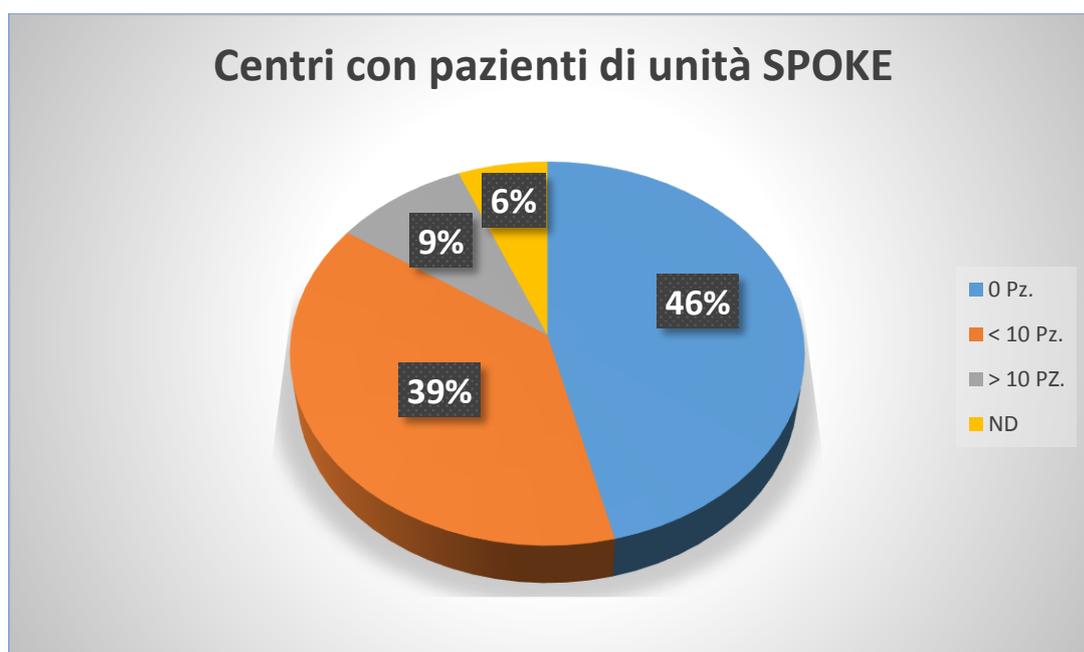


Fig. 41 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

## Pazienti provenienti da Regioni di residenza diverse dal Centro

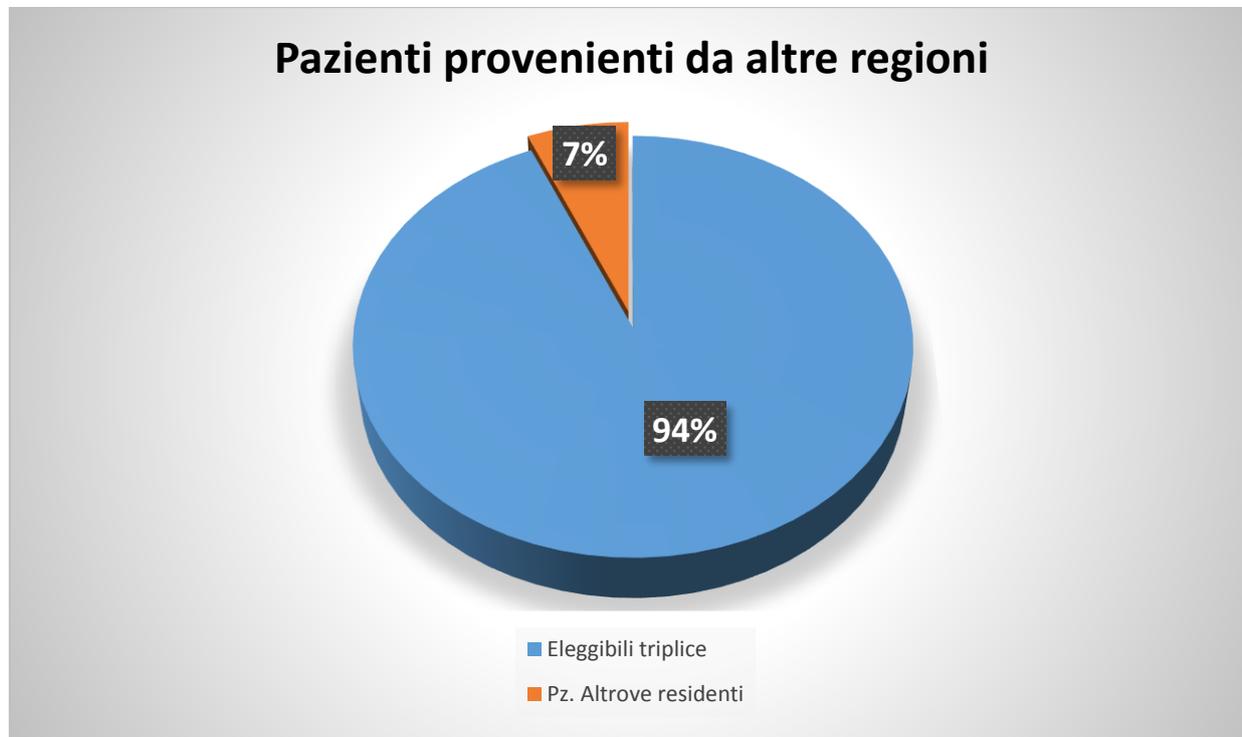


Fig. 42 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

Il numero complessivo dei pazienti idonei alla triplice terapia provenienti da Regioni di residenza diversa sono **198** (range 0-70).

Quindi si tratta di una mobilità alquanto ridotta rispetto a quella ipotizzata. Più della metà (57%) dei Centri monitorati non ha in carica alcun paziente proveniente da fuori Regione.

Un ulteriore 18% dei Centri ne ospita un numero modesto, mai superiore alle 10 unità; il 23% dei Centri ne ospita – ciascuno - poche decine, mentre solo un Centro ne ospita molti, ben 70.

Come si vedrà nel capitolo che segue, nella documentazione ufficiale prodotta dalle Regioni sono molto limitati i riferimenti relativi alla mobilità sanitaria.

## Pazienti provenienti da Centri non autorizzati alla triplice terapia (pazienti consecutivi)

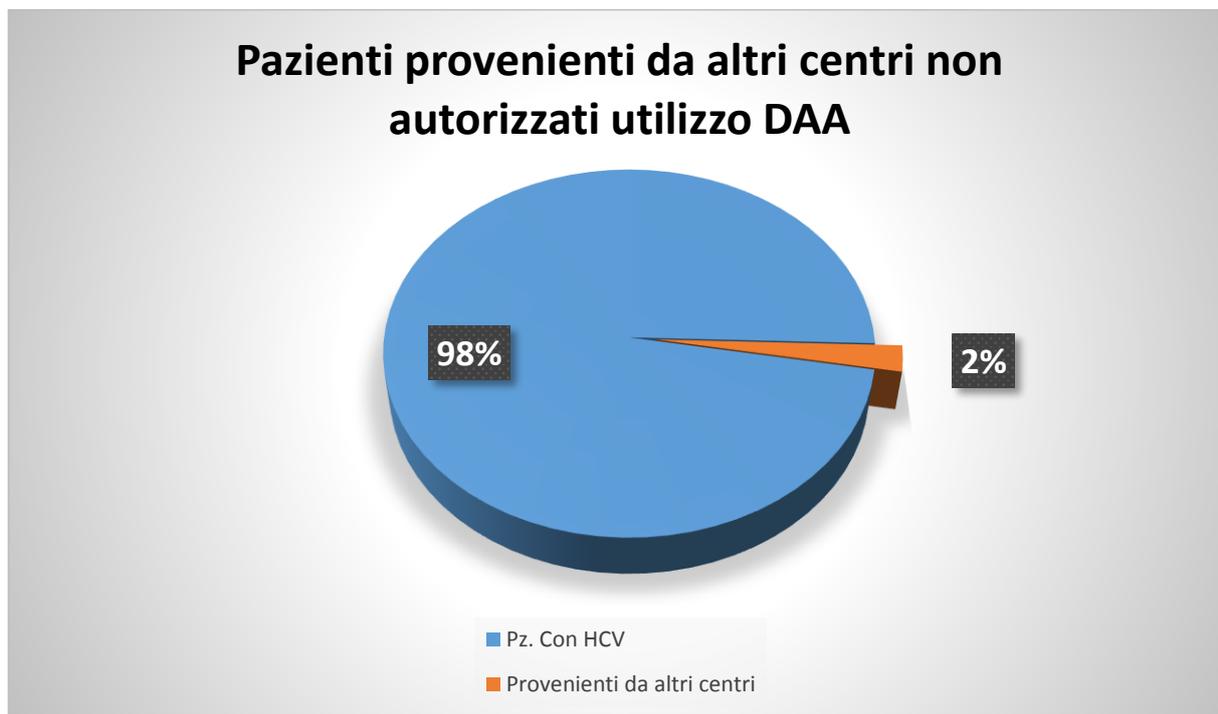


Fig. 43 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

Visto che, come detto in precedenza - non tutte le Regioni prevedono un modello di Rete dei Servizi Hub & Spoke, si è resa necessaria anche questa domanda come unico modo per intercettare il numero complessivo di pazienti provenienti da Centri non autorizzati e in cura nei 65 Centri interpellati. Pertanto, anche se in parte simile, il dato non è assimilabile a quello relativo al numero di pazienti provenienti da unità Spoke esposto in precedenza.

Premesso ciò, il numero complessivo dei pazienti provenienti da Centri non autorizzati alla triplice terapia è di **777** (range 0-60). In questo caso si prendono in considerazione anche pazienti non idonei alla triplice terapia, pertanto il campione di riferimento è quello degli oltre 33mila pazienti affetti da epatite C.

I 65 Centri monitorati abilitati alla prescrizione e alla gestione del trattamento in triplice terapia prendono dunque in carico i pazienti provenienti da altri Centri non autorizzati all'utilizzo di questi nuovi farmaci antivirali diretti (DAA) attivi sul genotipo 1, ma tale presa in carico non sembra procedere in misura massiccia: nel 42% dei Centri si contano al massimo 10 pazienti provenienti da altri Centri e nel 26% dei Centri monitorati non figura alcun paziente.

Ciò detto, è anche vero che in un ulteriore 10% dei 65 Centri monitorati, il numero di pazienti provenienti da Centri non autorizzati all'utilizzo dei farmaci DAA risulta particolarmente significativo: si va da non meno di 30 fino ad un massimo di 60 pazienti per Centri.

Anche da questi dati è facile desumere una disomogeneità a livello territoriale, in parte dovuta ad una non completa attuazione del modello "Hub & Spoke", in parte legata alle già note disparità regionali della sanità in Italia che inevitabilmente si riflettono anche nella gestione della epatite C.

## Pazienti curati con duplice terapia nel 2012

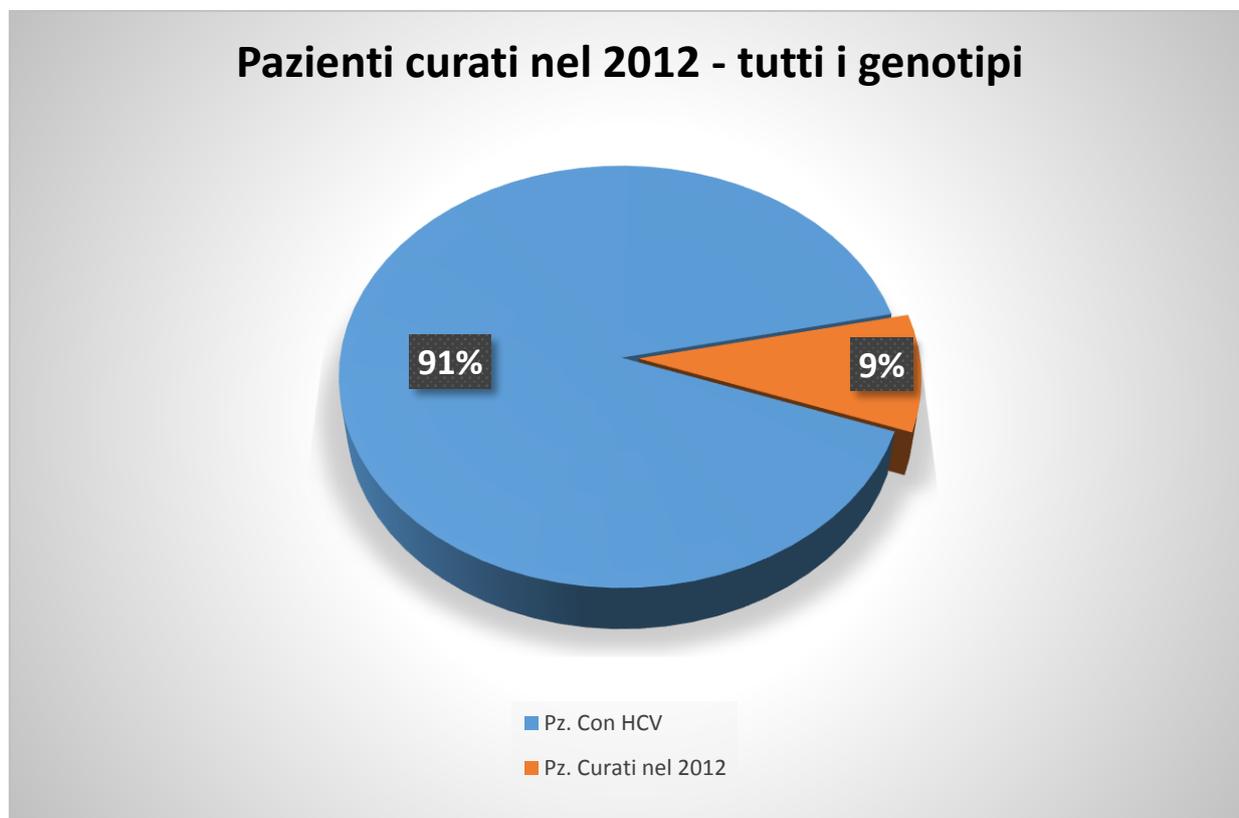


Fig. 44 - Fonte: Cittadinanzattiva – Epac, Dicembre 2013

Nel 2012, il numero dei pazienti curati con duplice terapia è pari a **3291** (range 8 – 220): in pratica, è stato sottoposto a duplice terapia circa il 10% di tutti i pazienti con HCV afferenti ai Centri intervistati.

Il 20% dei Centri ha curato nel 2012 non più di 25 pazienti ciascuno, mentre il 10% ne ha gestiti e curati oltre 100 ciascuno.

## Trend del numero complessivo di terapie per il prossimo futuro

**Rispetto al 2012, il numero complessivo di terapie (duplice e triplice) subirà una diminuzione?**

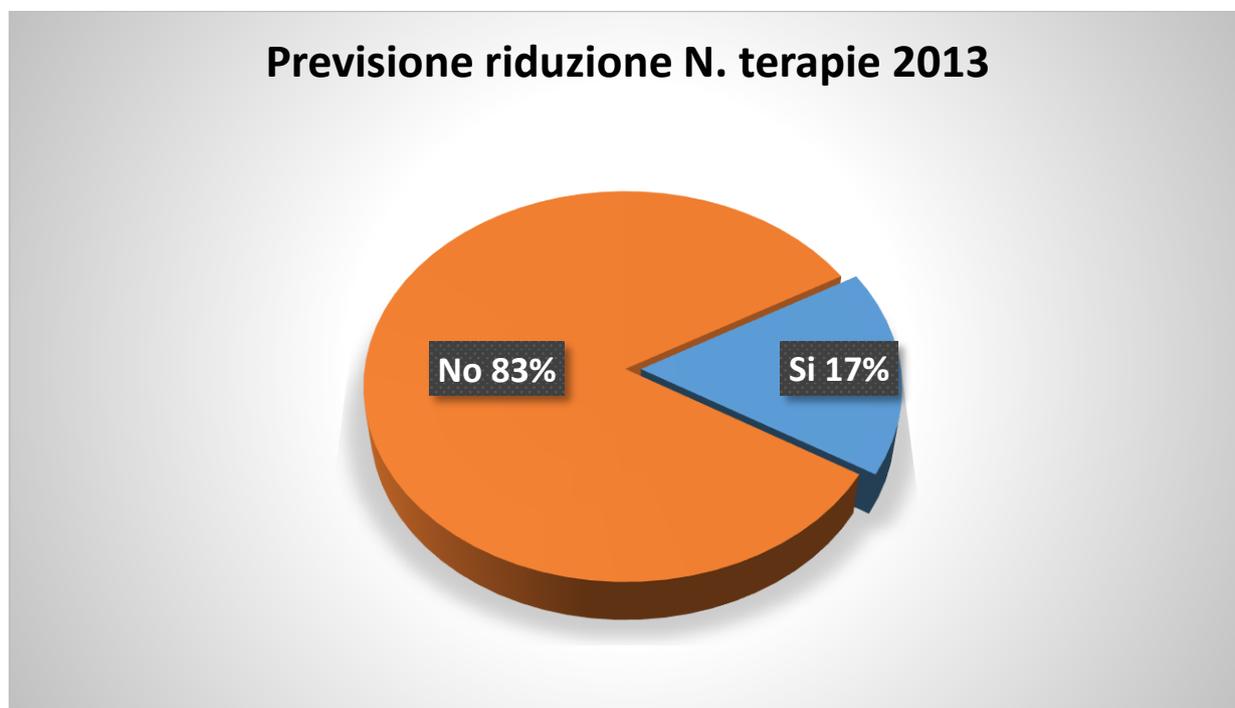


Fig. 45 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

Ai responsabili dei Centri è stato chiesto loro di sbilanciarsi su quelli che possono essere, dal loro punto di vista, i trend futuri: in particolare se, rispetto al 2012, il numero delle terapie (sia duplice che triplice) fosse destinato a subire delle diminuzioni. La pensa così il 17% dei Centri, mentre la maggior parte, pari all'83% dei Centri, non ha previsto alcuna diminuzione nel numero complessivo delle terapie.

