



REGIONE BASILICATA

DIPARTIMENTO SALUTE,
SICUREZZA E SOLIDARIETA'
SOCIALE, SERVIZI ALLA
PERSONA E ALLA COMUNITA'

Ufficio Pianificazione Sanitaria e Verifica
degli Obiettivi
Via V. Verrastro, 9
85100 POTENZA

Potenza, li

Protocollo 107547/7243

AI DIRETTORI GENERALI
AZIENDE SANITARIE ASP E ASM
AZIENDA OSPEDALIERA SAN CARLO
LORO SEDI

REGIONE BASILICATA - POTENZA ASP/2 Protocollo Generale
26 GIU. 2012
NO 78852

AI COMPONENTI AZIENDALI GRUPPO DI LAVORO

Dott. Vito CARRETTA - ASP
Dott. Diodoro COLARUSSO - ASP
Dott. Donato DI SALVO - ASP
Dott. Giulio De STEFANO - ASM
Dott. Mauro ANNESE - ASM
dott. Carlo De STEFANO - AOR San Carlo
dott. Nello BUCCIANI - AOR San Carlo

ALLE SEGRETERIE REGIONALI

F.I.M.M.G.

C.A. dott. Antonio SANTANGELO
via Mario PAGANO 19
85050 VAGLIO B. (PZ)

S.N.A.M.I.

C.A. dott. Gennaro GRIECO
via S. Maurizio n. 41
75023 MONTALBANO J. (MT)

SMI

C.A. dott. Emilio IANNELLI
c/da Montocchio n. 4
85100 POTENZA

INTESA SINDACALE

C.A. dott.ssa Maria Teresa BOCHICCHIO
Via del Gallitello n. 163
85100 POTENZA

DIREZIONE GENERALE

Data Arrivo

27 GIU 2012

Oggetto: trasmissione provvedimento deliberativo n. 706/2012 ad oggetto "Definizione del percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) per la gestione delle infezioni croniche da virus dell'epatite B (HBV).



REGIONE BASILICATA

**DIPARTIMENTO SALUTE,
SICUREZZA E SOLIDARIETA'
SOCIALE, SERVIZI ALLA
PERSONA E ALLA COMUNITA'**

**Ufficio Pianificazione Sanitaria e Verifica
degli Obiettivi**
Via V. Verrastro, 9
85100 POTENZA

Si trasmette, in uno alla presente nota, per opportuna conoscenza e per quanto di competenza, con preghiera di darne la massima diffusione possibile agli operatori interessati, la DGR n.706/2012, indicata in oggetto.

Si informa che l'intero documento è scaricabile dal sito istituzionale del Dipartimento Salute, seguendo il percorso: temi>salute>area percorsi diagnostico terapeutici di seguito indicato:
<http://www.regione.basilicata.it/giunta/site/giunta/department.jsp?dep=100061&area=591168&level=1>

**IL DIRIGENTE GENERALE
(dott. Domenico TRIPALDI)**

Dott. Giuseppe Montagano
Dirigente Uff. Pianificazione Sanitaria e Verifica degli Obiettivi

Dott.ssa Maria Luisa Zullo
Tel 0971 668920
E-mail : mazullo@regione.basilicata.it

143-72HB
REGIONE BASILICATA
LA GIUNTA

DELIBERAZIONE N° 706

SEDUTA DEL 05 GIU. 2012

Dipartimento Salute, Sicurezza e
Solidarietà Sociale, Servizi alla Persona
e alla Comunità
DIPARTIMENTO

OGGETTO DEFINIZIONE DEL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) PER LA
GESTIONE DELLE INFEZIONI CRONICHE DA VIRUS DELL'EPATITE B (HBV)

Relatore PRESIDENTE

La Giunta, riunitasi il giorno 05 GIU. 2012 alle ore 17,00 nella sede dell'Ente,

05 GIU. 2012

		Presente	Absente
1.	Vito DE FILIPPO Presidente	X	
2.	Agatino Lino MANCUSI Vice Presidente	X	
3.	Attilio MARTORANO Componente		X
4.	Rosa MASTROSIMONE Componente	X	
5.	Vilma MAZZOCCO Componente	X	
6.	Maurizio Marcello PITTELLA Componente	X	
7.	Vincenzo Edoardo VITI Componente	X	

Segretario: dr. Arturo AGOSTINO

ha deciso in merito all'argomento in oggetto,
secondo quanto riportato nelle pagine successive.

L'atto si compone di N° 3 pagine compreso il frontespizio
e di N° 1 allegati

UFFICIO RAGIONERIA GENERALE

Prenotazione di impegno N° _____ UPB _____ Cap. _____ per € _____

Assunto impegno contabile N° _____ UPB _____ Cap. _____

Esercizio _____ per € _____

IL DIRIGENTE

Atto soggetto a pubblicazione integrale per estratto

VISTA la L.R. 12/96 e successive modifiche ed integrazioni concernente la “ Riforma dell’organizzazione regionale”;

VISTE la D.G.R. 11/98 con cui sono stati individuati gli atti rientranti in via generale nelle competenze della Giunta Regionale, la D.G.R. 2903 del 13 dicembre 2004, disciplina dell’iter procedurale delle proposte di deliberazione della Giunta, come modificata dalla successiva D.G.R. n. 637 del 03.05.06

VISTE le D.G.R. 1148/05 e la D.G.R. 1380/05 relative alla denominazione e configurazione dei Dipartimenti regionali;

VISTA la D.G.R. 2017/05 con cui sono state individuate le strutture dirigenziali ed è stata stabilita la declaratoria dei compiti alle medesime assegnati, come modificata dalla successiva D.G.R. 1729 del 13.11.2006;

VISTE

- la legge 449/97, art.32, comma 9 che stabilisce che "Le regioni, le aziende unità sanitarie locali e le aziende ospedaliere assicurano l'attività di vigilanza e controllo sull'uso corretto ed efficace delle risorse.al fine di ottenere il migliore rapporto costo-beneficio tra le opzioni eventualmente disponibili, fornendo indicazioni per l'uniforme applicazione in ambito locale dei percorsi diagnostici e terapeutici di cui all'articolo 1 comma 28, della legge 23 dicembre 1996 n. 662”;
- il PSN 1998-2000 laddove indica tra le strategie del cambiamento la elaborazione, la diffusione e la valutazione di linee guida e i percorsi diagnostico terapeutici;
- il D.M. 30 giugno 2004 che istituisce il sistema nazionale linee guida;
- la L. 23 dicembre 2005, n. 266, art. 1, comma 283, che istituisce una Commissione nazionale sull’appropriatezza delle prescrizioni con compiti di promozione di iniziative formative e di informazione per il personale medico e per i soggetti utenti del Servizio sanitario, di monitoraggio, studio e predisposizione di linee-guida..... .., nonché di promozione di analoghi organismi a livello regionale e aziendale.....;
- il D.P.R. 7 aprile 2006 (Piano sanitario nazionale 2006- 2008) che riconosce il ruolo delle linee guida nell’aggiornamento professionale e nella formazione continua ed individua la rilevanza delle linee guida, dei protocolli diagnostico terapeutici e dei percorsi di cura come strumenti che, nel loro insieme, rappresentano l’elaborazione sistematica di indicazioni basate sulle evidenze disponibili, secondo standard raccomandati, nel rispetto del principio di appropriatezza, e con l’obiettivo di assistere i clinici ed i pazienti nel prendere decisioni, migliorare la qualità delle cure sanitarie e ridurre la variabilità nella pratica clinica e negli outcomes.

DATO ATTO, anche, che i percorsi diagnostico terapeutici assistenziali costituiscono strumenti di valutazione del grado di appropriatezza delle prestazioni e delle attività sanitarie, che, combinate fra loro, costituiscono l’iter di cura, con lo scopo di ottimizzare il beneficio nel singolo paziente senza trascurare, tuttavia, il rapporto costo beneficio nella sua globalità;

PREMESSO

-che con la DD 72AB/2012/D.0009 del 26.01.2012 era stato istituito un Tavolo Tecnico Regionale per la definizione del percorso diagnostico terapeutico assistenziale per l’epatite da virus B, costituito da esponenti regionali e da dirigenti medici specialisti in infettivologia ed epatologia delle aziende sanitarie regionali;

-che detto Tavolo tecnico ha prodotto un documento relativo al percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) per la presa in carico del paziente con HBV;



Regione Basilicata

**Dipartimento Salute, Sicurezza e Solidarietà Sociale, Servizi alla
Persona ed alla Comunità**

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (P.D.T.A.) in HBV:

"Raccomandazioni di Appropriatelyzza

nella Gestione delle Infezioni Croniche da Virus dell'Epatite B (HBV)"

RITENUTO necessario di adottare formalmente il PDTA in HBV, che si allega alla presente deliberazione quale parte integrate e sostanziale;

su proposta dell'assessore al ramo

DELIBERA

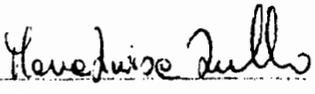
Per quanto in premessa che si intende integralmente riportato e trascritto di :

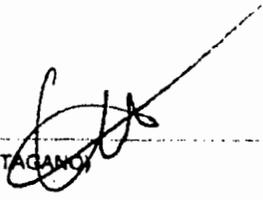
approvare il PDTA in HBV, che si allega alla presente deliberazione quale parte integrate e sostanziale;

dare mandato ai Direttori Generali delle Aziende Sanitarie ed Ospedaliere regionali di mettere in atto tutte le procedure necessarie alla implementazione, realizzazione e controllo delle attività definite;

dare mandato agli Uffici competenti del Dipartimento Salute, di controllare tramite gli indicatori stabiliti, lo stato di avanzamento del PDTA allegato.

L'ISTRUTTORE

IL RESPONSABILE P.O. 
(dott.ssa Maria Luisa ZULLO)

IL DIRIGENTE 
(dott. Giuseppe MONTACANO)

Percorso Diagnostico Terapeutico Regionale (P.D.T.R.):
"Raccomandazioni di Appropriatazza
nella Gestione delle Infezioni Croniche da Virus dell'Epatite B (HBV)"

Cap.	INDICE	Pag.
I	Introduzione.	6
II	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA): definizioni ed obiettivi strategici.	8
III	Dimensioni del problema.	11
III.a.	Dimensioni generali.	11
III.b.	Dimensioni regionali: costi ricoveri, costi terapie, outcome atteso di appropriatazza, obiettivo generale e sotto-obiettivi.	13
IV	Storia naturale dell'epatite cronica B.	19
V	Ruolo del Medico Specialista.	21
VI	Rete regionale Ambulatori Patologie Epatiche [APE].	22
VII	Identificazione dei portatori asintomatici di HBsAg.	24
VIII	Algoritmo diagnostico terapeutico nel portatore di HBsAg.	27
IX	Pazienti con cirrosi.	29
X	Terapie.	30
X.a.	Interferone	33
X.b.	Analoghi Nucleos(t)idici	33
X.c.	Gestione delle resistenze	34
X.d.	Terapia con Analoghi primo anno	35
X.e.	Terapia con Analoghi anni successivi	36
XI	Linee Guida Scientifiche Europee ed Italiane.	37
XII	Linee Guida NICE, (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence, UK</i>).	38
XIII	Analisi Costo Efficacia: sostenibilità ed appropriatazza prescrittive.	39
XIV	Riepilogo ed analisi farmacoeconomiche secondo Budget Impact Model.	47
XV	Schede di Monitoraggio delle Terapie Antivirali .	51
XVI	Strategie di implementazione del PDTA	55
XVII	Bibliografia.	57

I. INTRODUZIONE

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che nel mondo esistono attualmente circa 400 milioni di portatori di HBV, con oltre un milione di decessi annui risultando l'epatite B una delle cause principali di insorgenza di malattia epatica cronica, di cirrosi e di epatocarcinoma. L'epatite B rappresenta senz'altro un enorme problema sanitario nelle aree geografiche ad alta endemia come quelle dell'Estremo Oriente e dell'Africa Equatoriale, ma resta un'importante causa di morbilità e comorbilità anche nei paesi Occidentali.

L'epidemiologia dell'epatite B in Italia si è profondamente modificata negli ultimi decenni, grazie all'introduzione della vaccinazione obbligatoria e di norme igienico-sanitarie di prevenzione (1-4). Ciononostante, l'infezione cronica HBV resta ancora oggi una patologia di forte impatto sociale, con un livello di "sommerso" particolarmente elevato. Sebbene la vaccinazione universale abbia ridotto i portatori cronici, e di conseguenza il rischio di trasmissione dell'infezione, si stima che nel nostro Paese siano ancora presenti almeno 600.000-800.000 soggetti infettati cronicamente da HBV. L'epatite cronica B ha decorso evolutivo, con progressione in cirrosi, scompenso epatico ed eventualmente epatocarcinoma in circa il 30-40% dei casi ed è oggi la seconda causa di trapianto epatico (5-8). Inoltre, un numero molto elevato di soggetti nella popolazione generale Italiana presenta infezione occulta da HBV, situazione che in condizioni di immunosoppressione o chemioterapia, può associarsi a gravi riattivazioni della malattia epatica, talvolta rapidamente letali se non prontamente riconosciute ed opportunamente trattate.