Coloro che hanno previsto una diminuzione, la stimano oscillante dal 10% al 50% del numero complessivo di terapie.

CENTRI	Se "sì", in quale percentuale?
3	10%
3	20%
1	25%
1	30%
1	40%
1	50%
1	ND
<b>11</b>	

## CRITERI PER LA SELEZIONE DEI PAZIENTI DA TRATTARE IN TRIPLICE TERAPIA

### Indicazioni e linee guida di riferimento

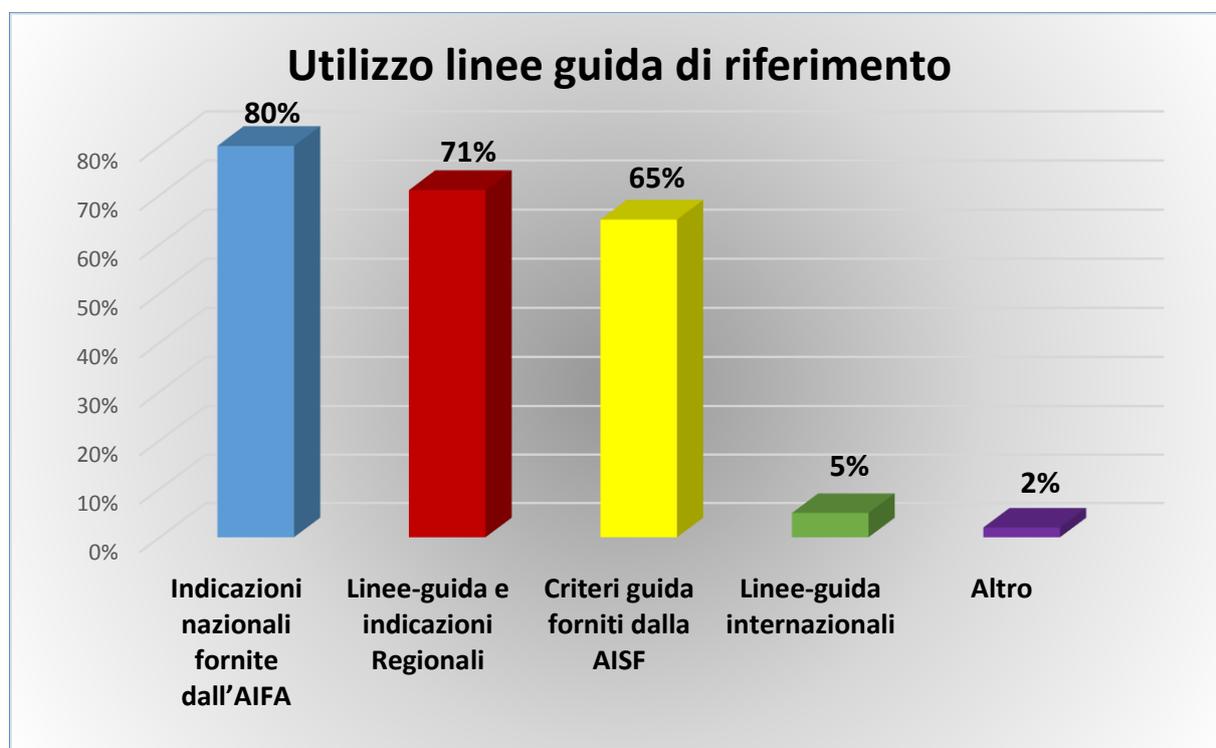


Fig. 46 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

Nella selezione dei pazienti da trattare mediante triplice terapia, l'80% dei Centri dichiara di seguire espressamente le indicazioni fornite da AIFA, il 71% le Linee guida e le indicazioni regionali, il 65% i criteri forniti da AISF. Linee guida internazionali sono seguite dal 5% dei Centri.

In molti casi, le diverse linee guida sono seguite contestualmente, in particolare:

- 25 Centri (pari al 38% del totale) seguono sia le indicazioni AIFA che quelle AISF che quelle regionali;
- 36 Centri (pari al 55% del totale) seguono sia le indicazioni AIFA che quelle regionali;
- 38 Centri (pari al 58% del totale) seguono sia le indicazioni AIFA che quelle AISF;
- 26 Centri (pari al 40% del totale) seguono sia le indicazioni AISF che quelle regionali.
- In particolare, dei 46 Centri che indicano di seguire Linee Guida Regionali, il 57% (26) segue anche le linee guida AISF, ed il 22% (10) non si rifà alle indicazioni dell'AIFA.
- 13 Centri (pari al 20% del totale) non seguono le indicazioni AIFA.

Nella selezione dei pazienti da trattare mediante Triplice terapia il Centro si rifà a:	%
<i>Risposta multipla</i>	
Indicazioni nazionali fornite dall'AIFA	80%
Linee-guida e indicazioni Regionali	71%
Criteri guida forniti dalla AISF	65%
Linee-guida internazionali	5%
Altro	2%

## Selezione dei pazienti in relazione al grado di fibrosi

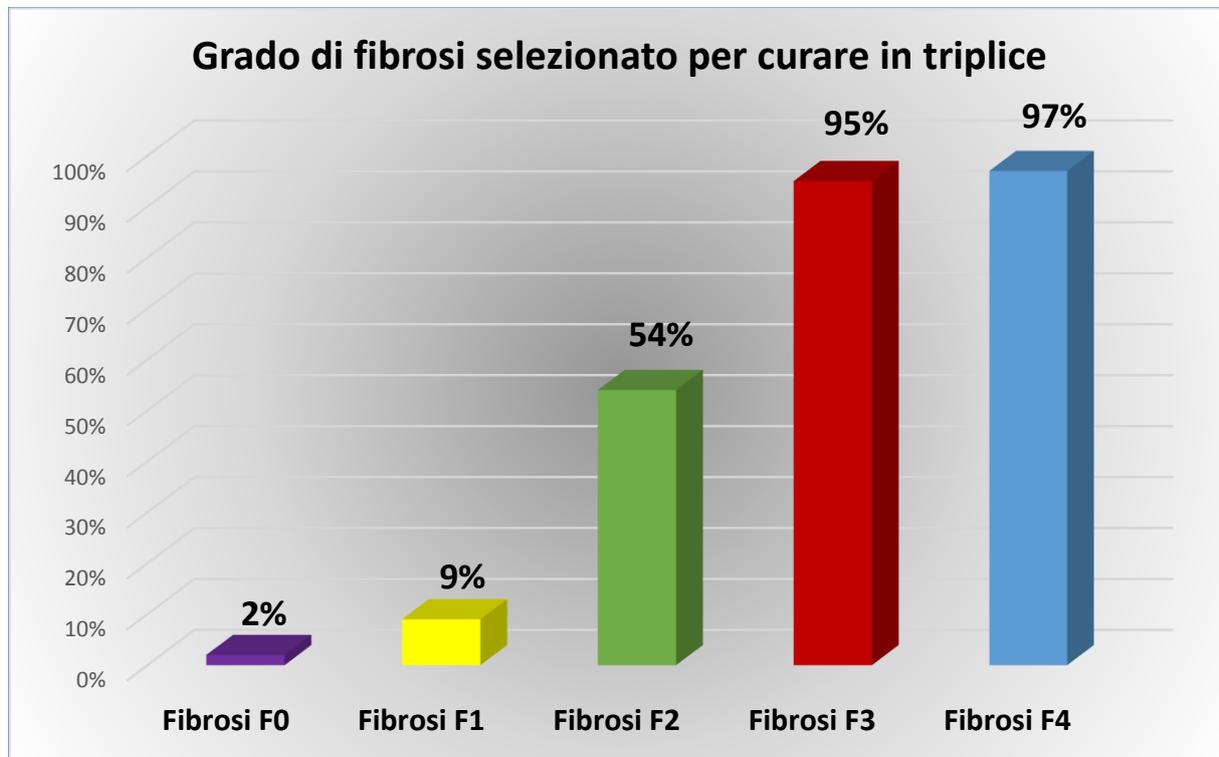


Fig. 47 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

I Centri presi in considerazione - tranne pochissime eccezioni - nel selezionare i pazienti da trattare con triplice terapia includono sia i pazienti con Fibrosi F4 che quelli affetti da Fibrosi F3, mentre poco più della metà dei Centri (pari al 54%) include i pazienti con Fibrosi F2. E ancora, il 9% dei Centri include anche pazienti con Fibrosi F1 e addirittura un Centro dichiara di includere perfino pazienti con Fibrosi F0.

## Esclusione dei pazienti dalla triplice terapia e principali motivazioni

Ad incidere sulla esclusione vi sono ragioni di natura clinica e fattori extra clinici.

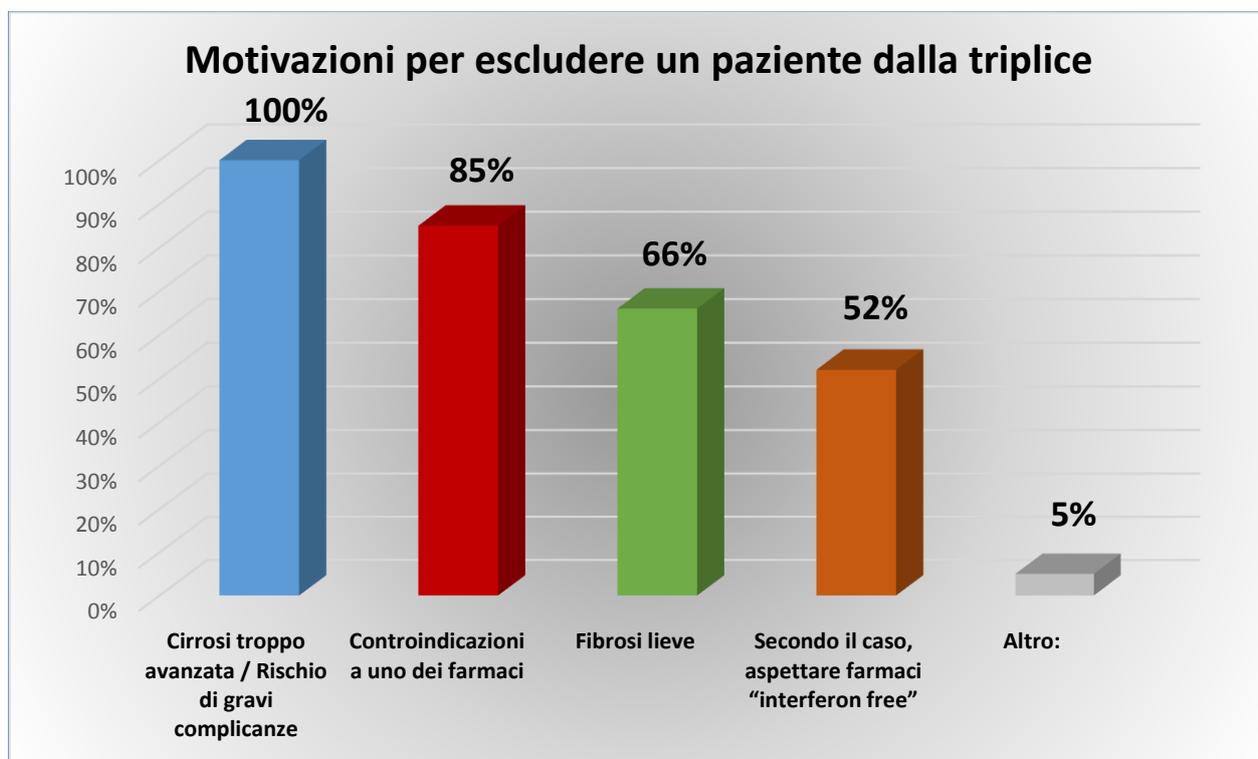


Fig. 48 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

### Fattori clinici

La principale causa di natura clinica di esclusione di un paziente dalla triplice terapia è lo stato troppo avanzato della cirrosi, con conseguente rischio di gravi complicanze per il paziente e potenziale rischio di decesso.

Seguono, per l'85% dei Centri, motivazioni legate a controindicazioni a uno dei farmaci, e per il 66% dei Centri lo stadio di fibrosi lieve.

Ancora, il 52% dei responsabili dei Centri interpellati ha anche dichiarato che - secondo il caso - ritiene opportuno aspettare farmaci "interferon free".

Residuali le ulteriori motivazioni che portano all'esclusione del paziente dalla triplice terapia, quali mancato consenso, arruolamento in sperimentazioni, scarsa *compliance* del paziente.

Quali sono le motivazioni per escludere un paziente dalla triplice terapia?	%
<i>Risposta multipla</i>	
Cirrosi troppo avanzata / Rischio di gravi complicanze o decesso del paziente	100%
Fibrosi lieve	66%
Controindicazioni a uno dei farmaci	85%
Secondo il caso, ritengo opportuno aspettare farmaci "interferon free"	52%
Altro: Mancato consenso, Arruolamento in sperimentazioni, Scarsa <i>compliance</i>	5%

### Fattori extra clinici

Si è cercato di indagare anche su fattori non strettamente clinici che possano incidere ai fini di una eventuale esclusione dal trattamento con triplice terapia. Tali fattori extra – clinici non si rilevano molto frequenti; infatti, per il 14% dei Centri la motivazione risiede nella mancanza di personale; per il 12% dei casi la motivazione è legata alla distanza del paziente dal Centro; solo l'8% dei Centri dichiara motivazioni legate a budget finanziari troppo ristretti.

Quest'ultimo dato, sia per la situazione economica contingente che impatta su tutti i Servizi, sia per diverse segnalazioni informali raccolte da professionisti al di fuori della presente indagine - che lamentavano restrizioni di budget - appare per lo meno sottostimato.

Non risultano altri motivi di natura extra clinici, oltre a quelli sopra citati.