Negli ultimi anni in Italia, ed anche nella regione Basilicata, si è osservata nella popolazione autoctona una significativa variazione dell'epidemiologia dell'epatite B, con progressiva riduzione di incidenza di nuovi casi e spostamento nelle fasce d'età medio avanzate dei casi di infezione, con quadri di danno epatico spesso più avanzato e in associazione con numerose comorbilità. Parallelamente si sta osservando un significativo aumento di nuovi casi legato all'immigrazione di portatori cronici da Paesi ad alta endemia ed in transito da altre Regioni che maggiormente subiscono la problematica quali Sicilia, Calabria e Puglia.

Oltre a queste importanti modifiche epidemiologiche, negli ultimi anni abbiamo assistito a significativi sviluppi positivi nella terapia antivirale, con l'introduzione di nuovi farmaci di elevata efficacia e soprattutto più sicuri dei precedenti rispetto al rischio di selezionare

virus con resistenza farmacologica, problema di fondamentale importanza nel trattamento a lungo termine dell'epatite cronica B, come ben noto nell'ambito dell'infezione da HIV.

Il principale obiettivo terapeutico nel trattamento dell'epatite cronica da HBV è il blocco della replicazione virale, la riduzione dell'attività necro-infiammatoria della malattia epatica, la prevenzione dell'evoluzione in cirrosi, delle complicanze e dell'epatocarcinoma e, in ultima analisi, l'aumento della sopravvivenza.

Va ricordato che la storia naturale della malattia cronica da HBV è molto variabile (7-9), ma è ben noto come alcuni elementi clinici, virologici ed istologici aiutano ad individuare i soggetti con una maggiore probabilità di decorso sfavorevole della malattia ed una maggiore tendenza alla progressione. In questi pazienti il controllo dell'evoluitività della malattia rappresenta l'obiettivo prioritario del trattamento antivirale, la cui efficacia è oggi adeguatamente misurabile tramite il monitoraggio di alcuni parametri biochimici, virologici ed istologici.

Gli strumenti diagnostici e terapeutici per la cura dell'infezione da HBV sono effettivamente molto migliorati negli ultimi anni permettendo di ottenere risultati nettamente superiori a quelli del passato, con significativo impatto sulla prevenzione delle complicanze e sulla sopravvivenza dei portatori cronici di HBV.

Giova rilevare che a seguito della soppressione virologica long-term con i farmaci di ultima generazione, è possibile ottenere nel tempo un miglioramento istologico e la regressione della fibrosi e della cirrosi nei pazienti trattati.

Dunque la disponibilità da un lato di strumenti diagnostici nuovi e più sofisticati e dall'altro di un repertorio terapeutico allargato ha portato di recente all'adozione di approcci gestionali più razionali e al tempo stesso diversificati in relazione alle diverse tipologie di pazienti ed alle diverse fasi di malattia.

A tal proposito osservando in Basilicata sia una variabilità negli approcci terapeutici, sia la presenza di sacche di popolazione "epidemiologicamente sommersa" (migranti e soggetti giovani adulti ed adulti non sottoposti a screening in maniera ottimale), l'epatite cronica da HBV si delinea come patologia per la quale è razionale ed altamente auspicabile la definizione di un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale, inteso come strumento di Governo Clinico ben definito, volto ad ottimizzare la gestione della malattia nella pratica clinica con l'obiettivo di massimizzare il beneficio nel singolo paziente, ma anche il rapporto costo-beneficio della strategia nella sua globalità.

II. PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA): DEFINIZIONI ED OBIETTIVI STRATEGICI

Definizioni: i Percorsi Diagnostici Terapeutici (PDT) sono strumenti di valutazione del grado d'appropriatezza delle prestazioni ed attività sanitarie che, combinate fra loro, costituiscono l'iter di cura del Paziente.

Sono il perno su cui ruotano gli interventi trasversali delle diverse specialità cliniche e professionali, in accordo con quanto stabilito dalla PCDM 29/11/2001 sui LEA.

I Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) si propongono come strumento operativo del governo clinico, nel rispetto della centralità del Paziente e della sua patologia.

Il presente PDTA Regione Basilicata va inteso come "**Linea Guida** " per la corretta applicazione professionale circa diagnosi e cura ed una utile gestione di tipo manageriale necessaria al conseguimento di obiettivi di salute.

Il presente documento è stato prodotto sulla base delle più recenti linee guida nazionali ed internazionali di diagnosi e terapia delle infezioni croniche da virus dell'Epatite B (HBV). In particolare il documento fa riferimento alle Linee Guida HBV: Paradigma di Stresa 2009. Le raccomandazioni riportate nel presente protocollo vanno considerate come indicazioni rivolte ai medici addetti all'assistenza dei pazienti HBV nella Regione Basilicata ed ai Centri di cura cui essi afferiscono.

Obiettivi strategici del presente protocollo sono:

- Corretto conseguimento obiettivi di salute (LEA).
- Ottimizzare e coordinare gli interventi di gestione per ottenere un maggiore controllo sulle cause di formazione dei costi.
- Standardizzare ed ottimizzare la gestione del Paziente, per migliorare l'efficacia dei trattamenti attualmente disponibili.
- Verificare periodicamente nella pratica clinica l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti disponibili introducendo indicatori di efficacia ed appropriatezza prescrittiva e di governo clinico.

Inoltre, premesso che la Legge n° 102 del 03.08.2009 prevede la promozione dell'uso appropriato di farmaci, attraverso l'individuazione di programmi terapeutici ragionati, ben definiti, per facilitare la gestione clinico-terapeutica dei pazienti, nonché l'ottimizzazione delle risorse disponibili e la valutazione dei risultati, visto il PSN 2011-2013 e il PSSB

2011-2014, giusta D.G.R. 2222 del 29/12/2010, il presente PDTA (in quanto strumento di Governo Clinico Regionale in HBV), si propone i seguenti **obiettivi specifici**:

1. Approccio terapeutico condiviso ed omogeneo sul territorio della Regione Basilicata a garanzia del diritto alla salute del paziente ed in linea con le più aggiornate evidenze cliniche e farmaco-economiche.
2. Coordinamento della migliore sequenza temporale possibile l'intervento e gli apporti richiesti dai Medici Specialisti e dai Medici di Medicina Generale (MMG) coinvolti nella gestione del paziente con epatiti B e C al fine di colmare le differenze degli approcci terapeutici rilevati sul territorio della Regione Basilicata.

La Regione Basilicata, in coerenza con il PSSB 2011-2014 ex D.G.R. 2222 del 29/12/2010, intende adottare il "modello assistenziale ed organizzativo della "presa in carico" integrata e proattiva, in grado di intercettare il bisogno di salute, anche prima che si manifesti esplicitamente, organizzando le risposte assistenziali adeguate (41).

Le patologie croniche, che per definizione si curano sempre di più e guariscono sempre di meno, richiedono all'organizzazione assistenziale di creare quelle condizioni che permettono di mantenere il livello di salute più alto possibile affrontando con efficienza ed efficacia l'insorgenza di riacutizzazioni della stessa patologia o di altre patologie acute. Il modello prevede che tutte le figure professionali, sia sanitarie che sociali, interagiscano con un approccio multiprofessionale e multidisciplinare nell'erogazione delle prestazioni assistenziali appropriate, per tipologie, tempi e luoghi, per la soddisfazione dei bisogni specifici di salute, in base a percorsi assistenziali predefiniti. I percorsi assistenziali così intesi, si sono dimostrati efficaci nell'assicurare un'assistenza ottimale ai pazienti cronici, in base a standard operativi basati sull'evidenza scientifica.

Pertanto, si individua in questo documento, nella gestione delle cronicità, un nuovo percorso assistenziale nel Chronic Care Model: l'epatopatia, che si aggiunge ai nove percorsi già individuati nel PSSB, con le finalità di :

1. realizzazione di una Rete di servizi che permetta il trattamento, in forma integrata ospedale/territorio, delle malattie del fegato in tutti i suoi aspetti senza soluzione della continuità terapeutica, e/o con necessità di follow-up diagnostico/clinico, secondo il seguente modello organizzativo:
 - a. prevenzione e diagnosi precoce della malattia;
 - b. cura della malattia epatica;
 - c. cura e prevenzione delle complicanze, cirrosi e scompenso epatico;
 - d. promozione della cultura della prevenzione delle malattie epatiche;

terapia farmacologica secondo necessità clinica, assegnata dallo specialista, in accordo con il medico di base e le altre strutture, realizzando una integrazione fra le attività ospedaliere e quelle sul territorio per la presa in carico unica. A tal proposito, risulta di importanza strategica, a livello di ciascuna delle due Aziende Sanitarie Regionali di Potenza (ASP) e Matera (ASM) e dell'AO San Carlo di Potenza, uniformare i percorsi di accesso alle prestazioni specialistiche in HBV ed HCV applicando protocolli diagnostico-terapeutici definiti tra gli specialisti ambulatoriali ed ospedalieri con i Medici di Medicina Generale (MMG), che individuino le linee guida per una reale appropriatezza prescrittiva ed il conseguente avvio di un sistema di monitoraggio dei comportamenti prescrittivi.

III. DIMENSIONI DEL PROBLEMA

III.a. Dimensioni generali:

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima in circa quattrocento milioni i portatori cronici di Infezione da virus dell'epatite B (HBV), identificati sulla base della positività dell'antigene di superficie del virus (HBsAg). Di fatto, pertanto, il numero dei portatori cronici di HBV è circa 2 volte superiore rispetto a quello dei portatori d'infezione da virus dell'epatite C (HCV) e 7 volte maggiore di quello dei soggetti infettati dal virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV) (44).

Le persone nel mondo cronicamente infettate dal virus C dell'epatite (HCV) sono più di 170 milioni ed oltre 100.000 casi di epatocarcinoma (HCC) si registrano in un anno. Un numero simile di emorragie digestive ed episodi di scompenso ascitico, sono altrettanto registrate a causa del virus C dell'epatite. L'infezione da HCV è strettamente correlata con la strategia del virus di persistere nell'individuo infettato, non soltanto a livello epatico ma anche in sistemi extracellulari extraepatici. A differenza di quanto accade per il virus dell'epatite B (HBV), per il quale la persistenza dell'infezione è garantita dall'integrazione del genoma virale in quello della cellula ospite, per l'HCV la persistenza è in gran parte dipendente dalla sua abilità di mutare assetto antigenico e sfuggire così all'attacco immune dell'ospite infettato che mira ad eliminarlo. Tali mutazioni nel virus HCV sono responsabili, nel corso dell'infezione, di un'eterogenea e multiforme progenie di mutanti virali tra loro geneticamente distinti solo per minime variazioni genetiche (natura quasispecie del virus) ma capaci di sfuggire al controllo immunologico. Paradossalmente la produzione di anticorpi neutralizzanti, mirata alla clearance del virus, agisce invece da stimolo mutazionale sulla popolazione virale permettendo l'emergere di ceppi antigenicamente diversi da quello iniziale che elidono l'attacco immunologico dell'ospite. Ciò spiega almeno in parte l'elevato tasso di cronicizzazione dell'infezione, con percentuali che possono sfiorare anche l'80% dei soggetti infettati, nonostante la presenza di elevati titoli di anticorpi che di volta in volta si rinnovano contro i diversi epitopi del virus (45).

L'infezione da HBV si associa a un ampio spettro di forme cliniche, che vanno dall'epatite acuta benigna all'epatite fulminante e dallo stato di portatore cronico senza malattia all'epatite cronica, alla cirrosi e all'epatocarcinoma (HCC). Bisogna anche ricordare che l'HBV è, nel mondo, la causa più frequente d'insorgenza di HCC, tanto che l'OMS lo classifica come il più importante agente carcinogenetico noto dopo il fumo di tabacco. Sulla base del grado di divergenza della sequenza nucleotidica del suo genoma, l'HBV

viene classificato in 8 diversi genotipi (A-H), che presentano una distinta distribuzione etnica e geografica. In particolare, i genotipi A e D sono presenti prevalentemente in Europa, Africa e India mentre i genotipi B e C mostrano un'alta prevalenza in Asia. Nel nostro Paese il genotipo virale di più frequente riscontro è il genotipo D. (44).