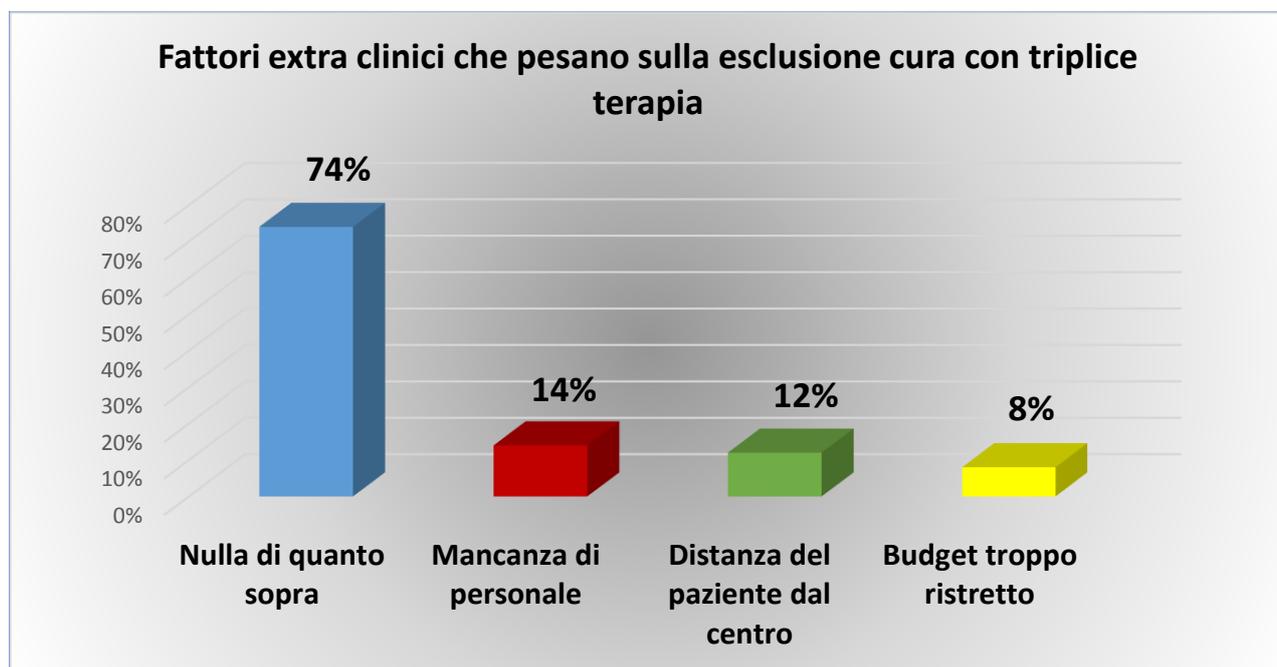


Fig. 49 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

In una eventuale esclusione, oltre alla valutazione clinica, quali di questi fattori pesa di più:	%
<i>Risposta multipla</i>	
Budget troppo ristretto imposto dalla direzione ospedaliera	8%
Mancanza di personale	14%
Distanza del paziente dal centro	12%
Nulla di quanto sopra	74%
Altro (specificare)	0%

**TEMPI DI ATTESA, MOTIVAZIONI E PRIORITÀ AL TRATTAMENTO**

**Presenza lista di attesa per il trattamento in triplice terapia**

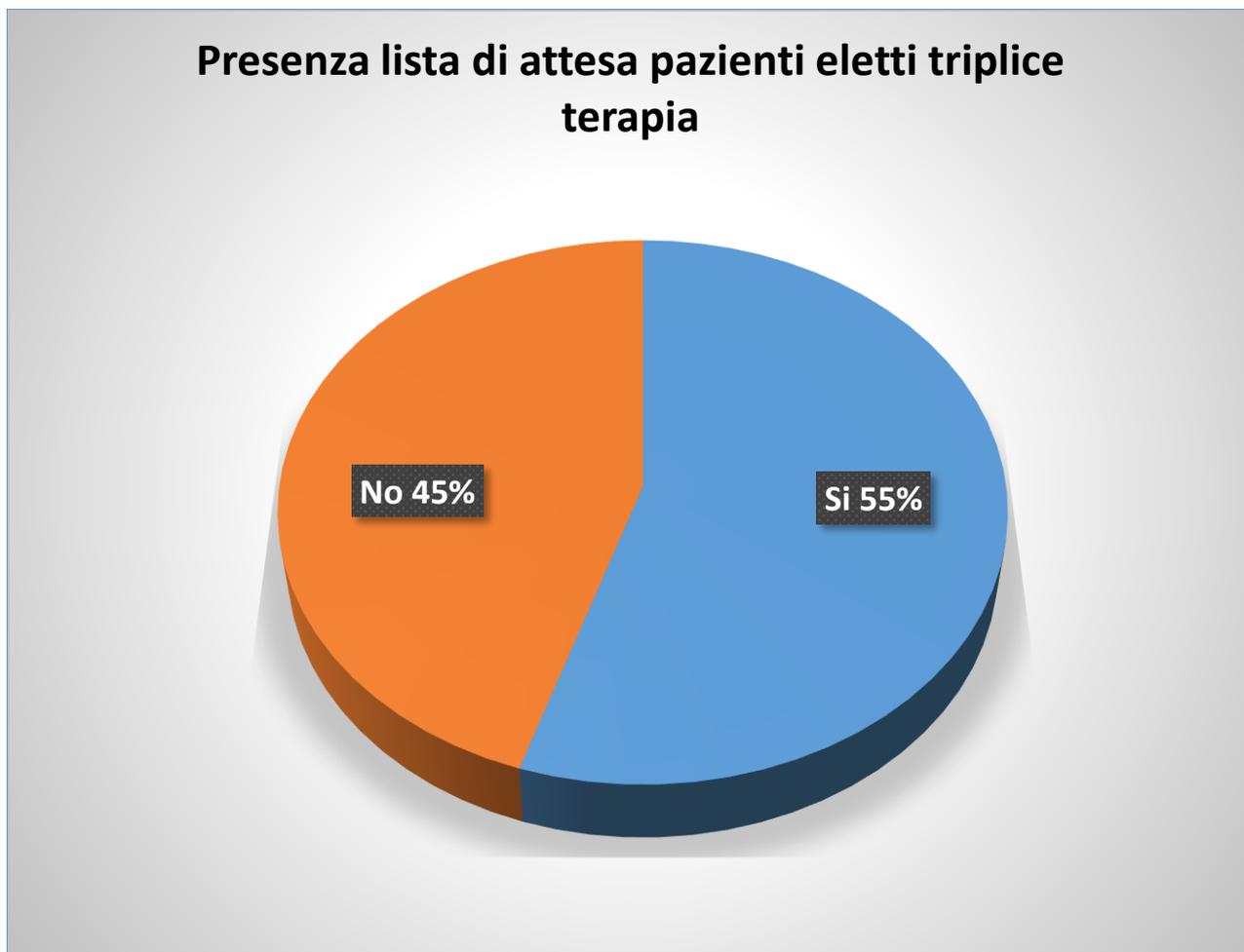


Fig. 50 - Fonte: Cittadinanzattiva – Epac, Dicembre 2013

E' presente una lista di attesa di pazienti eletti al trattamento con Triplice terapia?	%
SI	55%
NO	45%
	<b>100%</b>

Potrebbe sembrare riduttivo il fatto che solo il 55% dei Centri dichiarati di avere una lista di attesa per curare pazienti con triplice terapia. D'altra parte, in una domanda precedente solo due Centri avevano dichiarato di avere zero pazienti in lista di attesa. In realtà non esiste da nessuna parte una definizione formale di lista di attesa, e sicuramente la risposta a questa domanda è altamente soggettiva, considerato che diversi Centri non considerano lista di attesa lo scaglionamento programmato dei pazienti, in vigore pressoché in tutti i Centri.

## Principali motivi legati all'attesa

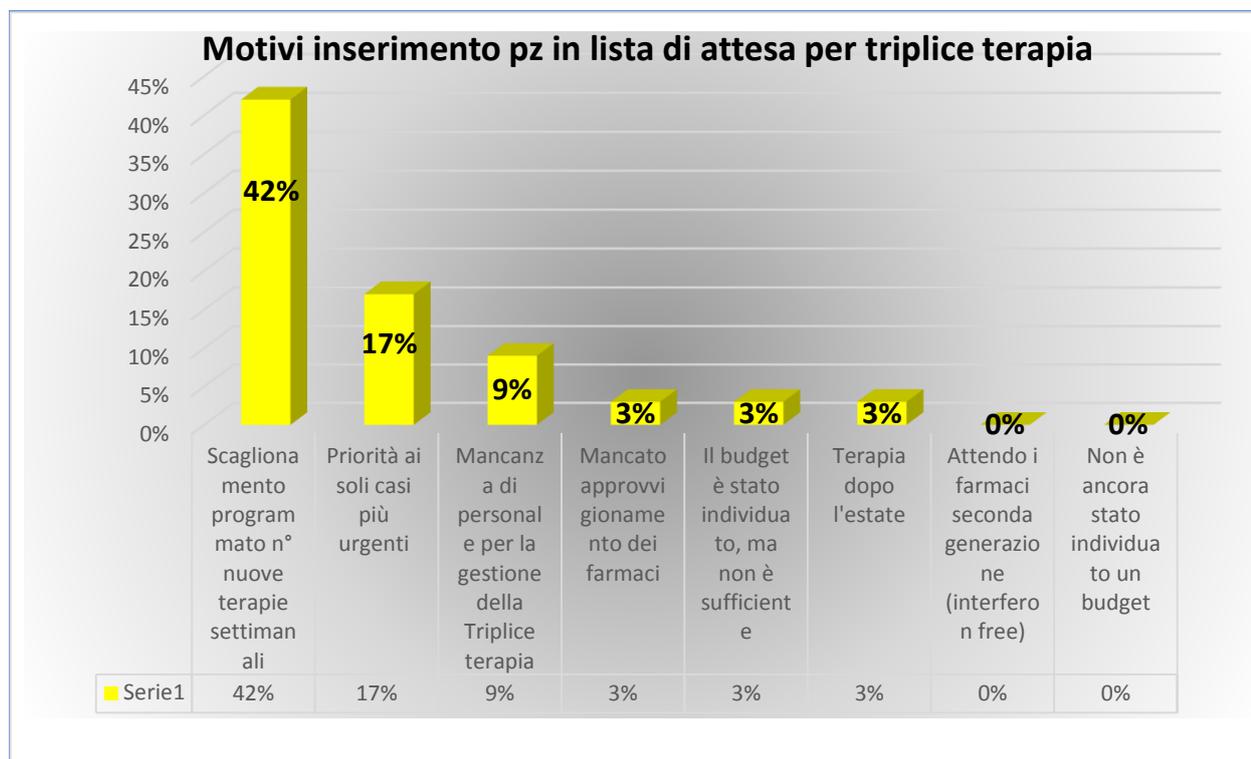


Fig. 51 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

Se SI, indicare i principali motivi:	%
<i>Risposta multipla</i>	
- Mancato approvvigionamento dei farmaci	3%
- Non è stato ancora individuato uno specifico budget	0%
- Il budget è stato individuato, ma non è sufficiente	3%
- Mancanza di personale per la gestione della Triplice terapia	9%
- Scaglionamento programmato n° nuove terapie settimanali	42%
- Priorità ai soli casi più urgenti	17%
- Terapia dopo l'estate	3%
- Attendo i farmaci seconda generazione (interferon free)	nd

Tra le motivazioni addotte dai Centri per giustificare le attese dei pazienti, figura principalmente lo scaglionamento settimanale programmato di nuove terapie (42% dei Centri), e la priorità accordata ai casi ritenuti più urgenti (17% dei Centri).

Un terzo fattore che rallenta l'accesso dei pazienti alla triplice terapia è la mancanza di dotazione adeguata di personale, come confermato dal 9% dei Centri, e come riscontrato dai dati relativi alla dotazione del personale precedentemente esposti.

Si ricorderà che, al riguardo, nell'80% dei Centri, la dotazione del personale non è stata rivalutata benché al Centro siano stati attribuiti nuovi compiti nella cura dell'epatite C legati alla ben più complessa gestione della triplice terapia.

## Criteri di priorità nell'accesso al trattamento

**Priorità ai soli casi più urgenti? Se SI indicare quali.**

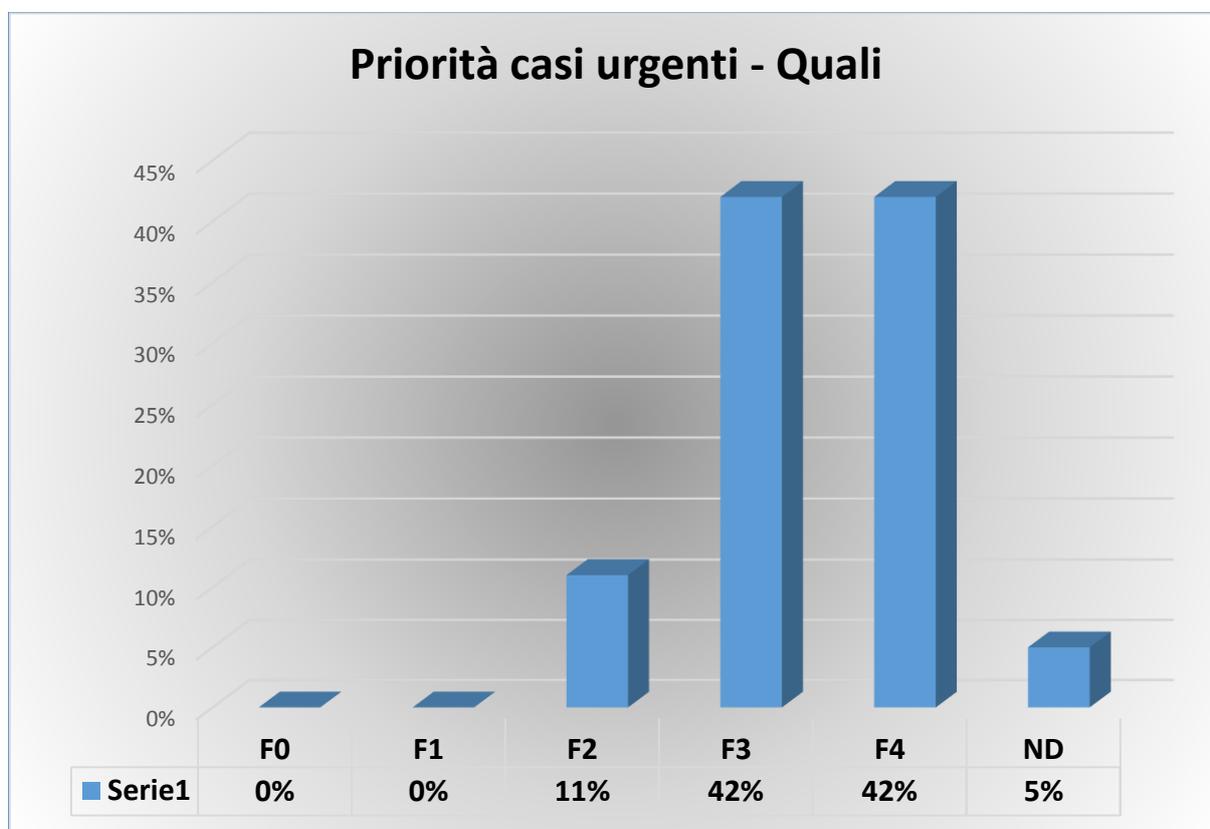


Fig. 52 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

<i>Se SI indicare quali: Fibrosi</i>	N	%
<b>F0</b>	0	0%
<b>F1</b>	0	0%
<b>F2</b>	2	11%
<b>F3</b>	8	42%
<b>F4</b>	8	42%

Dalle risposte ricevute dai Centri si evince che la priorità di accesso al trattamento in triplice terapia è riservato a pazienti con grado di fibrosi F4 e F3: per l' 84% dei Centri sono ritenuti casi urgenti, meritevoli pertanto di priorità.

## Tempi intercorsi tra la prescrizione e l'effettiva disponibilità dei farmaci

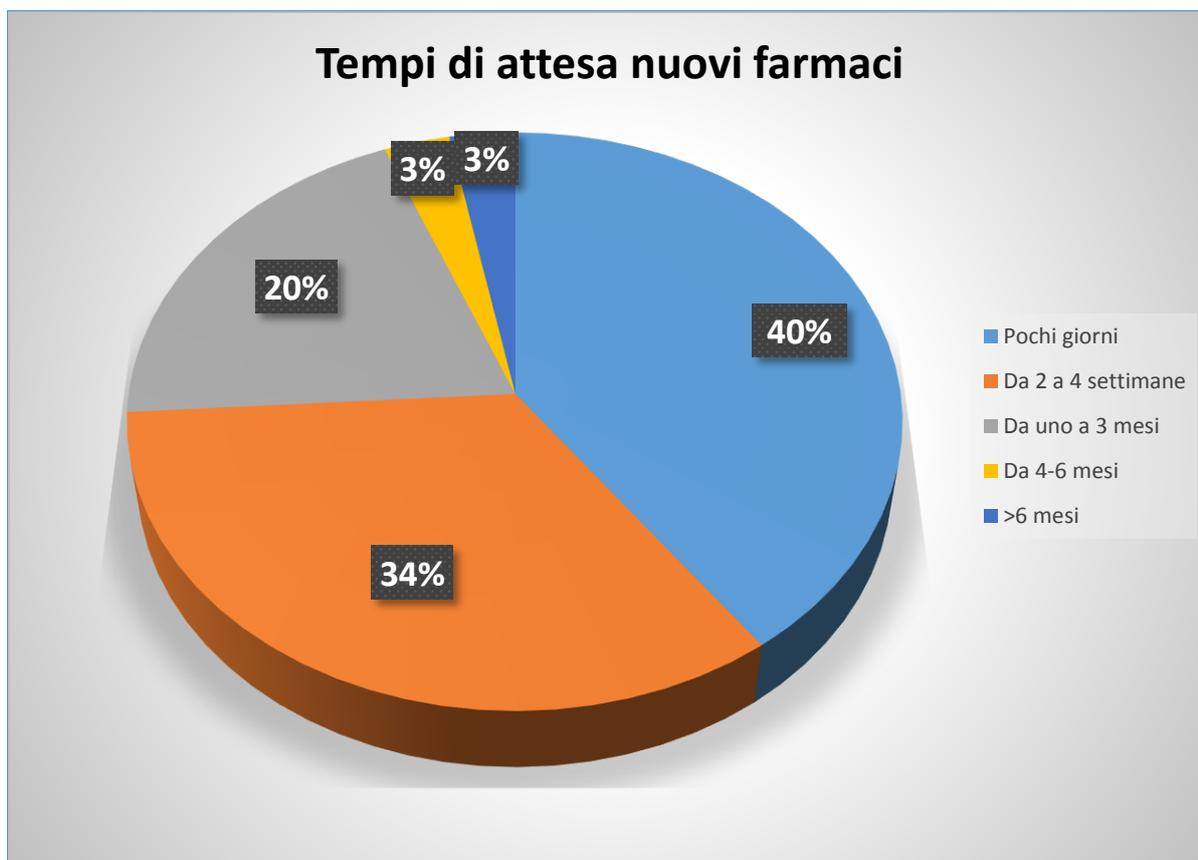


Fig. 53 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

Indicare il tempo trascorso tra l'autorizzazione alla prescrizione del Centro della triplice terapia e la disponibilità effettiva dei farmaci	%
Pochi giorni	40%
Da 2 a 4 settimane	34%
Da uno a 3 mesi	20%
Da 4-6 mesi	3%
>6 mesi	3%
	<b>100%</b>

Ai Centri è stato chiesto di quantificare il tempo intercorso tra quando hanno ricevuto l'autorizzazione a poter prescrivere la triplice terapia, e la disponibilità effettiva dei relativi farmaci. Al riguardo, il 74% dei Centri dichiara di aver aspettato non più di un mese. Il che spiega, come il mancato approvvigionamento dei farmaci sia stato considerato un fattore poco rilevante ai fini dell'accesso dei pazienti alla Triplice: a considerarlo rilevante è stato infatti solo il 6% dei Centri (da 4 a 6 mesi e oltre di attesa).

## IN SINTESI

L'analisi dei dati ricavati dalle strutture sanitarie autorizzate alla prescrizione della triplice terapia ha evidenziato numerose criticità.

### Selezione dei pazienti

- Risulta chiaramente evidente che vi è stata una grande selezione dei pazienti da curare con i nuovi farmaci inibitori della proteasi poiché solo il 4,2% dei pazienti con genotipo 1 ha iniziato un trattamento antivirale con triplice terapia. Tuttora esistono numerosi pazienti in lista di attesa (35%)
- Risultano altresì numerosi pazienti in stand by (28% forse meno urgenti da curare) per ricevere il trattamento loro dovuto. Importante anche il numero di pazienti che si è rifiutato di sottoporsi alla triplice terapia, pari al 10%.
- Di fatto, dei pazienti ritenuti idonei per un trattamento antivirale solo il 27% ha iniziato la terapia. (cfr. Fig. 35).
- La selezione dei pazienti è avvenuta compatibilmente con le linee guida di riferimento nazionale emanate da AISF (quindi priorità ai pazienti con fibrosi F3 ed F4), solo la metà dei Centri intervistati (54%) include pazienti con fibrosi F2. (cfr. Fig. 47).
- Va sottolineato che il 66% dei Centri prende in considerazione la fibrosi lieve come elemento per escludere dal trattamento, e il 52% prende in considerazione l'arrivo di nuovi farmaci senza interferone sempre ai fini dell'esclusione. (cfr. Fig. 48).

### Scarsa capacity da parte dei Centri

- Come si può desumere dall'analisi dei dati relativi ai pazienti, appare evidente una carenza strutturale e di *capacity* da parte dei Centri autorizzati alla prescrizione dei nuovi farmaci inibitori della proteasi, deficit che incide profondamente sulla possibilità di accesso immediato alla terapia. Non essendoci stata una rivalutazione del personale in forza alle strutture autorizzate, questo obbliga gli stessi Centri autorizzati a contingentare l'accesso al trattamento, al fine di garantire la sicurezza necessaria su cure efficaci ma ad alto tasso di complicità.

### Ritardi e poca chiarezza su PDTA e percorsi "Hub & Spoke"

- Un elemento che incide negativamente è senza dubbio la confusione che si è generata sui PDTA (laddove ne esiste uno) ed in particolare sulla esistenza o meno di percorsi "Hub & Spoke", che solo in pochissime Regioni è stato finalizzato.
- Infatti, nella gestione dei pazienti, ben il 67% dei Centri si rifà ad accordi solo verbali con unità Spoke, e questa assenza di regole precise e circostanziate contribuisce in maniera concreta al mantenimento di "serbatoi" di pazienti da curare che restano di fatto nelle unità Spoke. Non è un caso che i pazienti che provengono da unità Spoke sono solo il 7% di coloro idonei alla terapia, e il 46% dei Centri autorizzati non ha ricevuto nessun pazienti da unità Spoke.

## **CAPITOLO 3**

### **NORMATIVA DI RIFERIMENTO A LIVELLO REGIONALE E ANALISI COMPARATIVA DEI PDTA**

#### **ANALISI DI ATTI E DOCUMENTI UFFICIALI PRODOTTI DALLE REGIONI**

#### **Le fonti delle informazioni**

Nel presente capitolo sono riportate le principali evidenze desunte dagli atti ufficiali che le Regioni hanno prodotto a partire dalla Determina AIFA n°714 del 26 novembre del 2012 per regolamentare nei rispettivi territori l'erogazione della triplice terapia con inibitori della proteasi DAA<sup>6</sup>.

Al pari degli strumenti di indagine costruiti ad hoc per pazienti e Centri, è stato costruito un questionario anche per intervistare Assessorati e/o Servizi Farmaceutici regionali sul tema in oggetto.

Tramite i rappresentanti regionali di Cittadinanzattiva, i questionari sono stati inviati a tutte le Regioni e alle Province Autonome di Trento e Bolzano. Il grado di risposta, purtroppo, è stato molto basso sia per numero di questionari compilati (completi, se ne contano solo 3, per merito di Umbria, Valle d'Aosta, Provincia Autonoma di Trento) e per tipologia di informazioni forniteci. Alcune Regioni (Abruzzo, Friuli Venezia Giulia, Emilia Romagna), pur non rispondendo al questionario, si sono comunque rese disponibili per l'indagine, fornendo la documentazione necessaria, della quale il presente capitolo ne illustra gli aspetti salienti.

Le restanti Regioni – senza alcuna motivazione - non hanno dato seguito all'invito a partecipare all'indagine. Tuttavia, i documenti da loro prodotti e le Delibere Regionali sono in molti casi pubbliche e disponibili sui siti web istituzionali, ad eccezione di Campania, Piemonte, Provincia Autonoma di Bolzano e, in parte, Lombardia.

La documentazione consultata è quindi direttamente disponibile sui siti internet delle Regioni piuttosto che su altri siti (in primis, proprio quello di EpaC che aveva nel tempo provveduto – nei limiti del possibile – a fornire ad i propri visitatori-web una raccolta al riguardo). Ulteriore documentazione ci è pervenuta, come detto, dagli uffici regionali a corredo delle interviste rivolte ai referenti delle istituzioni regionali.

---

<sup>6</sup> DAA = Antivirali ad Azione Diretta.

Nel loro insieme, sono stati analizzati in maniera sinottica i documenti riportati nella tabella che segue:

DOCUMENTAZIONE PRESA IN ESAME					
Regioni	Atti e disposizioni regionali	Formale inserimento o in PTR	Individuazione Centri	Tipologia di documento: Linee indirizzo o PDTA	Data emanazione Linee indirizzo o PDTA
Abruzzo	1) Determinazione DG8/3 del 11-01-2013: "Aggiornamento Prontuario Terapeutico Regionale. 2) Decreto Commissario ad Acta n. 40/2013 del 29-05-2013: "Linee di indirizzo per la prescrizione della triplice terapia per il trattamento dell'epatite C.	11/01/2013	06/03/2013	Linee di indirizzo	29/05/2013
Basilicata	DGR 10-04-2013 n 399			PDTA	10/04/2013
Calabria	Decreto dei Dirigenti della Regione Calabria DDG 4121 del 18-03-2013 - Integrato con DECRETO n. 6873 del 7 maggio 2013 "Integrazione e Modifica DDG n. 4121/2013" Centri per la Prescrizione dei Farmaci Antivirali per l'epatite C «Inibitori della Proteasi».		18/03/2013		
Campania	Documento 092079 del 12/12/2012 "Centri autorizzati alla prescrizione di farmaci antivirali per l'epatite C: Victrelis (boceprevir) e Incivo (telaprevir)"		12/12/2012		
Emilia Romagna	Linee guida terapeutiche della Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali. N. 6. Maggio 2013 "Trattamento della epatite cronica C nell'adulto" con particolare riferimento alle indicazioni di Boceprevir e Telaprevir.			PDTA	24/05/2013
Friuli Venezia Giulia	Linee di indirizzo per la gestione della triplice terapia nel trattamento dell'epatite cronica HCV			Linee di indirizzo	25/10/2013
Lazio	1) Decreto 000388 del 07/08/2013 del Commissario ad Acta Zingaretti: Razionalizzazione dell'uso dei nuovi farmaci per la triplice terapia nella cura dell'epatite cronica attiva (HCV) 2) AIFA 06/03/2013 Lista dei Centri autorizzati dai rispettivi Assessorati alla Sanità delle Regioni e delle Province autonome alla prescrizione dei farmaci per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C.			PDTA	
Liguria	1) Liguria Delibera Giunta Regionale 46. del 25-01-2013. Prima individuazione centri per la prescrizione di farmaci antivirali per epatite C dei medicinali "Incivo" (telaprevir) e "Victrelis" (boceprevir). 2) Documento della Agenzia Regionale Sanitaria ARS Liguria "Nuovi Farmaci ad alto costo per il trattamento dell'epatite C del 13-12-2012		25/01/2013 - 13/12/2012		
Lombardia	Centri per la prescrizione ed erogazione dei nuovi farmaci per il trattamento dell'HCV "Victrelis" (boceprevir) e "Incivo" (telaprevir). (Ndr: individuazione clinici di riferimento, conferma centri, raccomandazioni trattamento, schede di monitoraggio AIFA) Lombardia Circolare 18/01/2013		18/01/2013		
Marche	Delibera Giunta Regionale 550 del 17/04/2013		17/04/2013	PDTA	17/04/2013
Molise	Verbale Direzione Generale per la Salute Commissione Terapeutica Regionale 13/02/2013 Determina Direzione Generale Salute 125 del 28/05/2013 Inserimento in PTR	13/02/2013 - 28/05/2013			

Piemonte			Aprile 2013		
Puglia	1) Atto dirigenziale Politiche del Farmaco n 41 del 01/02/2013: Riconoscimento dei Centri individuati per la Gestione del paziente con epatite C Cronica Genotipo 1 in trattamento con triplice terapia. 2) Determinazione del Dirigente Servizio programmazione Assistenza Territoriale e Prevenzione 30/09/2013		01/02/2013 - 30/09/2013		
Sardegna	Determinazione Direzione Generale Sanità 230 del 21/03/2013: "Centri regionali autorizzati alla prescrizione di farmaci antivirali per l'epatite C: boceprevir (VICTRELIS) e telaprevir (INCIVO).		21/03/2013		
Sicilia	1) Determinazione Dipartimento per la pianificazione strategica n: 0713/13: "Rete Regionale per la Gestione delle Epatiti da Virus C" - Organizzazione e gestione della prescrizione ed erogazione dei farmaci inibitori delle proteasi di HCV Boceprevir e Telaprevir) per il trattamento dell'epatite cronica e della cirrosi da HCV"		11/04/2013	<b>PDTA</b>	11/04/2013
Toscana	Delibera Giunta Regionale 33 del 21/01/2013: "Individuazione Centri autorizzati alla prescrizione di farmaci antivirali per l'epatite C (HCV)".		21/01/2013		
Trentino A.A. PA Bolzano					
Trentino A.A. PA Trento			Aprile 2013 come da QS		
Umbria	1) Determinazione Dirigenziale per l'aggiornamento dell'Elenco Terapeutico Ospedaliero Regionale. 2) Procedure Operative per la gestione della nuova terapia dell'Epatite cronica C (DAA).	16-01-2013 14-01-2013		<b>Procedure Operative</b>	11/02/2013
Valle D'Aosta	Deliberazione del Direttore Generale 903 del 22/07/2013				
Veneto	Decreto Giunta Regionale: 261 del 27/12/2012: "Linee guida per la prescrizione della triplice terapia per l'epatite C e l'individuazione dei Centri Regionali autorizzati alla prescrizione dei farmaci Boceprevir e Telaprevir"			<b>Linee di indirizzo</b>	27/12/2012

## Tipologia degli atti e loro tempistica

Il primo dato che emerge è proprio legato alla presenza, accessibilità e trasparenza di tali atti formali, molto variabile da Regione a Regione, con Campania e Piemonte che si distinguono in negativo per la irreperibilità di tale documentazione.

Dalla documentazione citata, emerge quanto segue:

- Data relativa all'inserimento formale dei farmaci utilizzati nella triplice terapia all'interno dei Prontuari Terapeutici Regionali, ove presenti. EpaC e Cittadinanzattiva hanno spesso insistito e sollecitato che questa procedura fosse eseguita nel minor tempo possibile. Ad esempio, nel mese di marzo 2013, hanno formalmente sollecitato la Regione Emilia Romagna a provvedervi, a dimostrazione di come questo importante step nel formale iter abbia costituito una prima criticità nell'accesso alla cura.
- Data relativa alla formale individuazione dei Centri prescrittori. Come si ricorderà, in data 4 dicembre 2012, l'AIFA sollecitava gli Assessorati Regionali ad individuare tali Centri nel più breve tempo possibile "al fine di evitare pericolo di ritardi nell'avvio delle prescrizioni". Ebbene, dalla Regione più solerte alla più ritardataria sono intercorsi anche diversi mesi; basti pensare che ancora al 6 marzo del 2013, nell'elenco dei Centri pubblicato dall'AIFA mancavano all'appello i Centri di Calabria, Marche, Sardegna e Sicilia. Questo iter, che avrebbe dovuto essere rapido, ha costituito una seconda criticità nell'accesso effettivo dei pazienti alla triplice terapia, al punto che Cittadinanzattiva e EpaC si sono mobilitate con i referenti istituzionali al fine di veder adempiuto quanto prima questo necessario passaggio formale.
- Data relativa alla pubblicazione di documenti formali quali Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) e Linee guida/di indirizzo volti ad organizzare i servizi e a gestire la cura a livello territoriale. In particolare, la presenza di tali documenti è stata riscontrata in 9 Regioni: Abruzzo, Basilicata, Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia, Lazio, Marche, Sicilia, Umbria, Veneto.

Il grafico che segue, ripercorre questi passaggi, avendo cura di evidenziare il tempo trascorso, praticamente due anni, da quando l'Agenzia Europea del Farmaco ha dato il via libera in Europa alla commercializzazione di questi nuovi farmaci, a quando questi sono stati effettivamente inseriti in tutti i prontuari farmaceutici regionali in Italia, con l'Emilia Romagna che lo ha fatto solo a fine maggio 2013, ultima Regione italiana ad inserirli.

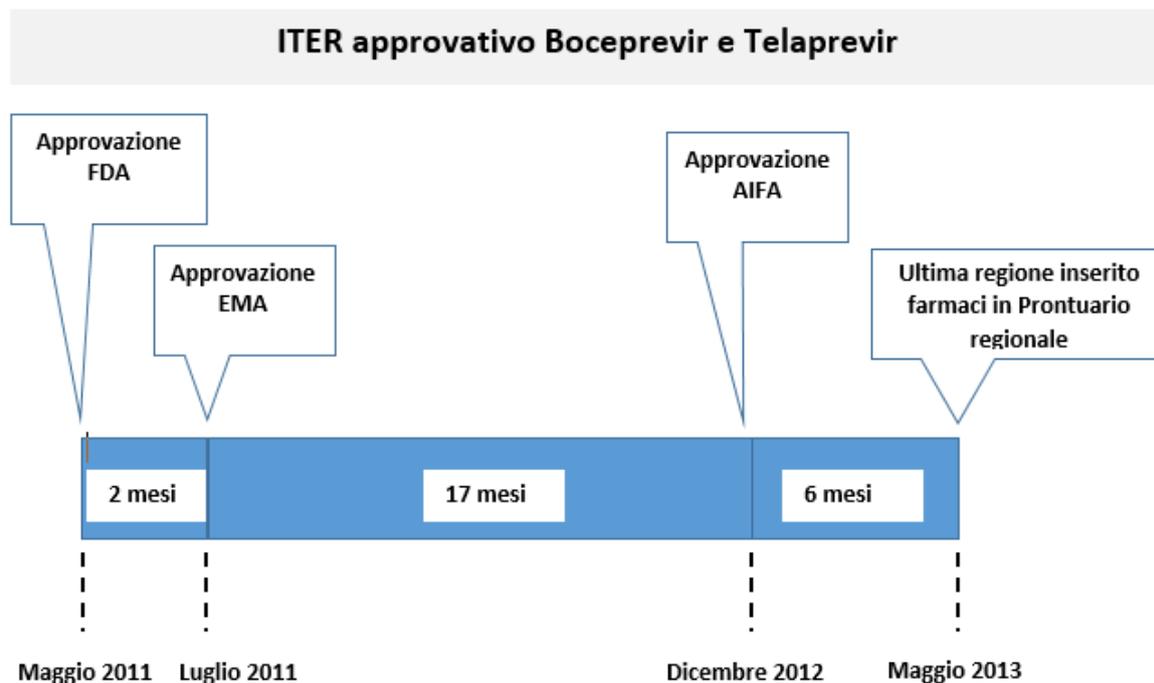


Fig. 60 - Fonte: Cittadinanzattiva – EpaC, Dicembre 2013

**Sono dunque trascorsi due anni dall'approvazione EMA all'ultima Regione che ha inserito i nuovi farmaci nel prontuario regionale.**

## Partecipazione civica nel processo decisionale

Nella produzione dei documenti sopra citati, le Regioni hanno conferito incarico a Gruppi di lavoro per lo più costituiti ad hoc <sup>7</sup> con il mandato proprio di: a) definire i requisiti minimi per l'individuazione dei Centri per la gestione dei pazienti con epatite C genotipo 1 da trattare in triplice terapia con inibitori della proteasi; b) elaborare linee di indirizzo per la prescrizione della triplice terapia.