Anche se l'introduzione della vaccinazione da HBV ha cambiato positivamente l'epidemiologia dell'infezione nel nostro Paese, la malattia di fegato HBV-correlata rimane un importante problema per la sanità pubblica. Il corretto utilizzo dei vecchi e nuovi strumenti terapeutici è fondamentale per la cura del singolo e la prevenzione dell'infezione e delle complicanze dell'epatite cronica da HBV. (44).

Per quanto riguarda l'epatite B, i dati di prevalenza di HBsAg (l'antigene di superficie di HBV, ovvero il marcatore sierico dell'infezione) oscillano in Italia tra lo 0,7% dello studio condotto a Camporeale (Sicilia), fino all'1,6% di uno studio condotto nel 2000 su donne gravide (Tabella1). In linea generale gli studi epidemiologici recenti indicano che la prevalenza di portatori cronici di HBV è inferiore all'1%, anche se in alcuni gruppi circoscritti di popolazione (immigrati provenienti da zone ad elevata endemia) la prevalenza è più alta. Complessivamente la malattia cronica da HBV rappresenta il 10-12% dei soggetti con epatopatia cronica (10).

Comune (Regione)	N° soggetti	Prevalenza di HBsAg	Anno
Valentano (Lazio)	681	1,0%	1994
Sersale (Calabria)	1.352	0,8%	1996
Buonalbergo (Campania)	488	0,2%	1997
Camporeale (Sicilia)	721	0,7%	1999
Cittanova (Calabria)	1.645	0,8%	2002
Partorienti	10.000	1,6%	2000

Tab.1: Prevalenza di HBsAg nella popolazione generale in alcuni comuni d'Italia ed in un campione nazionale di partorienti anno 2005 (10).

Secondo dati recenti, la prevalenza di HBsAg tra le partorienti italiane si attesta intorno allo 0,4%, mentre è sensibilmente superiore (5,9%) nelle donne provenienti dall'Est Europa, dall'Asia e dall'Africa (11). Dei 3.900.000 immigrati in Italia, quasi un milione proviene da zone ad endemia elevata per HBV, circa 2.500.000 provengono da zone ad endemia intermedia (sub-continente indiano, Europa dell'Est e Africa del Nord) mentre un numero esiguo proviene da zone a bassa endemia (Stati Uniti, Australia, Europa occidentale).

Globalmente possiamo stimare che in Italia vi siano almeno 250.000-300.000 immigrati HBsAg positivi; due indagini epidemiologiche su gruppi di immigrati hanno documentato una prevalenza dell'infezione da HBV del 6,4% e 10,7% (12,13).

III.b. Dimensioni regionali: costi ricoveri, costi terapie ed outcome atteso di appropriatezza.

In Basilicata la prevalenza di HBV si attesta intorno allo 0,5 %, in una popolazione di 588.000 residenti, simile a quella del territorio nazionale (14), con prevalenze nettamente più elevate nei soggetti originari da aree geografiche ad alta endemia, ed una prevalenza negli immigrati del 2-6%, in base all'area geografica di provenienza.

Negli anni 2009 – 2010 si sono registrati ricoveri complessivi (per tutte le patologie), totali (2009 + 2010) e cumulati intra ed extra Regione per una spesa nazionale pari a € 599.751.993,19.

Attualmente, malgrado la prevalenza resti costante secondo la media nazionale, la numerosità delle ospedalizzazioni per epatopatia in Basilicata ha subito un incremento, e negli ultimi 3 anni si è attestata intorno al 1,7%. (Tab. 2)

Ne deriva un conseguente aumento della spesa ospedaliera per la gestione delle epatiti virali che, nel biennio 2009-2010, è stata di € 11.315.863,48 e che risulta anche essere pari al 2% del totale ricoveri per tutte le patologie, in riferimento alla spesa delle ospedalizzazioni per cirrosi compensate e scompensate dei residenti, in e fuori Regione (Tab. 3).

Del resto si può osservare che la spesa farmaceutica per epatiti virali, in Basilicata, si attesta a livelli molto bassi di trattamento, rispetto al potenziale d'infezione che prevale nella popolazione (Tab. 5).

Inoltre la percentuale di genere, quasi sovrapponibile pur in una patologia ad elezione maschile, fa supporre che più che cronicizzare in forma controllata secondo gli adeguati follow-up, le epatopatie nella popolazione lucana tendano a raggiungere le fasi avanzate(cirrosi compensate e scompensate) con conseguenti ricadute sui costi dei management clinico-terapeutici (Tab. 3).

Da una osservazione dei dati disponibili emerge che è minima la percentuale dei soggetti afferenti a centri di cura e che adottano tempestivi protocolli terapeutici che controllano la storia naturale delle epatopatie.

Pur ipotizzando un incremento dell'approccio tempestivo alle terapie e follow-up del 10% si otterrebbe un dimostrato decremento dell'impatto della spesa ospedaliera, rispetto alla storia naturale della malattia (Fig.1).

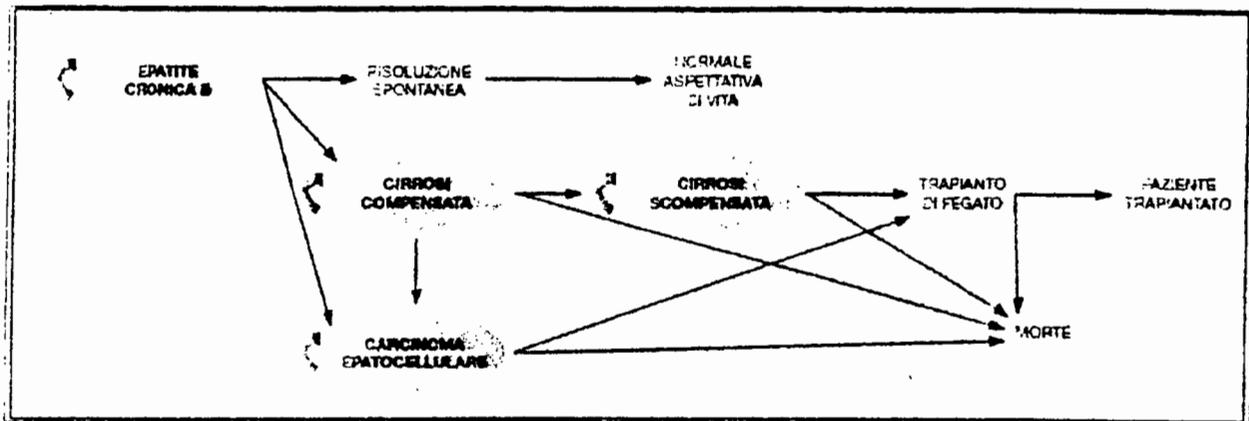


Fig.1.: Storia naturale dell'Epatite cronica virale B. Fonte: Colombo et al, Clinicoecon Outcomes Res. 2011; 3: 37-46

Pertanto, il perseguimento dell'appropriatezza delle cure e dell'uso delle risorse da condividere con il comparto medico ospedaliero e specialistico ambulatoriale, attraverso l'individuazione di percorsi assistenziali integrati, può trovare più facile soluzione se si individuano strumenti e modi di collaborazione tra tutti gli attori del sistema, sia quelli operanti sul versante prescrittivo, sia quelli di tutela della persona, sia quelli eroganti le prestazioni.

L'obiettivo è teso ad una concreta presa in carico dei pazienti cronici nell'ambito delle cure primarie (Chronic Care Model), dal processo di definizione fino all'approfondimento diagnostico da parte degli specialisti e delle strutture, attraverso l'attuazione e la gestione programmata dei percorsi diagnostico-terapeutici (PDT).

Costi ricoveri:

Ricoveri		2009				2010			
		num	%	costo	%	num	%	costo	%
Total	In Basilicata	91.296	79,2	225.386.672,36	75,0	88.102	78,3	225.782.169,72	75,7
	Fuori regione	23.982	20,8	75.295.798,45	25,0	24.371	21,7	73.287.352,66	23,3
Epatopatie	In Basilicata	1.421	79,9	4.167.984,61	74,6	1.454	79,9	4.394.880,04	76,7
	Fuori regione	358	20,1	1.420.898,70	25,4	365	20,1	1.332.100,13	23,3

Tab.2: Costi ricoveri ospedalieri totali DRG patologie e per DRG epatiti Regione Basilicata 2009 – 2010 (Elaborazione S.I.S. Regione Basilicata, Fonte SDO)

Ricoveri		2009				2010			
		num	%	costo	%	num	%	costo	%
Epatopatie		1.779	100	5.588.883	100	1.819	100	5.726.980	100
Epatopatie	In Basilicata	1.421	79,9	4.167.984,61	74,6	1.454	79,9	4.394.880,04	76,7
	Fuori regione	358	20,1	1.420.898,70	25,4	365	20,1	1.332.100,13	23,3
Epatopatie	Maschi	982	55,2	2.988.734,44	53,5	1.066	58,6	3.443.487,72	60,1
	Femmine	797	44,8	2.600.148,87	46,5	753	41,4	2.283.492,45	39,9

Spesa per epatopatie

■ In Basilicata ■ Fuori regione



2009



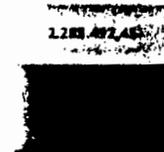
2010

Spesa per epatopatie

■ Maschi ■ Femmine



2009



2010

Tab.3: Numerosità e costi ricoveri ospedalieri per epatopatie DRG Regione Basilicata 2009 – 2010 (Elaborazione S.I.S. Regione Basilicata, Fonte SDO)

	2009	2010
Numerosità percentuale dei ricoveri per epatopatie vs totale ricoveri	1,54 %	1,62 %
Costo percentuale dei ricoveri per epatopatie vs costo ricoveri totali regione	1,86 %	1,91 %

Tab.4: Percentuali di costi e ricoveri ospedalieri per epatopatie verso costi e ricoveri totali patologie, per DRG Regione Basilicata 2009 – 2010 (Elaborazione S.I.S. Regione Basilicata, Fonte SDO)

Costi terapie:

Spesa annua diretta e ospedaliera per farmaci antivirali per uso sistemico ed immunomodulatori (interferoni) per la terapia dell'HBV Regione Basilicata							
Nome commerciale	Produttore	Principio attivo	Costo acquisto (€) anno	Quantità confezioni anno 2009	Costo acquisto (€) anno	Quantità confezioni anno 2010	
HEPSERA	Gilead	Adefovir	€ 233.954,00	551	€ 214.872,00	519	
PEGASYB	Rachis	Interferone pegolato	€ 24.278,80	177	€ 19.742,36	76	
BARACLIDE	BMS	Entecavir	€ 219.244,00	527	€ 119.654,00	282	
SEBIVO	Novartis	Telbivudina	€ 34.184,00	87	€ 33.318,00	80	
VIREAD	Gilead	Tenofovir	€ 84.418,00	308	€ 103.600,00	374	
ZEFFIX	GSK	Lamivudina	€ 42.048,00	881	€ 54.004,00	772	
totale			€ 638.124,80	2.281	€ 518.878,36	2.177	

Spesa annua convenzionata per farmaci antivirali per uso sistemico ed immunomodulatori (interferoni) per la terapia dell'HBV Regione Basilicata							
Nome commerciale	Produttore	Principio attivo	Costo acquisto (€) anno	Quantità confezioni anno 2009	Costo acquisto (€) anno	Quantità confezioni anno 2010	
ZEFFIX	GSK	Lamivudina	€ 301,19	67	76,86	2	

(per PEGASYB si tiene un conto del 5% sul totale)

Tab.5: (Elaborazione. Regione Basilicata, FonteNSIS)

Spesa annua diretta e ospedaliera per farmaci antivirali per uso sistemico per la terapia dell'HBV							
Nome commerciale	Produttore	Principio attivo	Costo acquisto (€) anno	confezioni 2009	Costo acquisto (€) anno	confezioni 2010	
HEPSERA	Gilead	Adefovir	€ 233.954,00	551	€ 214.872,00	519	
BARACLIDE	BMS	Entecavir	€ 219.244,00	527	€ 119.654,00	282	
SEBIVO	Novartis	Telbivudina	€ 34.184,00	87	€ 33.318,00	80	
VIREAD	Gilead	Tenofovir	€ 84.418,00	308	€ 103.600,00	374	
ZEFFIX	GSK	Lamivudina	€ 42.048,00	881	€ 54.004,00	772	
totale			€ 613.848,00	2.154	€ 528.248,00	2.027	

Spesa annua convenzionata per farmaci antivirali per uso sistemico per la terapia dell'HBV							
Nome commerciale	Produttore	Principio attivo	Costo acquisto (€) anno	confezioni 2009	Costo acquisto (€) anno	confezioni 2010	
ZEFFIX	GSK	Lamivudina	€ 301,19	67	76,86	2	

Outcome atteso di appropriatezza:

A seguito della corretta ed auspicabile applicazione del presente PDTA ed a fronte della spesa ospedaliera per la gestione delle epatiti virali (2009-2010) di € 11.315.863,48 che , rappresenta il 2% (2009-2010) del totale ricoveri per tutte le patologie, ci si pone il seguente :

OBIETTIVO GENERALE:

Ridurre la spesa della gestione delle epatopatie nel triennio 2012-2014 del 10% nel 2012, del 20% nel 2013 e del 20% nel 2014, con conseguente risparmio medio triennale di: € 5.657.931,74.