Sicuramente apprezzabile la ratio di questo incarico, che è stata quella di contribuire all'indirizzo della prescrizione della triplice terapia nelle specifiche tipologie di pazienti incontrate nella pratica clinica, favorendo così un percorso diagnostico-terapeutico il più possibile uniforme a livello regionale.

Affatto soddisfacente, dal nostro punto di vista, la constatazione che tali Gruppi - costituiti sì dalle principali rappresentanze degli operatori sanitari con specifiche esperienze professionali in gastroenterologia e infettivologia dei SSR – non fossero integrati da rappresentanti di associazioni di pazienti e di chi ne tutela i loro diritti (fatta eccezione per la Lombardia che ha inserito rappresentanti dell'Associazione EpaC onlus nel gruppo interdisciplinare).

Tale mancanza "a monte" del processo decisionale si è ripetuta anche "a valle" visto che non si ha traccia di condivisione con le rappresentanze dei pazienti degli output dei Gruppi. Addirittura, come si legge nel Decreto 388 del 7.8.2013 della Regione Lazio "il presente atto, per la sua natura, non è soggetto alla procedura di concertazione con le parti sociali". Più chiari di così!

<sup>7</sup> Nel caso del Molise si è trattato invece della Commissione Terapeutica Regionale.



Decisamente poche le disposizioni che promuovono attività di confronto, di *learning by doing*, nonché iniziative divulgative e di comunicazione; e in generale il coinvolgimento e la partecipazione civica spiccano per la loro assenza. Infatti:

- In Friuli Venezia Giulia, Marche e Veneto, si prevedono incontri periodici Hub & Spoke per la discussione dei casi clinici più problematici.
- Nel Lazio, nel citato Decreto si legge di "favorire la diffusione e applicazione del protocollo tra tutti gli operatori sanitari e la sua implementazione nei Servizi Sanitari Regionali, anche attraverso programmi di formazione specifica".

Insomma, di empowerment dei pazienti neanche l'ombra! Fa eccezione la Basilicata in quanto in Regione è prevista dagli atti ufficiali una attività divulgativa e di confronto tra specialisti e MMG, anche in merito al trattamento dei pazienti e dei familiari e "prevedendo la varietà dei possibili utenti".

Rare anche le attività volte ad informare la cittadinanza:

- Sempre in Basilicata, è prevista la produzione di opuscoli/pieghevoli, etc. rivolti ai cittadini.
- In Emilia si raccomanda che "tutti i Centri prescrittori i farmaci per l'epatite C debbano dotarsi di materiali informativi per i pazienti, da utilizzare per la condivisione tra medico e paziente nelle scelte terapeutiche riguardo a benefici attesi e ai rischi legati alla assunzione di questi farmaci".

Perché non prevedere nella produzione di tali materiali rivolti ai cittadini la collaborazione delle associazioni civiche e dei pazienti che stanno a stretto contatto con i diretti interessati a questi temi?

In buona sostanza, il punto di vista civico negli atti delle Regioni risulta essere il grande escluso. Infatti, nei documenti analizzati le esigenze del paziente sono contemplate in modo esplicito solo in sporadici passaggi:

- Sicilia: "I centri Spoke devono illustrare ai pazienti le opzioni terapeutiche, le loro indicazioni, il beneficio atteso e eventuali effetti collaterali".
- Liguria: nella premessa del documento della Giunta Regionale n. 46 del 25/01/2013 si fa riferimento al fatto che "le associazioni dei malati e i pazienti ripongono comprensibili e giustificate aspettative" in merito alla triplice terapia. Sottolineatura riproposta anche nel documento ARS Liguria del dicembre 2012: "necessità di rendere prontamente disponibili i trattamenti, a fronte di crescente sensibilizzazione dell'opinione pubblica, delle associazioni dei malati".
- Lazio: "I centri epatologici che allo stato attuale non presentano i requisiti per la prescrizione/gestione di DAA avranno cura di indicare ai pazienti nei quali è indicato il trattamento con triplice terapia il centro prescrittore di riferimento, tenendo conto anche delle esigenze del paziente".
- Abruzzo: "Il Centro Prescrittore provvede all'educazione e al monitoraggio continuo del paziente".
- In Basilicata si prevede la costituzione in ogni Azienda di un gruppo multidisciplinare. Perché non coinvolgere anche le associazioni civiche e di pazienti?



## Scelta delle caratteristiche per l'analisi comparativa dei PDTA

A seguire, la comparazione dei PDTA Regionali enucleati per: soggetto erogatore del servizio (“chi cura”), pazienti (“chi deve essere curato”), gestione della cura (“come curare”), impatto economico della triplice terapia. In particolare, tali criteri si fondano sulle Linee di indirizzo per l'uso della triplice terapia nei pazienti con genotipo 1 emanate dall'Associazione Italia Studio Fegato (AISF) ed aggiornate nell'aprile 2013. Un documento a nostro avviso molto ben ponderato posto alla base dell'analisi delle caratteristiche della presente analisi.

I PDTA rappresentano la contestualizzazione di Linee Guida relative alla gestione di una patologia o problematica clinica.

Per non divagare nella concettualità di come e perché viene costruito un PDTA, ci siamo concentrati sulla concretezza dei contenuti e definito – dal nostro punto di vista - le caratteristiche minime indispensabili per considerare idoneo un PDTA rispetto alle novità terapeutiche prese in esame<sup>8</sup>.

Pertanto si sono presi in considerazione i seguenti requisiti:

- Riferimenti a linee guida esistenti per la cura dei pazienti con epatite C.
- Chi può curare e caratteristiche della rete organizzativa dei centri curanti.
- Chi deve essere curato e algoritmi curativi con i nuovi farmaci.
- Come curare.
- Valutazione dell'impatto economico.
- Ulteriori considerazione di interesse per clinici e pazienti.

Come detto, abbiamo notizie di Regioni che hanno creato gruppi di lavoro per elaborare un PDTA, ma in alcuni casi tali lavori non sono mai sfociati in una pubblicazione ufficiale e fruibile per cittadini e operatori sanitari, come invece un PDTA dovrebbe essere. Pertanto sono stati esclusi dall'analisi tutti i PDTA in fase di elaborazione, oppure elaborati ma non resi pubblici, o incompleti.

---

<sup>8</sup> Il lavoro di analisi è stato effettuato anche su materiale già esistente, e nello specifico documentazione prodotta dal Prof. Massimo Puoti e MA provider srl che ringraziamo sentitamente.



La tabella che segue riporta i PDTA selezionati per l'analisi comparativa:

Regione	Normativa
Abruzzo	Allegato a Decreto N. 40 del 29/05/2013
Basilicata	Delibera n.399 del 10/04/2013
Emilia Romagna	Linee Guida 06/05/2013
Marche	Del. Reg. n.550 del 17 aprile 2013
FVG	Linee di indirizzo Ottobre 2013
Lazio	D.Reg. n.U0038 del 07/08/2013
Sicilia	D.A. Regione Sicilia n.0713/13
Umbria	Delibera n.97 del 11/02/2013
Veneto	Decreto n.261 del 27/12/2012

Meno della metà delle Regioni, riconoscendo l'innovatività dei nuovi trattamenti, si sono impegnate fattivamente per realizzare e rendere pubblico un percorso diagnostico terapeutico assistenziale ad hoc. Tuttavia le esperienze regionali, in assenza di una cornice nazionale, hanno dato luogo ad approcci estremamente diversificati. Pertanto è necessario, quanto prima, lavorare ad un PDTA di riferimento di carattere nazionale.

## CHI CURA

### Criteri di selezione per l'accreditamento dei Centri prescrittori

Le Regioni ed i Gruppi di lavoro, per redigere il documento di riferimento per la selezione dei centri prescrittori idonei alla gestione dei pazienti in triplice terapia, si sono ispirati alle linee guida di indirizzo dell'AISF.

Con tale documento, AISF intendeva fissare dei criteri di massima di idoneità, basati sul buon senso, l'esperienza clinica e la particolare difficoltà di gestione delle triplici terapie.

In particolare, si fa esplicito riferimento alle linee di indirizzo AISF sia nei documenti ufficiali di diverse Regioni nelle quali è stato adottato il PDTA (Abruzzo, Basilicata, Marche, Sicilia, Umbria, Veneto), sia nelle seguenti Regioni nelle quali non è stato adottato il PDTA: Calabria, Liguria, Molise e Puglia.

A seguire, si segnala la presenza dei diversi criteri di accreditamento (disponibilità di strumentazioni per l'esecuzione di esami; disponibilità equipe medica; comprovata esperienza nella gestione terapia anti HCV) suggeriti dall'AISF, differenziando le 9 Regioni che si sono dotate di un PDTA, dalle altre.

#### **a. Disponibilità di strumentazioni per l'esecuzione di:**

- Biopsia e Fibroscan è un requisito presente in 9 Regioni che hanno adottato il PDTA, ma anche in Molise e Puglia.
- Esame HCVRNA con metodica ad elevata sensibilità ( $< 25$  IU/mL LLOQ +  $< 15$  LLOD): parametro presente in Abruzzo, Friuli, Marche, Veneto (oltre a Molise e Puglia).
- Disponibilità del risultato dell'esame HCVRNA entro 3 giorni lavorativi: è un requisito richiesto per i Centri di Basilicata, Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia, Marche, Sicilia, Umbria (oltre che per i Centri di Calabria, Molise, Puglia). In Abruzzo e Veneto, è ritenuto un requisito sufficiente poter avere il responso di questo esame entro 1 settimana, nel Lazio entro 4-6 giorni.

#### **b. Disponibilità equipe medica per garantire la tempestiva gestione degli effetti collaterali:**

- La possibilità di ricovero in Day hospital/reparto in caso di severi effetti collaterali è requisito presente in tutte e 9 le Regioni che hanno un PDTA, oltre che per i Centri in Calabria, Liguria, Molise, Puglia, Toscana.
- Anche la cooperazione e il coordinamento con specialisti di altra branca è garantito nelle Regioni che hanno un PDTA, oltre che per i Centri in Liguria, Molise, Puglia, Toscana.
- Valutazione specialistica degli esami entro le 24h da parte dell'equipe: è un parametro previsto in Emilia Romagna e Sicilia, oltre che in Molise e Puglia.
  - a. i Centri in Abruzzo devono assicurare "la reperibilità diretta o telefonica per le emergenze, in stretta collaborazione con il Medico di Medicina Generale". Si richiede in particolare la disponibilità dell'equipe medica a valutare problematiche cliniche presentatesi dal paziente e a prendere visione degli esami di laboratorio eseguiti in corso di terapia entro 24-48 ore.
  - b. Basilicata: disponibilità dell'equipe entro 24-48 ore.

- c. Si prevede la reperibilità h12 nel Lazio, nelle Marche (dalle 8.00 alle 20.00), in Umbria (minimo h12 in reperibilità telefonica) e in Friuli Venezia Giulia, dove si prevede la reperibilità h12 per urgenze e emergenze (anche telefonica, e-mail, medico più competenze infermieristiche).
- d. la reperibilità h24 per urgenze ed emergenze è prevista in Veneto.

**c. Comprovata esperienza nella gestione terapia anti HCV:**

- Gestione delle epatiti croniche virali, dimostrabile con una media di 15-20 pazienti/anno trattati in duplice terapia negli ultimi tre anni: viene considerato un parametro per i Centri di Abruzzo, Basilicata, oltre che in quelli della Calabria.
  - a. Si parla di 20 pazienti/anno in Veneto oltre che in Molise e Puglia.
  - b. Quattro Regioni hanno individuato un parametro più alto rispetto a quanto indicato dalla AISF: 25 pazienti/anno per i Centri del Lazio, 25-30 in Friuli Venezia Giulia, 30 pazienti/anno in Emilia Romagna e Marche.
  - c. Al contrario, in Sicilia non si è riscontrato alcuna quantificazione di questo parametro numerico.
- Avere partecipato a studi clinici o programmi di accesso allargato con nuovi farmaci antivirali anti HCV: unicamente nelle Linee di indirizzo stilate in Friuli Venezia Giulia si fa riferimento a “studi clinici”, mentre nei documenti della Basilicata si parla di “trial clinici”.

Criteri di selezione per l'accreditamento dei Centri prescrittori – comparazione PDTA									
Regione	Esecuzione Biopsia *	Esecuzione Fibroscan *	HCVRNA con metodo < 25	HCVRNA in 3 giorni	Equipe disponibile H 24	Coordinamento con altri specialisti	Ricovero Day hospital/reparto	Esperienza cura 15-20 pz./ anno con duplice terapia	Studi
Abruzzo	SI	SI	SI	SI entro 1 settim.	SI entro 24-48 ore	SI	SI	15-20	NO
Basilicata	SI	SI	NO	SI	SI entro 24-48 ore	SI	SI	15-20	NO
Emilia Romagna	SI	SI	NO	SI	SI entro 24 ore	SI entro 24 ore	SI	30	NO
Friuli Venezia Giulia	SI	SI	SI	SI	SI entro 12 ore	SI	SI	25-30	NO
Lazio	SI	SI	NO	4-6gg	SI 12 ore	SI	SI	25	NO
Marche	SI	SI	SI	SI	SI 12 ore	SI	SI	30	NO
Sicilia	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	non quantificati	NO
Umbria	SI**	SI**	NO	SI	SI 12 ore	SI	SI	NO	NO
Veneto	SI	SI	SI	SI entro 1 settim.	SI h 24	SI	SI	20	NO

\*L'esecuzione di Biopsia e/o Fibroscan sono comunque criteri utilizzati per la stadiazione della fibrosi in tutti i centri autorizzati

\*\* È implicito a quanto indicati nella Deliberazione Giunta Regionale n.97 del 11.2.2013

Comparazione dei Criteri di selezione per l'accreditamento dei Centri prescrittori Regioni nelle quali non è stato adottato il PDTA									
Regione	Esecuzione Biopsia *	Esecuzione Fibroscan *	HCV RNA con metodo < 25	HCV RNA in 3 giorni	Equipe disponibile H 24	Coordinamento con altri specialisti	Ricovero Day hospital/reparto	Esperienza cura 15-20 pz./ anno con duplice terapia	Studi
Calabria	/	/	/	SI	/	/	SI	15-20	/
Liguria	/	/	/	/	/	SI	SI	/	/
Molise	SI	SI	SI	SI	SI entro 24 ore	SI	SI	20	NO
Puglia	SI	SI	SI	SI	SI entro 24 ore	SI	SI	20	/
Toscana	/	/	/	/	/	si	si	/	/

### Ulteriori criteri di individuazione dei Centri autorizzati alla prescrizione

In aggiunta ai criteri di accreditamento suggeriti da AISF, o comunque nel tentativo di declinarli nella maniera più puntuale possibile, la Regione Abruzzo presenta una serie di ulteriori criteri a cui i Centri prescrittori debbono adeguarsi. Nello specifico:

- Ogni centro prescrittore pone l'indicazione alla triplice terapia quando appropriata e diventa responsabile della conduzione e del controllo del trattamento della medesima per il singolo paziente;
- provvede all'educazione ed al monitoraggio continuo del paziente;
- assicura la reperibilità diretta o telefonica per le emergenze, in stretta collaborazione con il Medico di Medicina Generale;
- assicura adeguata comunicazione ed informazione al Medico di Medicina Generale, specie per il problema della gestione delle interazioni farmacologiche dei DAA;
- garantisce la disponibilità e la collaborazione con un'equipe medica multi disciplinare specificatamente individuata;
- dispone di un reparto di riferimento per far fronte ad eventuali emergenze cliniche secondo il regime ritenuto necessario (trattamento ambulatoriale o ricovero diurno/ordinario);
- dovrà dotarsi di procedure interne scritte<sup>9</sup>, per assicurare la disponibilità e la collaborazione della equipe medica multidisciplinare specificatamente individuata;
- dispone di un laboratorio specializzato per il monitoraggio della viremia, e di un riferimento diretto con un laboratorio per l'invio dei campioni dei pazienti selezionati che necessitano dell'esecuzione del sequenziamento virale al basale e/o del monitoraggio della evoluzione delle sequenze virali nel caso di sospetto sviluppo di resistenze;
- si dota della possibilità di studiare il polimorfismo genico per il gene dell'IL28B;
- assicura la piena collaborazione in rete, per la gestione condivisa del percorso diagnostico-terapeutico, anche in considerazione della opportunità che siano periodicamente raccolti i dati relativi ai risultati ottenuti nei trattamenti man mano erogati nei vari snodi della Rete, con una costante verifica dell'efficienza di risposta virologica.

<sup>9</sup> Da notare come anche l' Umbria sottolinei come "ogni centro prescrittore dovrà dotarsi di procedure interne per assicurare la disponibilità e la collaborazione dell'equipe. È indispensabile che i centri laboratoristici designati all'esecuzione del test HCV RNA utilizzino metodologie di analisi standardizzate e aderenti alle linee guida scientifiche nazionali ed internazionali" .

Al contrario, altre Regioni, che evidentemente non a caso evitano qualunque esplicito riferimento alle linee di indirizzo AISF, hanno utilizzato criteri diversi e all'apparenza più sbrigativi per individuare i propri Centri prescrittori. Così, per esempio:

- La Regione Sardegna autorizza, in una prima fase, una Unità Operativa (U.O.) per ciascuna Azienda sanitaria con in carico almeno 100 pazienti. Per le Aziende con più di una U.O. è autorizzata quella a cui afferisce il maggior numero di pazienti.
- La Regione Toscana individua un Centro di riferimento per la prescrizione dei farmaci per ciascuna delle 3 Aree Vaste presenti in Regione.
- La Regione Campania fa riferimento a propri atti ufficiali del 2012 che già avevano individuato i Centri prescrittori.

Ulteriori criteri aggiuntivi possono essere considerati:

- presenza di cartella clinica elettronica: prevista nel Lazio, mentre nelle Marche si parla di un Data-Base condiviso;
- presenza di Unità dedicata all'Epatologia: riscontrata nel Lazio, mentre nelle Marche si riscontrano Unità Malattie infettive e Gastroenterologia;
- disponibilità del test IL28B: previsto in Abruzzo, Basilicata, Lazio, Marche, Sicilia e Veneto, oltre che in Molise e Puglia.

Criteri aggiuntivi di selezione per l'accreditamento dei Centri prescrittori – comparazione PDTA									
Criteri Aggiuntivi	Emilia	Lazio	Marche	Sicilia	Veneto	Umbria	Basilicata	Abruzzo	FVG
Unità dedicata all'epatologia	NO	SI	Mal Inf e Gastro	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Cartella clinica elettronica	NO	SI	Si Data-Base condiviso	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Disponibilità del test IL28B	NO	SI	Si	SI	SI	NO*	SI	SI	NO

*\*In realtà in Umbria tale test è effettuato dal laboratorio dell'A.O. di Perugia e non solo (cfr. Deliberazione Giunta Regionale n.97 del 11.2.2013), anche se in altra parte dello stesso documento si parla di "opzione facoltativa".*

## Dislocazione territoriale dei Centri

La tabella che segue illustra il numero dei Centri prescrittori e la loro relativa distribuzione geografica in relazione a numero di abitanti e superficie.

Facile notare quanto sia disomogenea la distribuzione dei centri/reparti per abitanti e Km<sup>2</sup>: si va da un rapporto di 65.000 abitanti per centro (in Val d'Aosta) ad un massimo di 509.000 abitanti per centro (nella provincia autonoma di Bolzano).

Regione	Centri DAA	Reparti DAA	Abitanti	centri/abitanti	reparti/abitanti	kmq/centri	KMQ
Abruzzo	8	9	1,300,000	162,000	144,000	1344	10753
Basilicata	5	6	580,000	116,000	96,000	1999	9994
Calabria	5	7	2,000,000	400,000	400,000	3015	15079
Campania	50	87	5,800,000	116,000	66,000	271	13595
Emilia Romagna	13	22	4,400,000	340,000	200,000	1727	22456
Friuli Venezia Giulia	3	3	1,200,000	400,000	400,000	2618	7854
Lazio	14	31	5,700,000	407,000	184,000	1229	17207
Liguria	6	13	1,600,000	266,000	123,000	416	5416
Lombardia	28	55	10,000,000	357,000	182,000	852	23859
Marche	6	7	1,500,000	250,000	214,000	1560	9365
Molise	1	1	320,000	320,000	320,000	4438	4438
Piemonte	15	16	4,500,000	300,000	281,000	1700	25402
Puglia	20	30	4,100,000	205,000	137,000	968	19365
Sardegna	8	9	1,700,000	212,000	190,000	3011	24090
Sicilia	11	16	5,000,000	450,000	312,000	2337	25711
Toscana	12	15	3,700,000	308,000	247,000	1916	22994
Trentino A.A. PA Bolzano	1	1	509,000	509,000	509,000	7398	7398
Trentino A.A. PA Trento	2	3	530,000	265,000	176,000	3104	6208
Umbria	5	7	900,000	180,000	128,000	1691	8456
Valle D'Aosta	2	2	130,000	65,000	65,000	1631	3263
Veneto	13	13	5,000,000	384,000	384,000	1414	18391
<b>Tot.</b>	<b>228</b>	<b>353</b>					

**MEDIA Nazionale**  
 Ospedali: media 1 su 263.000 abitanti  
 Reparti 1 su 170.000  
 Ospedali 1 su 1321 Kmq



## Durata accreditamento dei Centri prescrittori

- Friuli Venezia Giulia: "L'elenco dei centri Hub di riferimento è soggetto a **revisione periodica** e può subire variazioni sulla base di mutate esigenze, caratteristiche dei centri stessi, casistica trattata ovvero necessità particolari segnalate dalle Aziende sanitarie."
- Lazio: "L'accreditamento Regionale per la prescrizione di DAA sarà sottoposto a **conferma annuale**, tenendo conto del numero di pazienti trattati e dei risultati ottenuti".
- Marche: "a distanza di **6 - 12 mesi** dalla autorizzazione dei centri Hub, l'elenco potrà essere rivisto sulla base delle mutate esigenze, caratteristiche dei centri stessi e casistica trattata".
- Veneto: "decorsi **12 mesi** dalla data di pubblicazione del decreto, l'elenco dei centri potrà subire modificazioni in ragione dei risultati e dell'analisi dei registri AIFA o altre eventuali rilevazioni condotte dalla Regione, sulla base delle mutate esigenze, caratteristiche dei centri stessi e casistica trattata".

## Organizzazione territoriale dei servizi: modello di Rete "Hub & Spoke"

Teoricamente il Modello della Rete dovrebbe essere l'insieme di regole che governa il flusso di pazienti che va dai Centri non autorizzati ai Centri autorizzati. Il modello dovrebbe favorire la collaborazione tra Centri, descrivere dettagliatamente la definizione della rete Centro per Centro, come avviene il percorso del paziente dall'unità Spoke al Centro Hub, e fissare momenti di verifica sull'andamento delle attività. Peraltro, **a nostro avviso, un percorso completo dovrebbe includere anche i medici di Famiglia, quasi mai presi in considerazione.**

### *Regioni nelle quali è stato adottato il PDTA*

Nella documentazione presa in esame si evince che il modello "Hub & Spoke" sia stato adottato in Friuli, Marche, Sicilia, Veneto.

È abbastanza deludente constatare come solo 4 Regioni su 9 abbiano dedicato un minimo di descrizione per tale percorso (peraltro abbastanza simile tra loro), nei quali si illustra che l'unità Spoke seleziona il paziente eleggibile alla triplice terapia da inviare al Centro Hub, partecipa ad incontri periodici per discutere sull'andamento della terapia del paziente inviato, e in tre casi su quattro si assicura che il paziente venga seguito per il follow-up dall'unità Spoke in stretta collaborazione con il Centro Hub.

Dalle informazioni in nostro possesso, ci risulta che la Sicilia è la Regione più virtuosa avendo concretizzato al meglio le indicazioni contenute nel PDTA, capace pertanto di provvedere in tempo reale a fornire informazioni sui risultati ottenuti da tutta la Rete. Sempre in Sicilia si legge che i "Centri Spoke prenderanno i necessari accordi con i Centri Hub autorizzati alla prescrizione della terapia con modalità organizzative che avranno come elemento guida la centralità e l'interesse del paziente".

Tra le Regioni che hanno emanato il PDTA, si segnala poi il caso della Basilicata, che pur non facendo alcun esplicito riferimento al modello "Hub & Spoke", presenta comunque un modello di Rete a due livelli, con i Centri prescrittori che costituiscono il secondo livello, in maniera analoga ai Centri Hub.

### *Regioni nelle quali non è stato adottato il PDTA*

Tra le Regioni che non hanno adottato il PDTA si segnala l'esperienza della Lombardia, dove "le Strutture non individuate e che abbiano in cura pazienti affetti da HCV eleggibili prenderanno gli opportuni accordi con i Centri individuati per la prescrizione. Gli accordi tra le Strutture saranno opportunamente promossi dalle ASL e la modalità organizzativa adottata avrà come elemento guida la centralità e l'interesse del paziente". Ma in assenza di indicazioni chiare nella divisione di ruoli, compiti e responsabilità ben definiti, chi garantisce l'effettivo rispetto degli interessi dei pazienti? In positivo, esistono poi casi isolati di modelli Hub & Spoke al di fuori dei PDTA presi in esame, come ad esempio a Bergamo, ma sono dovuti perlopiù alla lungimiranza di singoli centri e medici specialisti.

Presenza modello operativo "Hub & Spoke" comparazione PDTA			
	Regione	Definizione della rete secondo modello Hub & Spoke	Note
1	Abruzzo	NO	
2	Basilicata	NO	
3	Emilia Romagna	NO	
4	Friuli Venezia Giulia	SI	Incontri periodi centri Hub & Spoke
5	Lazio	NO	
6	Marche	SI	Incontri periodi centri Hub & Spoke
7	Sicilia	SI	Unità Spoke verifica eleggibilità pazienti e prende accordi con Centro Hub
8	Umbria	NO	
9	Veneto	SI	Incontri periodi centri Hub & Spoke

Lo scenario sui modelli di collaborazione è, insomma, tutt'altro che positivo. La mancanza di indicazioni da parte delle Regioni su questo aspetto ha contribuito ad alimentare un fai-da-te che ha prodotto scarsi risultati come già era emerso dalle risposte ai questionari rivolti ai Centri prescrittori: si ricorda che nella maggior parte dei casi (67%) i Centri Hub interpellati dichiarano di avere solo accordi "verbali" con le unità Spoke, e che nel 46% dei casi non hanno ricevuto nessun paziente dalle stesse unità Spoke.

## CHI DEVE ESSERE CURATO

### Variabili per selezionare i candidati al trattamento

Le indicazioni fornite da AIFA per la rimborsabilità dei farmaci con principio attivo Boceprevir e Telaprevir non sono particolarmente restrittive, e rispecchiano indicazioni terapeutiche e risultati delle pubblicazioni cliniche reperibili al momento dell'emanazione delle raccomandazioni (dicembre 2012).

Va anche ricordato che la stessa Agenzia del farmaco, con Determina n. 804/ del 16 Settembre 2013, ha esteso la rimborsabilità dei farmaci Boceprevir e Telaprevir da usare in triplice terapia per i trapiantati di fegato con recidiva da epatite C genotipo 1.

Ciò detto, le variabili indicate dalle Linee guida AISF per il trattamento con triplice terapia si possono così riassumere:

- Stadio di Fibrosi
- Anamnesi terapeutica, inclusi trattamenti precedenti: *Naïve* | *Relapsers* | *Partial Responders* | *Null responders*
- Condizioni speciali: *Coinfezione HIV* | *Trapianto* | *Crioglobulinemica*

#### Caratteristiche e variabili per la selezione dei candidati al trattamento - Comparazione PDTA -

Regioni	Abruzzo	Basilicata	Emilia Romagna	Friuli Venezia Giulia	Lazio	Marche	Sicilia	Umbria	Veneto
Criteri AISF									
Stadio di Fibrosi	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Status precedente trattamento	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Infezione da HIV	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Trapiantati	NO	NO	NO	SI (648)	NO	NO	NO	NO	NO
Crioglobulinemia	SI	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO
Altri Criteri									
Disponibilità del test IL28B	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	NO
Fattori predittivi di risposta	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO
Fattori progressione malattia epatica	NO	NO	SI	SI	NO	NO	NO	SI	NO
Comorbilità	NO	NO	NO	SI	SI	NO	NO	NO	NO

## Criteri impiegati per la stadiazione della malattia

Quasi tutte le 9 Regioni nei quali è presente il PDTA riconoscono il Fibroscan come tipologia di esame idoneo per stadiare la fibrosi ma, per contro, **manca totalmente la regolamentazione per la rimborsabilità di questo esame**, che non è stato ancora inserito nel Nomenclatore dell'assistenza specialistica ambulatoriale che riporta le prestazioni specialistiche ambulatoriali erogabili dal Servizio sanitario nazionale (Decreto del Ministro della Sanità del 22 luglio 1996).

Peculiare la posizione dell'Emilia Romagna, che – attraverso una scheda propria regionale – per la definizione del paziente eleggibile, non include il Fibroscan ma fa menzione esclusivamente alla biopsia.

Criteri per la stadiazione della malattia – comparazione PDTA									
Criteri AISF	Emilia	Lazio	Marche	Sicilia	Veneto	Umbria	Basilicata	Abruzzo	FVG
NON SI PRONUNCIA	BIOPSIA	FIBROSCAN E/O BIOPSIA							

## Criteri di eleggibilità alla triplice terapia

Il prospetto che segue illustra le indicazioni fornite da AISF alla eleggibilità alla triplice terapie per le diverse tipologie di pazienti:

Indicazioni AISF per la eleggibilità alla triplice terapia			
Fibrosi	F0 - F1	F2	F3-F4
Naive	Valutare caso per caso	Indicata	Fortemente indicata
Relapsers	Valutare caso per caso	Indicata	Fortemente indicata
Partial Responders	Valutare caso per caso	Indicata	Fortemente indicata
Null Responders	Se HCVRNA in lead in < 1 log	Se HCVRNA in lead in < 1 log	Se HCVRNA in lead in < 1 log

Di seguito viene sintetizzata l'analisi dei PDTA presi in esame che include i pazienti eleggibili al trattamento antivirale. Si vuole qui evidenziare la eterogeneità che ne deriva e i "distinguo" che i Gruppi di lavoro delle Regioni hanno posto in essere.

Criteri per la selezione dei candidati al trattamento – Comparazione PDTA –				
Fibrosi	F0	F1	F2	F3-F4
<b>Naive</b>	Umbria* Basilicata* Abruzzo°@ FVG°@	Veneto° Marche° Umbria* Basilicata* Abruzzo°@ FVG°@	Veneto - Sicilia - Umbria Emilia @ Marche° Basilicata* Abruzzo* FVG*	Emilia, Veneto, Sicilia Umbria, Marche, Basilicata, Abruzzo* Lazio (cut off 8,7 Kpa) FVG§
<b>Relapsers</b>	Umbria Basilicata Abruzzo°@	Umbria Basilicata Veneto° Marche° Abruzzo° FVG§	Veneto - Sicilia -Basilicata Umbria* Marche° Emilia @ Abruzzo FVG§	Emilia, Veneto, Sicilia Umbria, Marche, Basilicata, Abruzzo FVG Lazio (cut off 8,7 Kpa)
<b>Partial Responder</b>	Umbria Basilicata Abruzzo°@	Umbria Basilicata Veneto° Marche° Abruzzo°@ FVG§	Veneto - Sicilia -Basilicata Emilia @, Umbria* Marche° Abruzzo FVG§	Emilia, Veneto, Sicilia Umbria, Marche, Basilicata, Abruzzo FVG Lazio (cut off 8,7 Kpa)
<b>Null Responder</b>	Umbria§ Basilicata§ Abruzzo°@	Veneto° Marche° Umbria§ Basilicata§ Abruzzo°@ FVG§	Veneto§ Sicilia § Umbria § Basilicata§ Marche° Emilia @ Abruzzo° FVG§	Emilia, Veneto, Sicilia Umbria, Marche, Basilicata§ Abruzzo°@ FVG§ Lazio (cut off 8,7 Kpa)

\* = Se paziente non ha RVR durante la fase di “lead in”

§= Se viremia scende di 1 log durante la fase di “lead in”

° “Bassa priorità”

@ = se sono presenti fattori prognostici di progressione malattia



Esiste sicuramente una evidente eterogeneità sui criteri di eleggibilità alla triplice terapia. Se l'AISF aveva elaborato delle Linee guida tutto sommato semplici anche in relazione ai dettami di AIFA a riguardo, nelle Regioni si è provveduto a modificare - a volte leggermente, a volte più marcatamente - i criteri per accedere alla triplice terapia. Ad esempio, è manifesta la differenza su: decisione del momento in cui fare assumere il terzo farmaco; tipologia di pazienti (basata sul calo viremico delle prime 4 settimane); priorità dei pazienti da curare; se e a chi fare una fase di induzione di 4 settimane e con quale farmaco.

Un altro esempio è il Gruppo di lavoro della Lombardia (il cui PDTA non è ancora stato pubblicato) che aveva interrogato direttamente AIFA – proprio sulla questione del “test di sensibilità” con Telaprevir sui pazienti F3-F4 - la quale AIFA aveva risposto lasciando ampia discrezionalità sulla materia al medico curante.