Finalizzati al raggiungimento dell'obiettivo di cui sopra, si articolano i seguenti:

SOTTO-OBIETTIVI DI PERIODO:

- 1) Breve Periodo: Ottimizzazione delle risorse in sintonia di appropriatezza prescrittiva:

In conformità alle linee guida e alle evidenze scientifiche non appare indicata, in prima istanza, la prescrizione dell'Adefovir né la prosecuzione della somministrazione dello stesso principio attivo indipendentemente dalla risposta alla terapia. Pertanto le farmacie territoriali aziendali in presenza delle situazioni sopradette, in fase di distribuzione del farmaco, particolarmente per piani terapeutici redatti in strutture di fuori regione, avranno cura di inviare il paziente ad una struttura patologia regionale per l'aggiornamento del piano terapeutico individuale.

I Centri epatologici regionali, comunque, nella scelta del regime di semplificazione, valuteranno i costi ed opereranno la semplificazione solo in caso di parità o riduzione dei costi del regime semplificato rispetto al regime iniziale, fatto salvo il rispetto delle linee guida, e salvo situazioni di scelte "obbligate" per grave tossicità e/o resistenza in atto.

Esempio di regimi di semplificazione che comportano anche riduzione di spesa:

- Passaggio da Adefovir a Tenofovir.
- Passaggio da LAM+Adefovir a LAM+Tenofovir
- Passaggio da LAM+Adefovir a Tenofovir.

2) Medio Periodo: Ottimizzazione delle risorse in funzione del rapporto costo/efficacia: - Laddove indicato dalle Linee Guida e, secondo parere clinico, il farmaco va scelto considerando il rapporto costo/efficacia migliore per riservarsi le opportunità di contribuire al progetto di spesa programmata.

Quindi nel rispetto delle scelte cliniche e del miglior impiego di risorse pubbliche, considerando la riclassificazione di alcuni di questi farmaci ospedalieri (H) nel PHT ("doppio canale" come da determinazione AIFA del 2 Novembre 2010), al fine di poter garantire a tutti i cittadini i trattamenti con farmaci tecnologicamente avanzati se pur ad alto costo, si suggerisce l'impiego dei prodotti a partire dalla miglior costo/efficacia come da Tab. 17 del presente documento che qui di seguito anche si anticipa:

ICER EPATITE B TOTALE (Cronica MODERATA + CIRROSI)						
	C	E	C/E	ΔC	ΔE	ΔC/ΔE
Treatment	Mean cost per patient	Mean QALYs per patient	Mean cost per QALYs	Delta cost	Delta QALYs	ICER QALYs
Progressione naturale	€ 3.236	0,750	€ 4.316			
Tenofovir	€ 8.842	0,818	€ 7.141	€ 2.606	0,068	€ 38.118
Peghilato (1° anno) → Tenofovir	€ 8.314	0,809	€ 7.802	€ 3.078	0,059	€ 51.746
Peghilato (1° anno) → Entecavir	€ 7.190	0,811	€ 8.868	€ 3.954	0,061	€ 64.638
Lamivudine (→add-on Tenofovir)	€ 5.519	0,791	€ 6.979	€ 2.283	0,041	€ 55.602
Entecavir	€ 6.917	0,820	€ 8.437	€ 3.681	0,070	€ 52.491
Telbivudina	€ 7.526	0,812	€ 9.268	€ 4.291	0,063	€ 68.589
Adefovir	€ 8.424	0,804	€ 10.484	€ 5.188	0,054	€ 96.455

Tab.17: Analisi ICER TOTALE (HBV cronica moderata + cirrosi):

- cominciare con Lamivudina non conviene perché il costo annuo COMPLESSIVO è maggiore della terapia di prima linea come Tenofovir;
- Telbivudina non rimborsata in UK (NICE).
- Tenofovir presenta la migliore costo efficacia (NICE).

(Clinico Economics and Outcomes Research A cost-effectiveness analysis of different therapies in patients with chronic hepatitis B in Italy Authors: Giorgio L Colombo, Giovanni B Gaeta, Mauro Viganò, et al. Published Date February 2011 , Volume 2011:3 Pages 37 - 46 DOI 10.2147/CEOR.S16655)

Legenda:

C: costo medio annuo per paziente
 E: qualità vita media annua
 C/E: stato di salute ideale

ΔC : differenza costo rispetto NON trattamento

ΔE : differenza fra qualità del NON trattamento con la qualità del trattamento

$\Delta C/\Delta E$: costo efficacia

3) Lungo Periodo: Attivazione della rete regionale Ambulatori Patologie Epatiche [APE].

Attivazione del registro di rete regionale per l'emersione del sommerso e l'individuazione precoce dei pazienti che necessitano di cure. La rete dovrà anche prevedere tutte quelle azioni di monitoraggio indicate nel Cap. XVI del presente documento: "Schede di monitoraggio delle terapie antivirali".

IV. STORIA NATURALE DELL'EPATITE CRONICA B

La storia naturale dell'epatopatia HBV correlata è caratterizzata dall'alternanza di fasi di attiva replicazione e fasi di bassa o assente replicazione virale che dipendono dall'interazione tra il virus e il sistema immunitario. L'andamento nel tempo è variabile ma tendenzialmente progressivo in circa il 30% dei casi, passando dall'epatite cronica attiva, con vari gradi di fibrosi, fino alla cirrosi e alle sue temibili complicanze (ascite, ittero, encefalopatia, emorragia da varici esofagee, epatocarcinoma) (7, 9). La tendenza alla progressione della malattia è determinata da fattori propri del virus (carica virale e genotipo) e dell'ospite quali la presenza di co-infezioni (HCV, HDV o HIV), l'abuso alcolico, il sovrappeso, il sesso maschile, la steatosi, il diabete, la dislipidemia ed il sovraccarico di ferro. I principali fattori di predizione della sopravvivenza sono l'età del paziente, gli indici di funzione epatica (i valori di albumina e bilirubina) e i dati clinici che indirettamente indicano la presenza di ipertensione portale (la conta delle piastrine e la presenza di splenomegalia). E' però noto che il più importante fattore prognostico negativo per la progressione della malattia è l'attiva replicazione virale. Esiste infatti una diretta correlazione tra livelli di HBV DNA e il rischio di evoluzione verso la cirrosi, sviluppo di epatocarcinoma e morte per malattia epatica (15, 17). In maniera simile è nota la diretta correlazione esistente tra soppressione della carica virale e miglioramento dell'istologia epatica e dell'outcome clinico (18).

Le complicanze più gravi si verificano negli stadi avanzati di malattia dove la probabilità di sviluppare epatocarcinoma, scompenso epatico e morte raggiunge rispettivamente il 25%, 7% e 16% a cinque anni. Proprio l'epatocarcinoma e lo scompenso sono le principali cause di decesso o di trapianto di fegato nei pazienti con epatite cronica da HBV. Nei pazienti HBeAg positivi non trattati, l'incidenza di cirrosi varia tra 1,6 e 3,8 per 100 anni/persona con un'incidenza cumulativa di cirrosi a 5 anni compresa tra l'8 e il 17% (9). La progressione in cirrosi è più frequente e rapida nei pazienti HBeAg negativi con un tasso annuo compreso tra l'2,8 e 9,7 per 100 anni/persona, con un'incidenza cumulativa a 5 anni compresa tra 13-38% (9).

La disponibilità dei trattamenti ha però modificato il decorso clinico dell'epatite cronica da HBV e il rischio di complicanze migliorando la storia clinica della malattia. Il raggiungimento, nel più rapido tempo possibile, di livelli non rilevabili di HBV DNA ed il blocco della replicazione virale in maniera sostenuta nel tempo oltre a controllare l'evoluitività dell'epatopatia riduce il rischio di comparsa di farmaco-resistenza ed aumenta

la possibilità di sieroconversione ad anti-HBe nei pazienti HBeAg-positivi e la perdita di HBsAg sia nei pazienti HBeAg-positivi che negativi (19, 20). A seguito della soppressione virologica sostenuta è possibile ottenere nel tempo un miglioramento istologico e la regressione della fibrosi e della cirrosi (21). I pazienti con cirrosi che mantengono una persistente soppressione virologica hanno un minor numero di complicanze (peggioramento della funzione epatica e incidenza di epatocarcinoma) sia rispetto ai trattati con placebo che a coloro i quali perdono la risposta per comparsa di farmacoresistenza (22). Inoltre nei pazienti con cirrosi, il mantenimento di una replicazione virale soppressa riduce lo sviluppo e la progressione delle varici esofagee ed il rischio di sanguinamento rispetto a coloro che perdono la risposta e sviluppano resistenza clinica e permette di evitare in molti casi l'indicazione al trapianto di fegato.

V. RUOLO DEL MEDICO SPECIALISTA

Compito dello Specialista è quello di inquadrare in maniera accurata la malattia epatica e valutare se vi sia indicazione al trattamento. Per far questo ci si avvale di varie metodologie cliniche, di laboratorio e strumentali, ed eventualmente della biopsia epatica che rimane il gold standard per la valutazione dello staging (grado di fibrosi) e grading (attività necroinfiammatoria).

Le attuali strategie di trattamento dell'infezione con virus dell'epatite B sono modulate sul profilo virologico del paziente, sull'entità del danno epatico e sono distinte nei pazienti HBeAg positivi e negativi (26, 27).

Nei primi l'obiettivo è la siero-conversione ad anti-HBe, poichè questo determina una significativa riduzione della replicazione virale, del danno epatico e del rischio di progressione a cirrosi ed epatocarcinoma (28). Nei pazienti HBeAg-negativi l'obiettivo è quello di sopprimere efficacemente e persistentemente la replicazione virale al fine di normalizzare le transaminasi e ridurre l'infiammazione arrestando o ritardando la progressione della fibrosi ed impedendo così lo sviluppo di complicanze.

Inoltre, con il presente PDTA, viene fatto obbligo al Medico Specialista di compilare le schede regionali per la prescrizione dei farmaci antivirali utilizzati nei piani terapeutici specifici (Cap. 16).

Tali schede, portate dai pazienti presso i punti farmaceutici di riferimento (ospedale e/o territorio) per ritirare i propri farmaci prescritti, dovranno essere inviate con cadenza trimestrale dal direttore della farmacia all'ufficio Politiche del Farmaco della Regione Basilicata.

VI. RETE REGIONALE AMBULATORI PATOLOGIE EPATICHE [APE]

Modello di rete per l'assistenza del paziente affetto da epatite cronica virale (HBV / HCV):

I Livello:

- MMG
- Centri ambulatoriali specialistici distrettuali aziendali ed Ambulatori Patologie Epatiche [APE] presso le seguenti sedi aziendali dei servizi di malattie infettive, medicina interna e gastroenterologia:
 1. Distretto di Matera (ex ASL 4 Matera) ASM Matera
 2. Distretto di Policoro (ex ASL 5 Montalbano J.) ASM Matera
 3. Distretto di Lagonegro (ex ASL 3 Lagonegro) ASP Potenza
 4. Distretto di Venosa (ex ASL 1 Venosa) ASP Potenza
 5. Distretto di Villa D'Agri (ex ASL 2 Potenza) ASP Potenza

II Livello:

- Strutture ospedaliere delle aziende sanitarie locali di Potenza e Matera e l'Azienda Ospedaliera Regionale San Carlo di Potenza (PZ), presso le quali sono presenti i servizi di malattie infettive, medicina interna e di gastroenterologia.

L'erogazione delle prestazioni relative all'epatiti virali, vengono erogate in regime di degenza, DH, DS ed in regime ambulatoriali.

I distretti aziendali dell'ASP e dell'ASM individueranno ulteriori ambulatori specialistici distribuiti sul territorio di riferimento (USIB).

Compiti del MMG

Il MMG prende in carico il paziente, e quando rileva valori alterati prescrive la prima visita epatologica e specifici esami di laboratorio (Cap. VIII del presente PDTA: "Identificazione dei portatori asintomatici di HBsAg").

Compiti dello specialista

- Presa in carico temporanea dei pazienti con epatiti (HBV / HCV) gestiti dai MMG.
- Valutazione delle complicanze nei pazienti che accedono per la prima volta all'ambulatorio specialistico
- Inquadramento diagnostico, terapeutico del paziente con epatiti (HBV / HCV).
- Valutazione periodica secondo il Follow-up programmato durante il trattamento

Modalità di accesso per le varie tipologie di prestazioni.

Il paziente, dopo avere eseguito gli esami di laboratorio, prescritti su ricettario regionale dal MMG, accede alla **prima visita** specialistica, previa prenotazione attraverso il CUP regionale. Lo specialista ospedaliero, sulla base degli esami conferiti, conferma la diagnosi o in alternativa richiede esami di laboratorio di approfondimento. Redige il certificato di patologia ai fini del riconoscimento, da parte dell'Azienda Sanitaria territorialmente competente, dell'esenzione per patologia . (codici esenzione 00 – 01 e codici categoria patologica 008 - 016).

Lo specialista prescrive analisi di approfondimento e programma appuntamenti per individuare eventuali complicanze e/o comorbidità, attraverso prestazioni strumentali al fine di effettuare una valutazione complessiva del quadro patologico. Egli redige anche la relazione clinica ed il piano terapeutico che vengono inviate al MMG (Cap. VIII del presente PDTA: "Identificazione dei portatori asintomatici di HBsAg").

Tale valutazione, in base alla gravità della patologia ed alla presenza / assenza di complicanze, consente di stabilire se il paziente debba essere preso in carico, seppur temporaneamente, dallo specialista o dal MMG per la gestione ordinaria.

Saranno previsti i controlli periodici (visita epatologica di controllo) programmati per la rivalutazione del quadro clinico secondo il piano terapeutico.

La **visita di controllo**, prescritta dal MMG viene prenotata tramite CUP e si effettua presso le strutture ospedaliere sopra definite. Il paziente dovrà presentare allo specialista gli esami di controllo.

Nel caso di sopravvenute esigenze e/o peggioramento del quadro clinico (ad esempio improvvisi quadri itterici o *flares* delle transaminasi ecc.), il MMG deve anticipare la visita di controllo.

VII. IDENTIFICAZIONE DEI PORTATORI ASINTOMATICI DI HBsAg

Considerata la bassa percentuale dei portatori di infezione da HBV nella popolazione generale, non è raccomandata la ricerca sistematica di soggetti HBsAg positivi mediante screening di massa, giudicato non conveniente in termini di costo-efficacia.

Lo screening per HBsAg (meno di €2 per soggetto), è invece raccomandato in alcune categorie di individui "a rischio" poiché, essendo l'infezione da HBV spesso completamente asintomatica, solo lo screening permette l'identificazione precoce dei portatori. L'individuazione delle persone infette consente di avviarle ad interventi di counselling, di approfondimento clinico e terapeutico e di estendere lo screening al contesto familiare per identificare altri portatori di infezione o viceversa, se non ancora infettati, consigliare loro la vaccinazione (23):

L'HBsAg deve essere sistematicamente ricercato in tutti i soggetti indicati qui di seguito:

- ⇒ **Anamnesi per malattie sessualmente trasmesse**
- ⇒ **Bambini adottivi**
- ⇒ **Donatori di organi e di sangue**
- ⇒ **Donne gravide**
- ⇒ **Immigrati da: Africa, Medio ed Estremo Oriente, Est Europeo**
- ⇒ **Individui sottoposti a tatuaggi e piercing**
- ⇒ **Omosessualità maschile praticata**
- ⇒ **Partner sessuali e conviventi e familiari di primo grado di portatori di HBsAg**
- ⇒ **Pazienti con infezione da HCV o HIV o con segni di epatopatia cronica**
- ⇒ **Pazienti con ipertransaminasemia confermata**
- ⇒ **Pazienti ematologici, oncologici, reumatologici, gastroenterologici, dermatologici, etc per i quali sia previsto un trattamento immunosoppressivo, o chemioterapico, o immunomodulante o con farmaci biologici (in questi soggetti, in assenza di positività per HBsAg, va ricercata anche infezione occulta con test anti-HBc/ant-HBs/HBV-DNA).**
- ⇒ **Pazienti in dialisi**
- ⇒ **Soggetti che operano nel mondo della sanità**
- ⇒ **Soggetti con importante storia familiare di malattia epatica o di epatocarcinoma**
- ⇒ **Soggetti con partners sessuali multipli**
- ⇒ **Soggetti istituzionalizzati**
- ⇒ **Tossicodipendenti attivi e progressi**
- ⇒ **Trasfusi prima del 1973 (anno di inizio dello screening HBV nei donatori)**

Un recente studio di Cicchetti e colleghi (24), ha chiaramente dimostrato, mediante l'uso di modelli di Markov (analizzati nel presente PDTA tramite Budget Impact Model, BIM), l'utilità in termini di costo/beneficio dell'identificazione e del trattamento dei soggetti appartenenti a categorie a rischio rispetto al trattamento delle sole complicanze correlate alla cirrosi (scompenso e epatocarcinoma). Il trattamento è risultato in ogni caso costo/efficace rispetto al non trattamento, anche tenendo conto dei costi differenziati, e non trascurabili, dei farmaci disponibili.

Nella categoria a rischio rientrano anche i pazienti da avviare a trattamenti immunosoppressivi e/o chemioterapici nei quali sia la presenza di HBsAg che l'eventuale presenza dei marcatori di pregressa esposizione ad HBV (HBsAg sieronegativi ma anti-HBc positivi) può costituire un rischio di riattivazione di HBV.

In tali contesti clinici questi pazienti andranno avviati all'iter diagnostico terapeutico previsto con integrazione fra lo specialista che ha in carico il paziente e l'epatologo di riferimento.

Nel caso di un progetto che preveda, dopo l'identificazione di un soggetto HBsAg, un intero Percorso Diagnostico Terapeutico, i successivi esami e i relativi costi non sono facilmente quantificabili in quanto legati a età, stadio di malattia, eventuali comorbidità. La sinergia tra Medico di Medicina Generale e Specialista consente di poter gestire al meglio tali pazienti.

Gli esami da richiedere in prima istanza nel soggetto ritrovato portatore di HBV sono:

- Indici di citolisi e di funzionalità epatica: AST/ALT, gammaGT, protidogramma elettroforetico, attività protrombinica, emocromo completo.
- Marcatori virali: HBeAg/anti-HBe, anti-HBc IgM, HBV DNA, anti-HDV, anti-HCV; anti-HIV (nei casi con fattori di rischio)
- Ecografia addominale.

Queste indagini permettono di identificare i soggetti che presentano segni di malattia epatica e/o di attiva replicazione virale (HBV-DNA > 2000 UI/mL) o infezioni in atto, da avviare immediatamente alla valutazione dello Specialista. Nei casi che risultano portatori inattivi senza segni di malattia epatica (soggetti HBsAg positivi con transaminasi del tutto normali, HBV-DNA < 2000 UI/mL, assenza di infezioni HDV, HCV, HIV ed ecografia epatica normale) è opportuno un monitoraggio di ALT AST ed HBV-DNA ogni 3 mesi per almeno 12 mesi, considerando che alcuni portatori presentano malattia epatica con transitorie fasi di remissione. Dopo un anno di valori sempre nella norma il monitoraggio può divenire semestrale.

Va ricordato che anche il portatore inattivo senza segni di malattia va considerato infettante, e dovrebbe attenersi ad abitudini alimentari salutari, evitando alcolici, eccessi calorici ed il sovrappeso.

Il MMG dovrebbe indirizzare il paziente allo Specialista in tutte le situazioni di dubbio su una possibile patologia epatica. In ogni caso tutti i portatori di HBsAg, anche apparentemente inattivi e senza patologia epatica evidente, dovrebbero essere riferiti allo Specialista entro il primo anno dalla diagnosi, per essere sottoposti ad una valutazione non invasiva dello stato del fegato con Ecografia Epatica eventualmente con ELASTOGRAFIA, metodica di recente introduzione che permette con discreta accuratezza di identificare i soggetti con infiammazione/fibrosi epatica senza ricorrere alla biopsia del fegato, o, in ogni caso, di selezionare i soggetti a maggior rischio per patologie epatiche evolutive, da confermare eventualmente con biopsia epatica (25).

Vanno in ogni caso riferiti immediatamente allo Specialista tutti i portatori di HBsAg che presentano:

- ⇒ **Alterazioni, anche minime, delle transaminasi e/o di altre prove epatiche**
- ⇒ **Familiarità per cirrosi/epatocarcinoma**
- ⇒ **Livelli di HBV-DNA >2000 UI/ml**
- ⇒ **Positività per anti-HDV, anti-HCV**
- ⇒ **Segni ecografici di epatopatia**
- ⇒ **Segni o sintomi di malattia epatica**

Questi pazienti saranno quindi valutati per patologia epatica, ivi compreso il rischio di trasmissione, e/o indicazione a terapia. L'eventuale profilassamento, disposto dallo specialista, sarà effettuato dal medico di igiene in sede distrettuale. Il MMG rimane comunque il punto di riferimento del paziente, in quanto ha la possibilità e capacità di percepire i disagi, le incertezze ed i dubbi che generalmente si accompagnano alla presa di coscienza della malattia ed all'eventuale terapia. E' noto infatti che la buona aderenza al trattamento è uno dei fattori condizionanti il successo terapeutico e quindi, in assenza di effetti collaterali severi, il paziente deve essere guidato ed incoraggiato alla prosecuzione della terapia.

Al MMG è chiesto di saper informare il paziente onde evitare false aspettative e richieste di trattamento non motivate; segnalare i pazienti non candidabili ad un trattamento per eventuali comorbilità e di mantenere la collaborazione con la rete ospedaliera per il monitoraggio della malattia, degli eventi avversi e delle patologie concomitanti.

VIII. ALGORITMO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO NEL PORTATORE DI HBsAg

Il portatore di HBsAg deve essere valutato per:

- ⇒ **Attività virale:**
 - mediante HBV-DNA quantitativo, ripetuto ad intervalli periodici nei casi borderline
- ⇒ **Attività di malattia epatica:**
 - mediante ALT AST ripetute ad intervalli periodici nei casi borderline
- ⇒ **Attività virale significativa (HBV-DNA > 2000 UI/mL) e/o attività di malattia:**
 - va valutato lo stadio della malattia epatica (mediante indagini biomorali di funzionalità epatica, esame clinico, ELASTOGRAFIA ed eventualmente biopsia epatica)
- ⇒ **Cofattori di malattia**
 - infezione HCV, HDV, alcool, sindrome metabolica
- ⇒ **Biopsia epatica:**
 - indicata in tutti i portatori di HBsAg con elevati indici di rischio per patologia evolutiva, peraltro non definibile in modo certo con diagnostica non invasiva
- ⇒ **Pazienti con cirrosi:**
 - va attuata una valutazione per varici esofagee e monitoraggio ecografico ed ecocolor Doppler del fegato ogni 6 mesi, indipendentemente dalla risposta ottenuta con terapia antivirale.

Trattamento antivirale della Epatite cronica HBeAg-positiva

Un trattamento antivirale è indicato nei pazienti con attiva replicazione virale (viremia maggiore di 20.000 IU/ml), HBeAg-positivi da almeno 6 mesi, e malattia epatica attiva ovvero con ipertransaminasemia o con presenza di fibrosi all'esame istologico. I pazienti in fase di immunotolleranza (HBV DNA >20.000 UI/mL e ALT persistentemente normali) non vanno trattati. Tuttavia deve essere considerata la biopsia epatica nei pazienti con transaminasi borderline, nei pazienti con età maggiore ai 40 anni, o con valori di IgM anti-HBc >0,20 index. In questi casi il trattamento va iniziato in presenza di malattia epatica significativa riscontrata all'istologia (attività necroinfiammatoria o/e fibrosi significativa).

Un ciclo con Interferone pegliato alfa-2a per 48 settimane è raccomandato come trattamento di prima linea nei pazienti con buoni predittori di risposta (ALT elevate, HBV DNA <20.000.000 UI/mL, genotipo virale HBV-A o HBV-B). Il trattamento può essere interrotto dopo 3 mesi in caso di non risposta (calo di HBV-DNA <1 log) o in presenza di effetti collaterali importanti.

Non sono eleggibili a tale trattamento i pazienti con controindicazioni all'interferone, i pazienti con cirrosi e con ipertensione portale nei quali un picco di transaminasi indotto

dall'interferone può provocare insufficienza epatica grave. In questi casi, così come nei pazienti con fibrosi significativa non responder ad un precedente ciclo con interferone, è indicato un trattamento con antivirali diretti della classe degli analoghi nucleotidici/nucleosidici utilizzando tenofovir (TDF) o entecavir (ETV). Il trattamento con TDF o ETV va continuato per almeno 6-12 mesi dopo una stabile e confermata sierconversione ad anti-HBe o indefinitivamente, nel caso non si osservi sierconversione anti-HBe. Nei pazienti con cirrosi la terapia va proseguita sino ad eventuale scomparsa di HBsAg e sier conversione anti-HBs.