## Riferimento a popolazioni speciali di pazienti

Lo stadio di fibrosi, la anamnesi personale e i predittori di risposta sono elementi comuni in tutti i PDTA. Sfortunatamente, tranne rare eccezioni, i PDTA non prendono in considerazione le cosiddette “special populations” (trapiantati, coinfezioni con HIV, cirrosi avanzate) ovvero i pazienti che hanno più bisogno di essere curati. Ciò è dovuto alla mancanza di indicazione terapeutiche specifiche, ma si sarebbe potuto comunque fare riferimento all'utilizzo dell'**uso compassionevole**, elemento che non viene mai preso in considerazione ma che pur tuttavia resta uno strumento curativo anche se limitato a pochi casi.

A seguire, i pochi riferimenti a popolazioni speciali di pazienti come rintracciati nei documenti analizzati.

### *Regioni nelle quali è stato adottato il PDTA*

- Abruzzo: “i pazienti con pregressi episodi di scompenso epatico andrebbero in generale esclusi”.
- Basilicata: Nella Delibera 399 si legge dell'esclusione dal trattamento dei “pazienti con scompenso di malattia epatica in atto e quelli con controindicazioni all'assunzione di peg-INF, rivabrina e antivirali ad azione diretta”.
- Le linee guide terapeutiche per il trattamento dell'epatite cronica C nell'adulto redatte in Emilia Romagna esplicitano che “non considera i trattamenti per epatite C acuta, con epatite cronica e HCV di genotipo 2, 3 o 4, né quelle per infezione post-trapianto di fegato. Il management della epatite cronica C nei co-infetti HCV-HIV, inclusi nelle indicazioni d'uso AIFA, sarà oggetto di un documento ad-hoc”. “In pazienti con fibrosi di grado F0 o F1, salvo casi eccezionali, il trattamento non è raccomandato”. “I farmaci IP non dovrebbero essere utilizzati nell'anziano (età >70 anni) se non in casi molto selezionati...”.
- Friuli Venezia Giulia: “al momento il trattamento con triplice terapia non è registrato per gruppi particolari di pazienti (trapiantati, coinfezioni HIV-HCV, dializzati) se non nell'ambito di studi clinici. Tuttavia di recente l'AIFA ha esteso il trattamento con Boceprevir o Telaprevir, in associazione a Peg-interferone alfa e Ribavirina, ai pazienti con infezione da HCV genotipo 1 recidivante dopo il trapianto di fegato”.
- Lazio: “nei pazienti con co-infezione da HIV e HCV, l'opportunità di un trattamento anti HCV basato su triplice terapia deve essere valutata; debbono essere escluse patologie tumorali in atto, cardio respiratorie, circolatorie, renali. Il trattamento è di norma controindicato nei pazienti con cirrosi compensata-HCV relata”.



*Regioni nelle quali non è stato adottato il PDTA*

- Liguria: "non è possibile prevedere l'individuazione di un centro specifico per la presa in carico dei pazienti pediatrici".
- Lombardia: "si raccomanda di escludere dal trattamento i pazienti con scompenso di malattia epatica in atto o pregressi e quelli con controindicazioni all'assunzione di Peg-Interferone, Ribavirina e DAA".



## COME CURARE

### Criteri per la scelta dello schema “lead in” – Comparazione PDTA

Criteri per la scelta dello schema “lead in” – Comparazione PDTA				
Dove NON usare la fase di induzione “lead-in” con Telaprevir				
Fibrosi	F0	F1	F2	F3-F4
<b>Naive</b>			<b>Emilia</b>	<b>Umbria, Emilia</b>
<b>Relapsers</b>			<b>Emilia</b>	<b>Umbria, Emilia</b>
<b>Partial Responders</b>				<b>Umbria</b>
<b>Null Responders</b>				<b>Umbria</b>

Sicilia e Basilicata non esplicitano raccomandazioni a riguardo; tutte le altre Regioni danno indicazione per effettuare la fase di induzione con Telaprevir.

Nessuna Posizione	“lead in” con Telaprevir
<p><b>Sicilia</b> <b>Basilicata</b></p>	<p><b>Marche</b> <b>Lazio</b> <b>Veneto</b> <b>Abruzzo</b> <b>FVG</b></p>

## Criteri per la scelta del farmaco

Nei PDTA presi in esame, come d'altra parte nelle Linee di indirizzo AISF, non si individuano criteri assoluti in merito alla scelta del farmaco da utilizzare tra i principi attivi Boceprevir e Telparevir: solo in alcuni casi si provvede ad un'analisi dei costi intesa come un parametro indiretto di scelta.

Solo poche Regioni hanno fatto delle analisi economiche dettagliate (l'Emilia ha anche effettuato una estesa comparazione di tipo clinico) e più che *budget impact* sono mere analisi di confronto tra i due farmaci.

Criteri per la scelta del farmaco – comparazione PDTA -									
AISF	Emilia	Lazio	Marche	Sicilia	Veneto	Umbria	Basilicata	Abruzzo	FVG
NON SI PRONUNCIA	NO POSIZIONE*	NO POSIZIONE	NO POSIZIONE	NO POSIZIONE	ANALISI COSTI	NO POSIZIONE	NO POSIZIONE	ANALISI COSTI**	NO POSIZIONE

\*Emilia Romagna fa una analisi approfondita di tipo clinico per comparare i due farmaci.

\*\* Abruzzo suggerisce utilizzo di un farmaco nei pazienti relapser o breackthrough a precedente trattamento con duplice.

## Prescrizione e distribuzione dei farmaci

La normativa abilita alla prescrizione dei farmaci antivirali Boceprevir e Telparevir unicamente gli specialisti internisti, infettivologi e gastroenterologi afferenti a Centri specificatamente individuati dalla Regione. A tali professionisti, in Umbria viene ricordato loro "l'obbligo di informare e documentare il Medico di Medicina Generale del paziente", un dettaglio non da poco sul tema dell'imprescindibile raccordo tra medici di base e specialisti.

In Sardegna viene autorizzato "il Responsabile della U.O. o un suo delegato formalmente individuato. L'atto di delega deve essere tempestivamente inviato all'Assessorato per la comunicazione all'AIFA della sostituzione del nominativo autorizzato".

Da tener presente che nei documenti di Abruzzo, Emilia Romagna, Lazio, Lombardia, Toscana si leggono i nominati di tali professionisti, e i Centri cui afferiscono; in Sicilia addirittura anche i loro recapiti di lavoro (tel/fax/mail), mentre in Valle d'Aosta si cita il nominativo del professionista autorizzato allo studio clinico per valutare efficacia e sicurezza della triplice terapia.



## **Il ruolo dei Servizi Farmaceutici aziendali e delle Farmacie ospedaliere**

Se la prescrizione dei farmaci è limitata a specifici clinici in attività presso i Centri prescrittori, analogamente la dispensazione delle specialità medicinali viene effettuata unicamente in regime di distribuzione diretta dai Servizi Farmaceutici aziendali/Farmacie ospedaliere delle Aziende su cui insistono i Centri autorizzati alla prescrizione.

L'unicità del canale distributivo è netta, come - per fare un esempio - si può evincere da quanto disposto in Umbria: "i farmaci verranno dispensati esclusivamente dai Servizi Farmaceutici delle AUSL di residenza degli assistiti anziché attraverso le farmacie convenzionate in modalità DPC (Distribuzione Per Conto)".

In Abruzzo si specifica che la distribuzione diretta esclusiva per i farmaci da parte della Farmacia Ospedaliera del Centro prescrittore si limita al primo ciclo terapeutico, mentre per i successivi dispenserà la Farmacia della ASL di residenza dell'assistito.

In ogni caso, il monitoraggio dei farmaci è a carico del Centro prescrittore che - come si legge nei documenti di Veneto, Sicilia, Marche - per favorire la resa di farmaci non utilizzati "chiederà che il paziente riconsegni le confezioni per il conteggio delle compresse non utilizzate".

Nelle stesse Regioni citate e in Abruzzo si sottolinea altresì che per una razionalizzazione della spesa farmaceutica regionale, ad ogni accesso del paziente la farmacia potrà fornire il farmaco necessario per un periodo non superiore ai 30 giorni di terapia.

Infine, per quanto riguarda la relazione tra Servizi Farmaceutici e pazienti, nel Lazio si esplicita che "il Servizio di Farmacia svolge anche funzione di supporto al clinico e al paziente nella gestione della terapia", mentre in Sicilia si fa presente che "i Centri Hub dispongono di una farmacia Ospedaliera aperta al pubblico dove il Farmacista Ospedaliero è coinvolto nel percorso di cura complessivo del paziente e nella gestione diretta di tutti i farmaci utilizzati per la cura dell'epatite C".

## **Mobilità sanitaria**

In caso di prescrizione proveniente da un Centro extra-regionale, le uniche informazioni sono rintracciabili nei documenti dell'Abruzzo "le prescrizioni dovranno essere valutate da uno dei Centri autorizzati sul territorio regionale", mentre in quelli della Sicilia si esplicita che "i pazienti che per problemi di mobilità si recheranno in altre Regioni dovranno essere forniti di tutti gli elementi clinici necessari per poter continuare la terapia nei centri di altre Regioni autorizzati".

Al riguardo, maggiori informazioni ci provengono dalle interviste ai referenti regionali per le politiche sul farmaco. In Val d'Aosta, per esempio, il trattamento in triplice terapia è garantito anche a pazienti residenti in altre Regioni ma stabilmente domiciliati sul territorio di competenza della Regione. Lo stesso dicasi per l'Umbria, mentre il Trentino non fa discriminazioni tra pazienti provenienti da altre Regioni, e pazienti "propri".



## Monitoraggio dell'approccio terapeutico

### Regioni nelle quali è stato adottato il PDTA

- Abruzzo: "Il Centro Prescrittore provvede all'educazione e al monitoraggio continuo del paziente".
- "La Regione Basilicata opererà una **verifica annuale** dei risultati ottenuti".
- Emilia Romagna: "Il Gruppo di Lavoro raccomanda un monitoraggio clinico-strumentale periodico di lungo termine con **rivalutazioni annuali**".
- Lazio: Nel Decreto 388 del 7.8.2013 si legge di "Monitorare l'applicazione del protocollo (PDT), di prevedere la produzione di un modello per la valutazione d'impatto economico ed assistenziale del protocollo a livello regionale, comprensivo anche dei costi totali dell'assistenza, secondo metodologia di **Health Technology Assessment (HTA)**".
- Marche: "I centri Hub monitoreranno il percorso clinico".
- Sicilia: "Istituita Commissione Regionale per la Gestione della Rete per l'Epatite C che ha il compito di verificare e monitorare il corretto funzionamento dei Centri Regionali autorizzati. La Rete Regionale per l'Epatite C sarà verificata e valutata periodicamente dalla Commissione. Centri HUB presentano un **resoconto semestrale**".
- Umbria: "L'attività dei Centri sarà sottoposta a monitoraggio per assicurare una corretta ed uniforme applicazione del percorso diagnostico-terapeutico", cfr. Deliberazione Giunta Regionale n. 97 del 11.2.2013. Dallo stesso documento: "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 mensili". "Il centro prescrittore provvede all'educazione ed al monitoraggio continuo del paziente". Il Gruppo di lavoro costituito ad hoc si riunirà a **cadenza almeno trimestrale** al fine di monitorare l'attività dei Centri, verificare i risultati ottenuti sui pazienti trattati, condividere le esperienze dei vari Centri, anche al fine di uniformare **procedure interne**, modulistica o altra documentazione".
- Veneto: "Centri Hub hanno il compito della distribuzione ed il monitoraggio della triplice terapia".

### Regioni nelle quali non è stato adottato il PDTA

- Liguria: "**Reportistica trimestrale** sui trattamenti effettuati".
- Toscana: "Ogni Centro di riferimento deve prevedere un percorso per il monitoraggio dei risultati terapeutici, degli effetti indesiderati. In sintesi: percorso organizzativo, percorso clinico e relativo monitoraggio".



## VALUTAZIONI DI IMPATTO ECONOMICO DELLA TRIPLICE TERAPIA

Le tabelle sottostanti riportano le informazioni desunte dai documenti ufficiali in tema di:

- stima dei pazienti affetti da epatite C;
- numero dei pazienti in carico nei Centri della Regione;
- stima del numero di pazienti potenzialmente trattabili con triplice terapia;
- stima dei costi.

I dati seguenti fanno riferimento alle 9 Regioni che hanno adottato il PDTA e ad una Regione, la Liguria, che pur non avendo adottato il PDTA, ha pubblicato informazioni in merito.

Valutazioni di impatto economico (stime) - comparazione PDTA -			
Regione	Pazienti affetti da epatite C / Pazienti in cura	N. di pazienti potenzialmente trattabili con triplice terapia	Costi
<b>Abruzzo</b>	/	/	Scelta di un farmaco rispetto ad un altro tenendo conto del costo inferiore del farmaco (per un paziente <i>relapser</i> un semestre di <i>Boceprevir</i> costa meno di tre mesi di <i>Telaprevir</i> )
<b>Basilicata</b>	98 nel 2012 in cura nei vari distretti della Basilicata	circa 60 casi	spesa incrementale presunta di 1.200.000,00€ per la sola terapia con inibitori della proteasi (al momento non appare quantizzabile il costo di terapie che dovessero rendersi necessarie in ragione degli effetti indesiderati possibili, quali anemie o dermatopatie)
<b>Emilia Romagna</b>	Si stima che in Emilia le persone affette da epatite cronica HCV-correlata siano circa 130.000	/	/
<b>Friuli Venezia Giulia</b>	in Friuli sono stati seguiti oltre 700 pazienti affetti da epatite cronica HCV nel biennio 2011-2012	circa 150-200 pazienti (tra i pazienti già trattati e <i>naive</i> )	Il costo medio paziente, per entrambi i farmaci, è stimato intorno a 20.000€
<b>Lazio</b>	Il numero di pazienti trattati/anno nella Regione Lazio nell'ultimo triennio si è mantenuto stabile ed è di circa 2200 assistiti (dati ASP)	492 nel 2013; 498 nel 2014; 442 nel 2015	17milioni di € circa, con un impatto aggiuntivo dei nuovi farmaci stimato in circa 9.500.000,00€ nel 2013 (costo terapia per paziente = 20.000€). Si ritiene che il numero dei pazienti attualmente in carico nei centri deputati alla gestione e al monitoraggio delle patologie HCV-correlate corrisponda, nella regione Lazio, a circa 7058. Pur essendo stata stimata in modo conservativo, la spesa annuale assorbita dalle manifestazioni indotte dall'HCV è compresa tra 31,5 e 55,2 milioni di €. Comprendendo i costi indiretti, tale spesa aumenta tra i 38,6 e i 67,8 milioni di €. Attualmente nel Lazio l'HCV assorbe circa 80 milioni di euro. Di questi, poco meno della metà (44,9%) è costituito da costi diretti; 21,6% per farmaci e 23,3% per spese ospedaliere e di gestione.
<b>Marche</b>	possiamo calcolare in circa 13000 i soggetti infetti	/	/
<b>Sicilia</b>	si stima che in Sicilia risiedano circa 100.000 cittadini con un'epatite cronica da HCV e 75000 di questi hanno un'infezione da genotipo 1 (in prevalenza sottotipo 1b)	/	/
<b>Umbria</b>	/	/	/
<b>Veneto</b>	nel 2012 su 5 milioni di abitanti, si stimava: 4500 portatori HCV nella popolazione 0-24 anni; 20000 da 25-50 anni; 45000 > 50 anni	500-700 pazienti/anno	spesa annua media pari a 12.000.000,00€ (costo medio paziente = 20.000€)



Valutazioni di impatto economico (stime) - Regione nella quale non è stato adottato un PDTA -			
Liguria	i centri liguri gestiscono circa 2000 pazienti di genotipo 1 (approccio conservativo e con varianza maggiore del 10%)	Le reti di gastroenterologia e malattie infettive sono concordi nel delineare uno scenario dove la stima dei soggetti affetti da immettere nei nuovi protocolli di cura nel corso dei 18-24 mesi successivi alla commercializzazione degli inibitori della proteasi sia da valutarsi in un numero non inferiore a 500	Documento ARS Liguria del dicembre 2012: "il range dei costi per paziente varia da un minimo di 14500€ ad un massimo di 26000€...budget incrementale da rendersi disponibile...sia non inferiore ai 10 milioni di euro nei 24 mesi successivi alla commercializzazione degli inibitori della proteasi".

Come si può facilmente verificare, le valutazioni epidemiologiche sono davvero poche, specialmente sul numero di pazienti da curare, oltre che sull'impatto economico, e la mancanza di dati così importanti in molte Regione è già di per sé una lacuna molto grave.

Lì dove i dati sono presenti, non sempre risultano tra loro omogenei; infatti, in alcune realtà (Emilia Romagna, Marche, Sicilia, Veneto) viene esplicitata la stima del numero di pazienti affetti da epatite C presenti in Regione. In altre, invece, unicamente il numero di pazienti presi in carico dalle strutture territoriali: è, questo, il caso di Basilicata, Friuli, Lazio, Liguria.

Inoltre, i dati sono in alcuni casi riferiti al biennio 2011/2012 (es., Friuli), mentre in altri sono stime di pazienti/anno sulla base dei dati dell'ultimo triennio (Lazio).

Le indicazioni più raffinate sull'impatto economico si rintracciano nei documenti delle seguenti Regioni:

- nel Lazio si trova traccia di una stima pluriennale su numero di pazienti e costi, avendo preso in considerazione il triennio 2013-2015. Mentre in Liguria la stima è a 24 mesi successivi alla commercializzazione degli inibitori della proteasi per quanto riguarda i costi, e a 18-24 mesi per quanto riguarda il numero di pazienti potenzialmente trattabili nel prossimo futuro.
- solo in Veneto si segnala quanto la triplice terapia incida in percentuale sul totale della spesa sanitaria territoriale/SSR: 1,28%. In altre Regioni, al massimo si afferma che "il costo si somma a quello della terapia standard" (Umbria e Marche), mentre nel documento ARS della Liguria del dicembre 2012 si sottolinea "l'ingente impatto economico di una voce di costo del tutto nuova e non comprimibile".
- In Basilicata si sottolinea che la stima non può prendere in considerazione il costo di terapie che dovessero rendersi necessarie in ragione degli effetti indesiderati possibili, quali anemie o dermatopatie, costo che "al momento non appare quantizzabile".
- Il Lazio, che in assoluto presenta la più dettagliata valutazione di impatto economico, quantifica anche la spesa annuale assorbita dalle manifestazioni indotte dall'HCV, compresa tra 31,5 e 55,2 milioni di €.



In generale:

- le Regioni sostanzialmente convergono nello stimare “intorno a 20.000€” il costo medio/paziente per entrambi i farmaci, anche se dalla Liguria si specifica che “il range dei costi per paziente varia da un minimo di 14.500€ ad un massimo di 26.000€.
- Veneto, Lazio e Friuli Venezia Giulia hanno tentato di essere abbastanza precise sul numero di pazienti da curare, avendo a disposizione dei database da cui attingere dati più o meno recenti su cui basare un'ipotesi di pazienti da curare.
- Da tener presente, come è normale che sia in questi casi, che le Regioni presentano stime conservative, in alcuni casi, come la Liguria, esplicitando il livello del possibile scostamento.

Per concludere in tema di stime sull'impatto economico, ci sentiamo di sottoscrivere e di generalizzare per l'intero Paese quanto affermato nel documento della Regione Lazio, dove con onestà e senso della realtà si afferma che “ci si rende conto che ci troviamo di fronte a pochi pazienti ospedalizzati caratterizzati da una spesa media pro-capite molto elevata. Viene poi confermato che i costi diretti sostenuti dal SSN aumentano proporzionalmente alla severità del quadro clinico”.

## IN SINTESI

### **Diffomità Regionali a partire degli atti ufficiali**

Dall'analisi della documentazione ufficiale delle Regione quel che emerge è una diffusa eterogeneità da Regione a Regione nel percorso di accesso al farmaco innovativo che include: tempistiche di emanazione di disposizioni ufficiali; elaborazione e diffusione di percorsi diagnostico terapeutici (PDTA); criteri di selezione dei Centri autorizzati ai nuovi trattamenti; criteri di accesso alle terapie innovative da parte dei pazienti; modelli di collaborazione Hub&Spoke; stime di impatto economico. Quanto detto sopra, sommato ad grado di risposta e di *capacity* diversificato delle strutture accreditate – già presenti all'interno della stessa Regione - , non fa che incrementare ancora più le note disparità territoriali in tema di gestione delle cure dove ci troviamo a che fare con 21 Sistemi sanitari regionali.

### **Esempi positivi ma sporadici**

Ad onor del vero, nelle disposizioni analizzate abbiamo riscontrato anche alcuni e isolati esempi positivi, quali per esempio: reportistica trimestrale sui trattamenti effettuati; monitoraggio pluridimensionale (biomorale, virologico e clinico) del paziente; organizzazione di reti Hub & Spoke realmente funzionanti (come nel caso della Sicilia).

La certezza, però, è che simili buone pratiche, in assenza di una regia nazionale più decisa, non abbiano la sufficiente forza per diventare sistema.

**È indiscutibile, in questo contesto, la necessità di avere un percorso diagnostico e terapeutico chiaro e condiviso che possa riconoscersi come unico a livello nazionale a garanzia del medesimo diritto di accesso ovunque rivendicato dai pazienti.**

### **Rapporto controverso tra centri autorizzati e non**

In sostanza, l'analisi rivela che la maggior parte delle Regioni non definisce, né regola la creazione di specifici percorsi dalle unità Spoke ai Centri Hub. Ne deriva una confusione da parte dei clinici e delle strutture, sia Hub e Spoke che spesso prendono accordi verbali tra loro, in modo arbitrario e senza criteri chiari e stabiliti. Tale assenza di regole porta inevitabilmente a un nulla di fatto.

D'altra parte era facilmente prevedibile che alcuni centri non autorizzati (Spoke) sarebbero stati fortemente contrari all'esclusione<sup>10</sup>, mettendo in forse quella necessaria propensione a fare squadra con il centro Hub di riferimento.

Il risultato finale è che molti pazienti non arrivano mai al centro Hub per essere curati e valutati, e in tale contesto, le Regioni hanno una chiara responsabilità di omissione.

### **Centralità del punto di vista dei pazienti**

Ci sentiamo di sottoscrivere quanto contenuto nel documento redatto in Basilicata, dove si afferma che "gestire in maniera ottimale i pazienti affetti da HCV, genotipo 1, con l'impiego di tali nuovi farmaci antivirali implica non solo la competenza da parte dei singoli professionisti ma anche la capacità del sistema di riuscire a gestire e pianificare le interfacce organizzative che il governo di questa tipologia di pazienti comporta". E, aggiungiamo noi, questa capacità di sistema deve necessariamente includere anche il punto di vista dei pazienti.

<sup>10</sup> In tal senso, diverse testimonianze sono giunte ad EpaC Onlus.

## CAPITOLO 4

### ESIGENZE ATTUALI E PROSPETTIVE FUTURE: CONSIDERAZIONI

#### SCENARI FUTURI SUI NUOVI FARMACI ANTI HCV

Lo scenario attuale è destinato a cambiare radicalmente con la prossima ulteriore introduzione di nuove terapie per la cura della epatite C.

Lo scenario attuale è destinato a cambiare radicalmente con la prossima introduzione di nuove molecole ad azione diretta di seconda generazione, che garantirebbero alti tassi di guarigione, una più semplice gestione delle cure, effetti collaterali quasi inesistenti, cicli terapeutici più brevi (12 o 24 settimane). Soprattutto, queste nuove molecole potranno essere usate senza Interferone e Ribavirina, il che permetterà che possano essere curati tutti coloro che finora sono stati esclusi per intolleranza agli attuali farmaci, che hanno co-patologie o altre controindicazioni: potenzialmente quasi tutti i pazienti con epatite C esistenti.

Sarà sicuramente un cambio di paradigma curativo straordinario, con l'apertura di scenari mai immaginati prima: poter azzerare o quasi la mortalità da HCV e debellare questa patologia dal nostro Paese!

Poter sconfiggere una malattia infettiva trasmissibile costituisce una svolta epocale rara e noi abbiamo la possibilità, in pochi anni, di realizzarla.

Ci si prospetta, finalmente, la straordinaria opportunità di dimezzare le epatiti croniche e i trapianti di fegato, più che dimezzare i tumori del fegato e tutto ciò, oltre al grande beneficio per i pazienti attualmente infetti, permetterebbe al Sistema Sanitario Nazionale di risparmiare centinaia di milioni di euro in prestazioni ospedaliere ed assistenziali.

L'accesso alle terapie innovative sarà certamente la sfida dei prossimi anni: ma l'innovazione terapeutica è tale solo se la si può rendere disponibile su larga scala. Va quindi affrontato anche il tema dei costi dei farmaci innovativi, perché quasi tutte le decisioni ruotano intorno a questo aspetto: è risaputo, l'innovazione costa, ma non può avere costi irragionevoli e ingiustificati.

Il primo scoglio da affrontare quando si ha a che fare con il tema dei costi elevati, è l'obbligo da parte delle istituzioni sanitarie preposte e della comunità scientifica di stabilire delle priorità, ovvero chi può curarsi subito con il farmaco innovativo (i pazienti più gravi) e chi deve aspettare (coloro con malattia meno avanzata). Sono decisioni complesse e al limite del consentito dalla nostra costituzione, che pone i malati tutti sullo stesso piano in merito al diritto di cura. Negare l'innovazione seppure a pazienti che non necessitano di un trattamento immediato, pone comuni seri problemi di natura etica a tutti i livelli decisionali.

## CONCLUSIONI

Al termine di questo lungo viaggio nella disciplina, nelle novità e nelle difficoltà reali dei clinici e dei pazienti alle prese con la gestione e la cura della epatite C in Italia, vale la pena soffermarsi su alcuni aspetti che riteniamo rilevanti per tutti gli stakeholders interessati in generale al problema delle epatiti virali, e in particolare alla gestione dei farmaci innovativi per questa patologia.

### **Presa in carico**

È preoccupante che, a seconda di dove si risieda e della relativa capacità di presa in carico del Centro di riferimento, ci si possa imbattere in liste di attesa con addirittura 60 persone. A livello di sistema, si nota un deficit grave nel management del fenomeno, dove sembra mancare una regia a livello nazionale in grado di fare sintesi e monitorare l'implementazione dei PDTA e delle nuove terapie - come anche la gestione dei pazienti - in una dimensione d'insieme.

Inoltre il monitoraggio della Rete dei Servizi in tema di presa in carico non appare in grado di mettere a punto un sistema premiante in grado di evidenziare le strutture ad alto tasso di operatività.

### **Criticità nell'iter autorizzativo e di rimborso**

Non è giustificabile che, dall'approvazione EMA all'approvazione AIFA siano dovuti passare 17 mesi ed in aggiunta altri 6 mesi affinché le Regioni inserissero nei Prontuari farmaceutici regionali terapie considerate efficaci e appropriate o innovative; tali terapie devono essere oggetto di un iter più snello, non come quello rilevato.

### **Selezione del paziente da curare**

Non è pensabile che esistano differenze regionali di sostanza sulla selezione del paziente da curare, e quindi criteri di accesso diversi in base alla residenza come evidenziato dall'analisi dei PDTA. A questo va posto rimedio senza indugiare.

### **Modello organizzativo "Hub & Spoke"**

Il modello organizzativo "Hub & Spoke" sembra essere valido - e in diversi casi adottato - anche dalla Rete dei Servizi per l'epatite C. Ciò detto, non basta cambiare denominazione alle strutture territoriali per veder migliorata di colpo l'assistenza. Meno della metà dei Centri ha formalizzato protocolli operativi con unità Spoke, nel restante dei casi esistono unicamente degli accordi verbali. Tale situazione può causare una prima inevitabile difformità nella Rete dei Servizi territoriali.

Una seconda difformità a livello territoriale è riscontrabile anche dal numero di unità Spoke coinvolte dai Centri Hub, poiché sussiste una enorme differenza nella capacità di fare Rete sul territorio tra i vari Centri: un Centro Hub (in Sicilia) ha coinvolto ben 30 unità Spoke, a fronte di un coinvolgimento di unità Spoke molto più modesto (mai sopra le 5 unità) da parte degli altri Centri Hub.

Se questi dati non sono particolarmente incoraggianti, ancora più preoccupante è il silenzio della maggior parte dei Centri in merito alla loro capacità di fare Rete.

È quasi superfluo sottolineare che gli accordi verbali non danno alcun tipo di garanzia ai pazienti in termini di accesso alle cure. D'altra parte, dove si è adottato il modello organizzativo "Hub & Spoke",

si rende necessario formalizzare ed implementare rapidamente il numero dei protocolli di collaborazione.

Di fatto sia in presenza che in assenza di formali accordi, ad oggi il numero di Centri Hub che non riceve alcun paziente da unità Spoke è troppo alto, pari al 46% dei Centri monitorati: dal nostro punto di vista è del tutto inaccettabile poiché numerosi pazienti continuano a non usufruire di un percorso chiaro e condiviso, restando in attesa di essere curati.

## RACCOMANDAZIONI CIVICHE

“Mettere al centro il paziente” è una frase ricorrente quando si parla di sanità pubblica. Ma una cosa è dirlo, un'altra è farlo. L'analisi che abbiamo condotto, seppure con alcune limitazioni, ha evidenziato macro criticità nella gestione di queste nuove terapie.

La diretta conseguenza sono difformità di accesso territoriale, Centri autorizzati alla prescrizione che non fanno rete con Centri Spoke, mancato coinvolgimento dei medici di famiglia. In altre parole restano vivi serbatoi di pazienti non curati per una mancanza di definizione dei flussi gestionali e coinvolgimento della rete territoriale, con regole chiare e condivise.

Questo eccesso di burocratizzazione costa tempo e denaro, sempre e comunque a carico del cittadino paziente.

Ecco le richieste da parte delle associazioni civiche e di pazienti:

### - **Un piano nazionale sulle epatiti con fondi vincolati**

È nostra convinzione che sia necessaria una regia nazionale per ottimizzare gli sforzi e le risorse, oltre che stimolare un confronto tra tutti i *decision makers* sulle strategie migliori da intraprendere. Lo chiede anche l'OMS attraverso la citata risoluzione N. 63.18 quale passaggio fondamentale per la lotta all'epatite C in Italia che, ricordiamo, è il Paese dell'Europa occidentale con il più alto tasso di HCV e tumore del fegato HCV correlato.

Non vi è dubbio che per tale attività sia necessario anche stanziare dei fondi ad hoc.

### - **Un PDTA unico nazionale condiviso dalle Regioni che contenga elementi coerenti per una corretta gestione delle terapie innovative ad altissimo impatto curativo**

Non è pensabile che si mantenga lo scenario attuale, dove solo 9 Regioni hanno previsto dei PDTA che spesso differiscono l'uno dall'altro, tanto nella forma quanto nella sostanza.

È necessario organizzare una Rete ben definita ed equamente distribuita di Centri ad alta specializzazione, dove i nuovi farmaci possano essere utilizzati riducendo al minimo la possibilità di sprechi e di utilizzo improprio.

Allo stesso tempo, la distribuzione territoriale degli stessi Centri dovrebbe essere tale da non arrecare disagi ai pazienti. Tutto, insomma, dovrebbe essere ragionevolmente pensato per favorire l'accesso del paziente alle nuove cure dove siano coinvolti Centri Hub, unità Spoke, **senza tralasciare i Medici di Medicina Generale.**

Non di meno, andrebbero premiati quei Centri che si distinguono per eccellenza nell'organizzazione e nei risultati.

### - **Garantire tempestivamente le terapie farmacologiche appropriate ed efficaci**

Benché l'evoluzione delle infezioni da epatite C in malattia grave non sia rapidissima, per alcuni pazienti avere tempestivamente la terapia più appropriata ed efficace al proprio quadro clinico può fare la differenza tra vivere e morire.

### - **Il coinvolgimento dei pazienti nelle procedure decisionali**

È fuori discussione che i pazienti conoscano la loro patologia e - meglio di chiunque altro - le conseguenze quotidiane in termini di impatto sociale e salute personale. Non è pertanto più pensabile lasciarli fuori dai tavoli decisionali dove si discute del loro futuro. I consigli e i suggerimenti

dei pazienti devono essere considerati un valore aggiunto e non una seccatura. È auspicabile, quindi, che le associazioni di pazienti e dei cittadini siano coinvolte nei gruppi di lavoro nazionali e regionali.

Per i motivi sopraesposti è necessario uno sforzo comune di Istituzioni, Medici e pazienti. Cosa che ci auguriamo avvenga il più rapidamente possibile.

## EQUIPE DI LAVORO E RINGRAZIAMENTI

### Equipe di lavoro

#### **Hanno collaborato per EpaC onlus**

Elaborazione del Report, interviste pazienti e strutture ospedaliere

**Ivan Gardini**

**Massimiliano Conforti**

**Francesco Silvia**

**Riziero Agostinelli**

**Marco Fumagalli**

**Rosanna Fontana**

Revisione sondaggio strutture ospedaliere

**Dott. Stefano Faggiuoli**

Analisi comparative PDTA

**Prof. Massimo Puoti**

**MA provider**

#### **Hanno collaborato per Cittadinanzattiva onlus**

Realizzazione strumenti di indagine, elaborazione dati; analisi comparativa normativa regionale e PDTA, stesura del Report

**Tonino Aceti**

**Maria Vitale**

**Sabrina Nardi**

**Mariano Votta**

### Ringraziamenti

Si ringraziamo tutti i pazienti che hanno risposto alle interviste, le strutture ospedaliere che hanno partecipato alla ricerca, i referenti istituzionali per le politiche del farmaco che hanno mostrato interesse verso l'iniziativa, fornendo i dati richiesti, le segreterie regionali e i referenti territoriali di Cittadinanzattiva. Senza il loro prezioso contributo, non si sarebbe potuta realizzare la presente indagine civica..



**Progetto realizzato con il sostegno non condizionato di:  
MERCK SHARP & DOHME, JANSSEN, ROCHE, BRISTOL-MYERS SQUIBB**