Durante il trattamento con analoghi, è indispensabile un monitoraggio periodico della risposta virologica (HBV-DNA ripetuto ogni 3 mesi) con modifica del regime terapeutico in caso di risposta parziale o comparsa di farmaco-resistenza. Nei pazienti in trattamento con TDF o ETV e HBV DNA non dosabile in due determinazioni successive, la viremia può essere ripetuta ogni 6 mesi (27).

Epatite cronica HBeAg-negativa

Un trattamento antivirale è indicato nei pazienti con attiva replicazione virale (viremia maggiore di 2.000 IU/ml), HBsAg positivi da almeno 6 mesi, e malattia epatica attiva cioè con ipertransaminasemia o presenza di fibrosi significativa all'esame istologico. Nei casi di malattia lieve, senza importante fibrosi epatica, vi è l'indicazione a trattare con Interferone pegilato per 48 settimane o ad effettuare solo un monitoraggio nel tempo. In caso di progressione di malattia i pazienti vengono avviati a trattamento con analoghi (ETV o TDF). I pazienti con malattia moderata/severa possono essere trattati con interferone per 12/24 mesi o con TDF o ETV. I pazienti con controindicazioni all'interferone o con mancata risposta ad un precedente ciclo con interferone vanno trattati con TDF o ETV. Il trattamento con analoghi va continuato a tempo indeterminato, sino ad eventuale negativizzazione di HBsAg., con monitoraggio periodico di HBV-DNA (ogni 3-6 mesi) e modifica del regime terapeutico in caso di risposta parziale o perdita della risposta virologica (27).

IX. PAZIENTI CON CIRROSI

Gli studi sulla terapia a lungo termine hanno dimostrato che i pazienti trattati hanno un minor numero di eventi clinici e, l'incidenza di scompenso nei pazienti con cirrosi compensata si riduce significativamente anche se i pazienti che sviluppano una resistenza al farmaco perdono tale beneficio sull'evoluzione della malattia (44).

I dati raccolti nel corso degli ultimi anni dimostrano come gli analoghi nucleosidici (AN), quali tenofovir ed entecavir sono in grado di stimolare un miglioramento istologico indotto dalla rapida soppressione della viremia grazie al fatto di essere antivirali dall'alta barriera genetica. In particolare il tenofovir è l'unico antivirale a non avere fatto registrare alcuna resistenza a distanza di cinque anni dall'utilizzo mantenendo la soppressione virale a lungo termine dell'HBV. Si evince, quindi, che tutti i pazienti con cirrosi epatica e attiva replicazione dell'HBV devono essere trattati con farmaci antivirali con l'obiettivo di ridurre il rischio di sviluppare lo scompenso della malattia, migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita. I pazienti con cirrosi epatica scompensata dovrebbero essere seguiti in centri specialistici che possono facilmente accedere ai centri di trapianto (ovviamente, se il paziente è in età e non presenta controindicazioni al trapianto stesso). In questo gruppo di pazienti il trattamento antivirale è urgente, perché l'obiettivo della terapia è la soppressione della viremia e la prevenzione dei "flares" epatitici che possono determinare un'insufficienza epatica. (44)).

I pazienti con cirrosi compensata o scompensata devono essere trattati con TDF o ETV in presenza di HBV-DNA dimostrabile nel siero con tecnica di elevata sensibilità (real-time PCR) indipendentemente dai valori di transaminasi sieriche (27).

Nel paziente cirrotico la tollerabilità e l'emergenza di ceppi resistenti vanno controllate molto strettamente. La funzionalità renale merita di essere monitorata con entrambi i farmaci.

X. LE TERAPIE

I farmaci a disposizione in Italia per il trattamento dell'epatite cronica da HBV sono: interferone alfa (standard e pegilato), lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina e tenofovir. Essi hanno caratteristiche diverse, con vantaggi e svantaggi che devono essere considerati in ogni singolo caso.

Gli interferoni sono una famiglia di proteine/citochine prodotte naturalmente dalle cellule in risposta a vari stimoli, tra i quali le infezioni virali. La somministrazione degli IFN avviene per via sottocutanea e i profili di tollerabilità possono variare tra i diversi pazienti. Criteri di esclusione al trattamento con gli interferoni sono: cirrosi scompensata, leucopenia severa, trombocitopenia severa, bassa compliance ai trattamenti ed al follow-up, depressione severa o anamnesi di malattie psichiatriche maggiori, gravidanza in atto, malattie autoimmuni attive, psoriasi severa o diatesi allergica con storia di anafilassi, grave patologia concomitante di altri organi ed apparati. Un trattamento di 12 mesi con interferone pegilato è in grado di indurre una risposta sostenuta in circa un terzo dei pazienti HBeAg-positivi e negativi e in un sottogruppo di questi ottiene la sieroconversione ad anti-HBs (29-31). L'uso dell'interferone è però gravato dalla comparsa di effetti collaterali per lo più lievi, ma in alcuni casi anche severi. La scarsa tollerabilità al trattamento per la comparsa di astenia, ipotensione/anoressia, sindrome simil-influenzale, e gli eventi avversi quali piastrinopenia e/o leucopenia impongono in alcuni casi una riduzione di dose o la sospensione del trattamento. Inoltre, per il rischio di aumento significativo delle transaminasi sia durante che dopo la fine del trattamento con possibili esacerbazioni della malattia e per l'occorrenza di severe infezioni conseguenti alla neutropenia farmaco-indotta, l'uso del farmaco è da riservare ai pazienti con epatopatia ben compensata. Nei pazienti in trattamento con interferone devono essere eseguiti l'emocromo completo e i test di funzionalità epatica ogni mese durante il trattamento e a 1, 3 e 6 mesi dopo la sospensione del trattamento. Il TSH e gli autoanticorpi non organo specifici devono essere determinati ogni 3 mesi fino a 3 mesi dalla sospensione del trattamento (27).

Nei pazienti non eleggibili all'interferone per controindicazioni, scarsa compliance o che non ne hanno ottenuto beneficio è indicato il trattamento soppressivo a lungo termine con gli analoghi al fine di raggiungere e mantenere nel tempo la persistente soppressione della replica virale. I farmaci antivirali in formulazione orale, analoghi nucleos(t)idici, attualmente

disponibili per l'epatite cronica da HBV sono adefovir (ADV), entecavir (ETV), lamivudina (LMV), telbivudina (LdT) e tenofovir (TDF).

Si tratta di molecole che non hanno dimostrato effetti collaterali gravi e non presentano particolari controindicazioni, possono tuttavia determinare lo sviluppo di farmaco-resistenza. Con l'uso degli analoghi di terza generazione (ETV e TDF) caratterizzati da potente effetto antivirale ed elevata barriera genetica, il rischio di farmaco-resistenza è oggi molto ridimensionato. La strategia terapeutica che utilizza questi farmaci ha dimostrato che a 3-5 anni il tasso di soppressione virologica è superiore al 90% e che il rischio di farmaco-resistenza è praticamente nullo (32-35).

Nei pazienti in trattamento con analoghi è importante valutare HBV DNA ogni 3-6 mesi con un metodo quantitativo di elevata sensibilità. Il paziente che non presenti al terzo mese di terapia un declino di HBV DNA >1 log è candidato ad una terapia alternativa. In caso di viremia ancora dosabile dopo 12 mesi dall'inizio del trattamento con ETV o TDF la terapia può essere ancora continuata nei pazienti con viremia al basale elevata e progressivo declino di HBV DNA. L'incremento di 1 log di HBV DNA in corso di terapia, confermato in due prelievi a distanza di un mese in un paziente aderente alla terapia, consente di porre diagnosi di farmaco-resistenza e richiede una pronta modifica della strategia terapeutica. Lo stato HBeAg/anti-HBe deve essere controllato ogni 3 mesi in modo da poter programmare l'interruzione della terapia 6-12 mesi dopo l'avvenuta sieroconversione ed il monitoraggio dell' HBV DNA deve continuare ogni 6 mesi dopo l'interruzione della terapia. Inoltre nei pazienti in trattamento con analoghi devono essere controllati: emocromo completo e i test di funzionalità epatica ogni 3 mesi. La clearance della creatinina e la stima del filtrato glomerulare (eGFR) calcolata secondo la formula Cockcroft Gault dovrebbero essere misurate al basale per individuare i pazienti che richiedono aggiustamenti del dosaggio e valutata almeno ogni 3 mesi nei pazienti con funzione renale alterata. Una riduzione del dosaggio degli analoghi deve essere effettuata nei pazienti con insufficienza renale secondo le indicazioni delle schede tecniche.

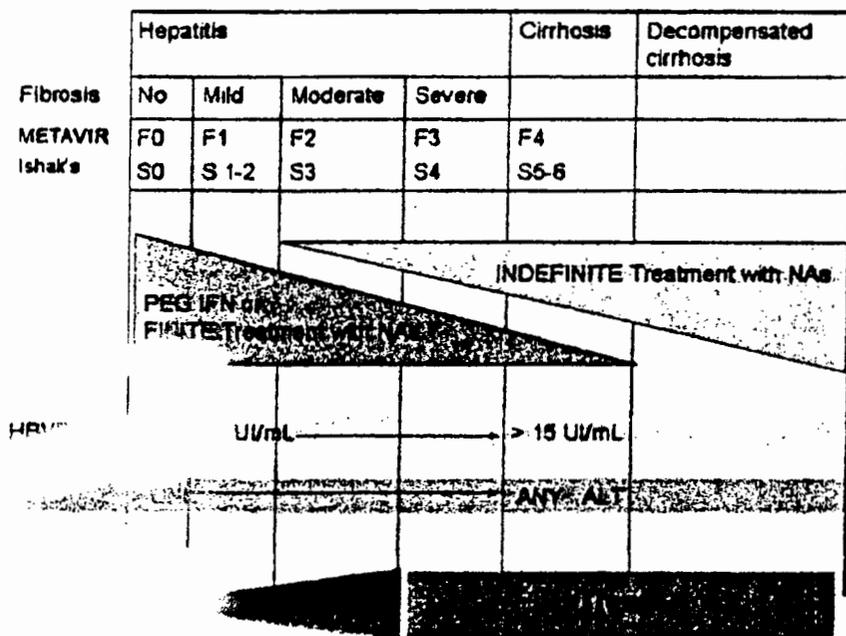


Fig.2: "Paradigma di Stresa": indicazioni per il trattamento dei pazienti con Epatite Cronica HBeAg positiva con o senza cirrosi. NAs= analoghi nucleos(t)idici (27)

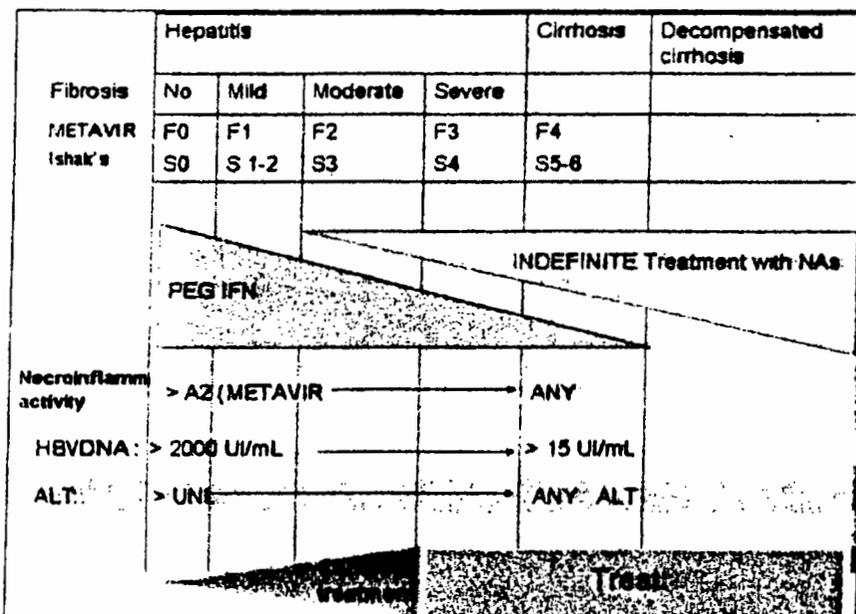


Fig.3: "Paradigma di Stresa": indicazioni per il trattamento dei pazienti con Epatite Cronica HBeAg negativa con o senza cirrosi. NAs= analoghi nucleos(t)idici (27)

Valutazione di efficacia e gestione della resistenza

Le tabelle 2-3-4 di seguito riportano le definizioni di risposta sia al trattamento con interferone che con analoghi secondo le Linee-guida EASL (26)

X.a INTERFERONE

Non risposta primaria	Diminuzione <1 log IU/ml dei valori basali di HBV DNA a 3 mesi di terapia
Risposta virologica	HBV DNA <2000 UI/ml dopo 24 settimane di terapia
Risposta sierologica	HBe sieroconversione in soggetti con epatite cronica HBeAg-positiva

Tab.6

X.b ANALOGHI NUCLEOS(T)IDICI

Non risposta primaria	Diminuzione <1 log IU/ml dei valori basali di HBV DNA a 3 mesi di terapia
Risposta virologica	HBV DNA non dosabile mediante PCR RT (<10-15 IU/mL) entro 48 settimane di terapia
Risposta virologica parziale	Riduzione dell' HBV DNA >1 log, ma HBV DNA ancora dosabile mediante PCR-RT a 24 o 48 settimane di terapia (in relazione alla potenza e barriera genetica del farmaco utilizzato)
Breakthrough virologico	Incremento >1 log confermato in 2 determinazioni successive dei livelli di HBV DNA rispetto al nadir

Tab.7

Qualora a 3 mesi di trattamento con interferone non si sia registrato un calo di almeno 1 log dei valori basali dell'HBV-DNA e a 6 mesi questo non sia sceso al di sotto di 200.000 UI/ml, il trattamento può essere considerato inefficace e sospeso (27).

Parimenti, gli analoghi vanno modificati se a 3 mesi di terapia non si sia osservato un decremento di almeno 1 log dell'HBV-DNA e se a 24 settimane con la telbivudina e a 48 settimane con entecavir e tenofovir la viremia non sia completamente soppressa, sebbene le mancate risposte primarie siano minime con gli analoghi di terza generazione e le resistenze risultino molto rare o del tutto assenti anche a 2 e più anni, per tale motivo la monoterapia con ETV e TDF può essere continuata fino alla completa clearance dell'HBV DNA anche nei pazienti con risposta virologica parziale (27).

X.c GESTIONE DELLE RESISTENZE

Resistenza a Lamivudina	Aggiungere tenofovir
Resistenza a Adefovir	Switch ⁽¹⁾ a tenofovir associando: se N236T, lamivudina, entecavir o telbivudina o switch a Truvada se A181V/T, entecavir o switch a Truvada
Resistenza a Telbivudina	Aggiungere tenofovir
Resistenza a Entecavir	Aggiungere tenofovir
Resistenza a Tenofovir	Aggiungere entecavir, telbivudina, lamivudina o switch a Truvada

Tab.8

NOTA 1: i pazienti che hanno fallito il trattamento con lamivudina e che hanno subito la successiva aggiunta (*add-on*) di adefovir, potrebbero trarre beneficio da una documentata alternativa terapeutica dell'analogo nucleotidico tenofovir.

Alcuni pazienti in trattamento con lamivudina più adefovir, che presentino una risposta virologica parziale per la presenza di profili multipli di resistenza, potrebbero agevolarsi nella riduzione della viremia passando a tenofovir, poiché la presenza di resistenza genotipica ad adefovir, pur non modificando la risposta terapeutica alla terapia di combinazione LAM + TDF, rappresenta comunque un significativo fattore di rischio di risposta incompleta a TDF per la selezione di varianti di resistenza (47).

A tal proposito, proprio perchè la presenza di mutazioni di resistenza ad adefovir non modifica significativamente la risposta terapeutica a tenofovir (cosa che accadrebbe con ETV trattandosi di pazienti esposti a lamivudina (48) sono già stati ottenuti dei risultati documentati di efficacia e tollerabilità nei pazienti con precedente esposizione ad ADV, a LAM, come nei naive, in quanto dopo 5 anni la barriera genetica contro lo sviluppo di resistenza ad HBV resta molto alta (49).

Pertanto la maggiore efficacia di TDF ed il suo minor costo rispetto ad ADV suggeriscono che il passaggio da ADV a TDF debba essere preso in grande considerazione anche nei pazienti LAM + ADV viremicamente soppressi.

Monitoraggio soggetti in trattamento con NA (1° anno)

Di seguito sono riportati epoca e frequenza di tutte le valutazioni cliniche e di laboratorio

Valutazioni cliniche e di laboratorio	X.d TERAPIA CON ANALOGHI primo anno:											
	Mese											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Transaminasi Bilirubina, gammaGT lipasi, cpk emocromo	○		○			○			○			○
Creatinina Fosforo *	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
HBV-DNA Real time PCR			○			○						○
HBeAg HBeAb (solo e +)**			○			○			○			○
HBsAg HBsAb												○
Controllo Clinico***	○		○			○			○			○

Tab.9

Legenda:

*Solo nei soggetti in trattamento con tenofovir e adefovir, o in quelli in altri trattamenti con problemi renali al basale. Nei soggetti che presentino alterazioni di tali indagini (in particolare ipofosforemia) o rachialgia o riduzione dell'altezza eseguire valutazione per Sindrome di Fanconi ed alterazioni ossee.

** Protrarre trattamento sino a 12 mesi dalla sieroconversione anti-e.

*** Ecografia annuale nelle epatiti croniche e semestrale nelle cirrosi.

○ Controllo Clinico.

X.e TERAPIA CON ANALOGHI anni successivi:

Valutazioni cliniche e di laboratorio	Mese											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Transaminasi Bilirubina, gammaGT lipasi, cpk emocromo			0			0			0			0
Creatinina Fosforo *			0			0			0			0
HBV-DNA Real time PCR						0						0
HBeAg HBeAb (solo e +)**			0			0			0			0
HBsAg HBsAb						0						0
Controllo Clinico***	0		0			0			0			0

Tab.10

Legenda:

* Solo nei soggetti in trattamento con tenofovir e adefovir, o in quelli in altri trattamenti con problemi renali al basale. Nei soggetti che presentino alterazioni di tali indagini (in particolare ipofosforemia) o rachialgia o riduzione dell'altezza eseguire valutazione per Sindrome di Fanconi ed alterazioni ossee.

** Protrarre trattamento sino a 12 mesi dalla sieroconversione anti-e.

*** Ecografia annuale nelle epatiti croniche e semestrale nelle cirrosi.

0 Controllo Clinico.

XI. LINEE GUIDA SCIENTIFICHE EUROPEE ED ITALIANE

La European Association for the Study of the Liver (EASL), nel 2008 ha aggiornato le linee guida al fine di stabilire quale farmaco utilizzare una volta identificato il grado di severità di malattia.

Più recentemente sono state aggiornate le Linee Guida Italiane "di Stresa" (Fig.2, Fig.3) sottoscritte dalle principali Società Scientifiche Italiane di Epatologia e di Malattie Infettive (AISF-SIMIT-SIMIST).

XII. LINEE GUIDA NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, UK)

Il NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, UK), nelle sue periodiche revisioni farmaco-economiche valuta costantemente i farmaci dispensati dal Servizio Sanitario Inglese ed il loro corretto utilizzo. La revisione più recente per le terapie dell'Epatite B Cronica è stata effettuata sul Tenofovir. Le linee guida pubblicate pertanto esprimono un indirizzo sull'utilizzo di questo farmaco nelle terapie dell'epatite cronica B. Il Comitato di valutazione ha esaminato i dati disponibili sulla clinica e quelli di costo-efficacia di tenofovir disoproxil, rilevando che i risultati dell'analisi di sensibilità probabilistica mostravano rispettivamente il 60% e 58% di probabilità che la terapia di prima linea con tenofovir disoproxil (TDF) è la strategia antivirale maggiormente costo-efficace per il trattamento dei pazienti HBeAg-positivi e -negativi rispetto alla soglia di spesa standard di £ 20,000 per QALY.

Il Comitato ha concluso che tenofovir disoproxil (TDF) è l'opzione di trattamento maggiormente costo-efficace per i pazienti con epatite B cronica sia HBeAg-positiva che negativa (Tab.17).

XIII. ANALISI COSTO EFFICACIA: SOSTENIBILITÀ ED APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVE

La seguente tabella riporta il risultato di un'analisi di sostenibilità ed appropriatezza delle diverse terapie secondo i parametri farmaco-economici che considerano il costo complessivo della patologia attraverso l'individuazione del percorso indicato del paziente infetto da epatite B cronica.

I parametri di efficacia utilizzati sono stati ricavati dalla letteratura ed applicati al numero medio di pazienti stimati in terapia a livello regionale, a cui si sono aggiunti i parametri di utilità e le probabilità di rischio di progressione della malattia. Di seguito nella tabella si riepilogano i valori di costo incrementale di anni di vita guadagnati per singola strategia terapeutica.

L'analisi è condotta confrontando la progressione naturale della malattia in pazienti (no trattamento) con il costo incrementale per ogni anno di vita guadagnato [vedi Fig.4 "Valutazione economica: analisi comparativa tra alternative" (36)].

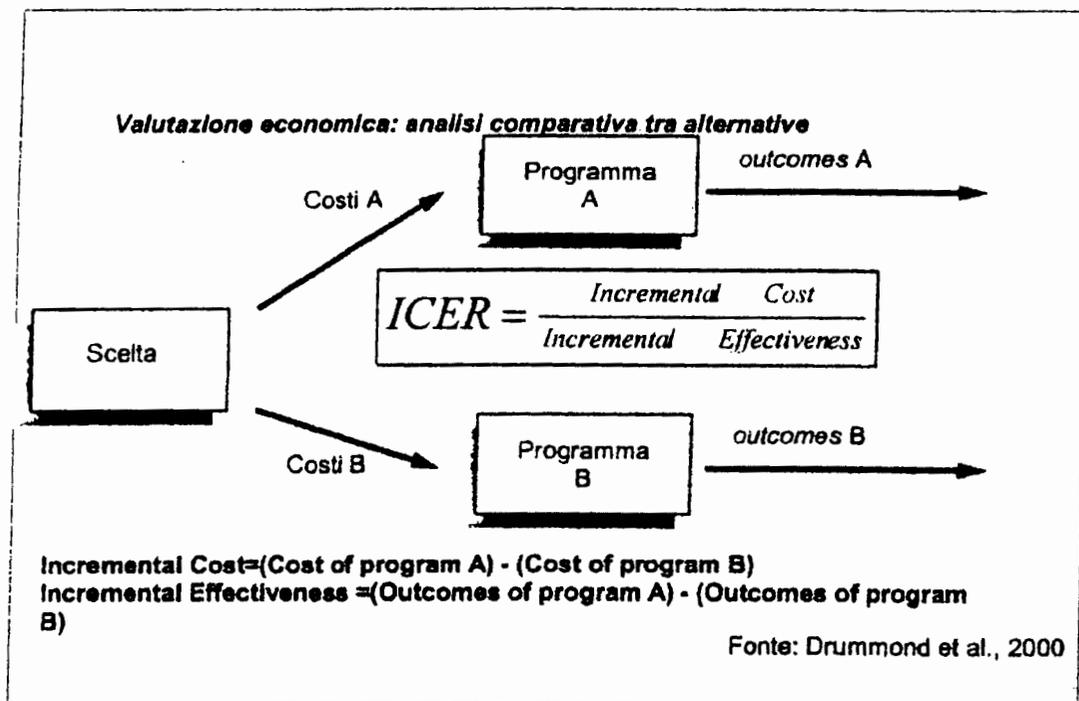
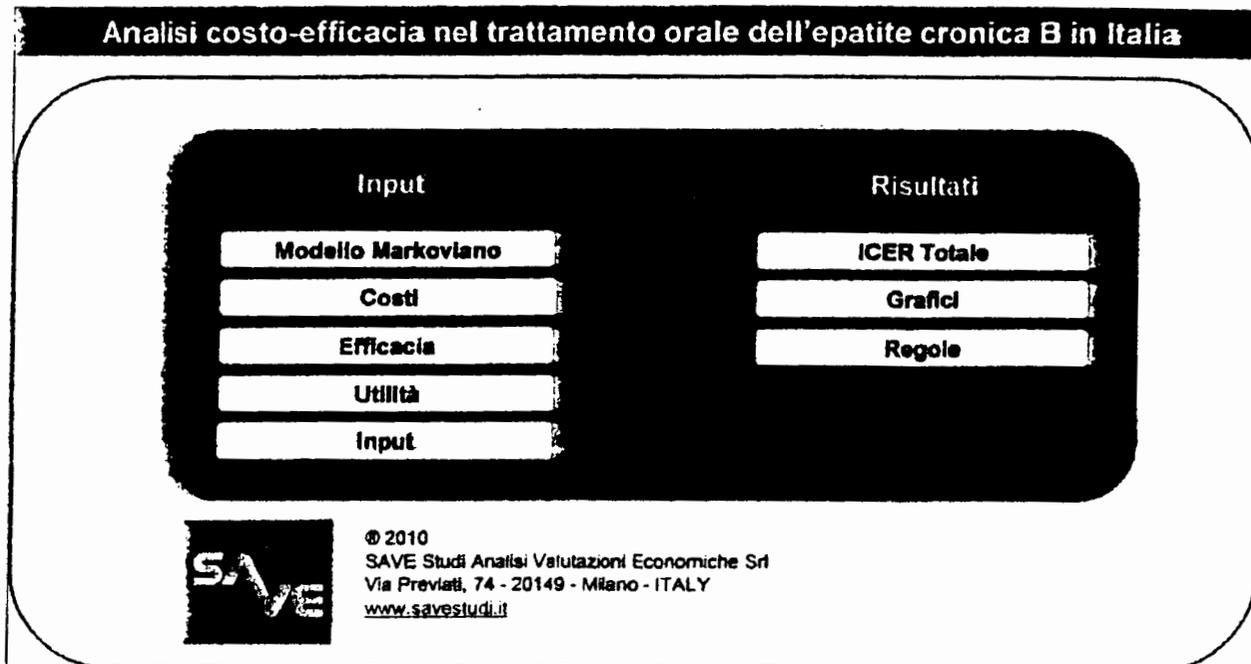
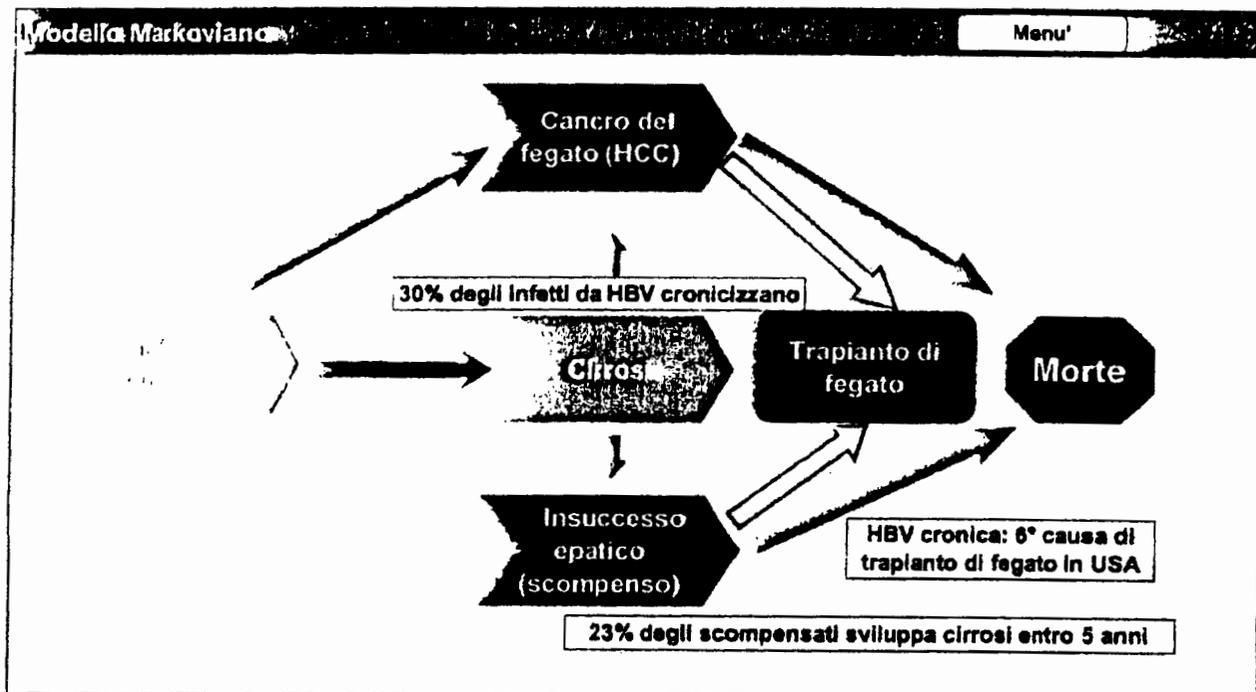


Fig.4: Valutazione economica: analisi comparativa tra alternative (Drummond et al., 2000)

Analisi costo-efficacia nel trattamento orale dell'epatite cronica B in Italia



Tab.11: Ingresso nel modello di Budget Impact (Budget Impact Model: BIM) secondo G. L. Colombo (SAVE, 2010). (*Clinico Economics and Outcomes Research A cost-effectiveness analysis of different therapies in patients with chronic hepatitis B in Italy* Authors: Giorgio L Colombo, Giovanni B Gaeta, Mauro Viganò, et al. Published Date February 2011 , Volume 2011:3 Pages 37 - 46 DOI 10.2147/CEOR.S16855).



Tab.12: HBV e Modello di Markov. (Clinico Economics and Outcomes Research A cost-effectiveness analysis of different therapies in patients with chronic hepatitis B in Italy Authors: Giorgio L Colombo, Giovanni B Gaeta, Mauro Viganò, et al. Published Date February 2011 , Volume 2011:3 Pages 37 - 46 DOI 10.2147/CEOR.S16655)

Descrizione Costi Terapie	Valori (€)	Fonte
Costo annuale Tenofovir	€ 3.062,35	Informatore farmaceutico 2010
Costo annuale Lamivudina	€ 1.153,40	
Costo annuale Adefovir	€ 4.595,35	
Costo annuale Entecavir	€ 4.595,35	
Costo annuale Telbivudina	€ 4.595,35	
Costo annuale Peg interferone	€ 8.358,55	
Costo HBV cronica	€ 1.977,02	(DRG 208), TUC 2009, CONFERENZA delle REGIONI, Roma 2010
Costo Cirrosi compensata	€ 3.384,58	(DRG 202), TUC 2009, CONFERENZA delle REGIONI, Roma 2010
Costo Cirrosi decompensata	€ 3.384,58	(DRG 202), TUC 2009, CONFERENZA delle REGIONI, Roma 2010
Costo carcinoma epatocellulare	€ 6.808,71	(DRG 199), TUC 2009, CONFERENZA delle REGIONI, Roma 2010
Costo trapianto fegato	€ 82.867,40	(DRG 480), TUC 2009, CONFERENZA delle REGIONI, Roma 2010
Follow up post trapianto	€ 8.358,04	Fondazione FITO e Azienda Ospedaliera di Padova, 29/10/1999, valori attualizzati al 2009
Test contr mon. Renale	€ 2,84	Prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio sanitario nazionale e relative tariffe; GU n 216 of 14/09/1996; DM 22/07/1996; 89.7: visita specialistica, prima visita.
Pers. medico	€ 20,66	Prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio sanitario nazionale e relative tariffe; GU n 216 of 14/09/1996; DM 22/07/1996; 90.16.3: CREATININA [SAU/dU/La], 90.24.3 FOSFATO INORGANICO [SAU/dU].
LAM		12 mesi
dosaggio LAM 100mg/die		€ 787

Tab.13: Descrizione costi delle terapie. (Clinico Economics and Outcomes Research A cost-effectiveness analysis of different therapies in patients with chronic hepatitis B in Italy Authors: Giorgio L Colombo, Giovanni B Gaeta, Mauro Viganò, et al. Published Date February 2011 , Volume 2011:3 Pages 37 - 46 DOI 10.2147/CEOR.S16655)

Input data Costi		Valori		Fonte
Chronic hepatitis B	Da inserire nel modello	1819		
HBeAg +		5,00%		Dati interni Regione Basilicata 2011. Dati AISF
HBeAg -		95,00%		
Chronic infection		70,00%		Dati interni Regione Basilicata 2011. Dati AISF
Cirrhosis		30,00%		
		HBeAg +	HBeAg -	
Chronic hepatitis B	Spontaneous resolution	6,90%	1,80%	Idris et Al European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2008
	Compensated cirrhosis	3,00%	4,80%	
	Hepatocellular carcinoma	1,50%	1,50%	
Compensated cirrhosis	Decompensated cirrhosis	7,30%	7,30%	Idris et Al European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2008
	Hepatocellular carcinoma	3,40%	3,40%	
	Death	4,90%	4,90%	
Decompensated cirrhosis	Liver Transplantation	21,00%	21,00%	Idris et Al European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2008
	Death	19,00%	19,00%	
Hepatocellular carcinoma	Liver Transplantation	25,00%	25,00%	Idris et Al European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2008
	Death	43,30%	43,30%	
Liver Transplantation	Death	6,90%	6,90%	Idris et Al European Journal of Gastroenterology &
Tattamento farmacologico	Dopo risoluzione spontanea	6	mesi	
Se non risposta con:	Tenofovir	EASL Guidelines 2009		
Aggiunta di:	Entecavir			
Se non risposta con:	Lamivudina			
Aggiunta di:	Tenofovir			
Se non risposta con:	Adefovir			
Aggiunta di:	Entecavir			
Se non risposta con:	Entecavir			
Aggiunta di:	Tenofovir			
Se non risposta con:	Telbivudina			
Aggiunta di:	Tenofovir			
Se non risposta con:	Interferone peghilato			
Passaggio a:	Entecavir o Tenofovir			
		Test contr mon . Renale		
		1 Anno	2 Anno	Dal 3 Anno
		Pers medico		
		1 Anno	2 Anno	Dal 3 Anno
Tenofovir		12	4	4
Entecavir		0	0	4
Lamivudina		0	0	4
Adefovir		0	0	4
Peghilato poi tenofovir			12	4
Peghilato poi entecavir			0	4
Telbivudina		0	0	4

Tab.14: Data Input (Valori) per output costi. (Clinico Economics and Outcomes Research "A cost-effectiveness analysis of different therapies in patients with chronic hepatitis B in Italy" Authors: Giorgio L Colombo, Giovanni B Gaeta, Mauro Viganò, et al. Published Date February 2011 , Volume 2011:3 Pages 37 - 46 DOI 10.2147/CEOR.S16655

ICER (Incremental Cost Effectiveness Ratio): Epatite B Cronica MODERATA							Menu'	
	C	E	C/E	ΔC	ΔE	$\Delta C/\Delta E$		
Trattamento	Mean cost per patient	Mean QALYs per patient	Mean cost per QALYs	Delta cost	Delta QALYs	ICER	QALYs	
Progressione naturale	€ 2.478	0,827	€ 2.988					
Tenofovir	€ 5.264	0,910	€ 5.784	€ 2.786	0,083		€ 33.541	
pegilato (1° anno) + Tenofovir	€ 5.524	0,910	€ 6.071	€ 3.046	0,083		€ 36.706	
pegilato (1° anno) + Entecavir	€ 6.469	0,912	€ 7.091	€ 3.991	0,085		€ 46.738	
Lamivudina (+add-on Tenofovir)	€ 4.794	0,877	€ 5.468	€ 2.316	0,050		€ 46.152	
Entecavir	€ 6.429	0,912	€ 7.051	€ 3.952	0,085		€ 46.527	
Telbivudina	€ 7.019	0,903	€ 7.774	€ 4.541	0,076		€ 59.815	
Adefovir	€ 7.875	0,892	€ 8.825	€ 5.398	0,066		€ 82.387	

Indicato come prima linea
Indicato in alcune tipologie di pazienti
Non indicato come terapia di prima linea
→ passaggio a...

Tab.15: Analisi ICER nel paziente con infezione HBV cronica moderata. (Clinico Economics and Outcomes Research A cost-effectiveness analysis of different therapies in patients with chronic hepatitis B in Italy Authors: Giorgio L Colombo, Giovanni B Gaeta, Mauro Viganò, et al. Published Date February 2011 . Volume 2011:3 Pages 37 - 46 DOI 10.2147/CEOR.S16655)

Legenda:

C: costo medio annuo per paziente

E: qualità vita media annua

C/E: stato di salute ideale

ΔC : differenza costo rispetto NON trattamento

ΔE : differenza fra qualità del NON trattamento con la qualità del trattamento

$\Delta C/\Delta E$: costo efficacia

Il paziente cirrotico è più problematico e costoso da trattare: è necessario trattare più precocemente perché conviene in termini di appropriatezza prescrittivi e sostenibilità della spesa (Tab.16).

ICER (Incremental Cost Effectiveness Ratio): CIRROSI						
Menu'						
Treatment	C	E	C/E	ΔC	ΔE	ΔC/ΔE
	Mean cost per patient	Mean QALYs per patient	Mean cost per QALYs	Delta cost	Delta QALYs	ICER QALYs
Progressione naturale	€ 5.004	0,570	€ 8.784			
Tenofovir	€ 7.191	0,604	€ 11.911	€ 2.187	0,034	€ 64.125
Peghilato (1° anno) - Tenofovir	€ 8.156	0,574	€ 14.203	€ 3.153	0,005	€ 678.480
Peghilato (1° anno) - Entecavir	€ 8.871	0,574	€ 15.447	€ 3.867	0,005	€ 832.224
Lamivudina (add-on Tenofovir)	€ 7.210	0,589	€ 12.232	€ 2.206	0,020	€ 111.678
Entecavir	€ 8.055	0,605	€ 13.309	€ 3.051	0,036	€ 85.869
Telbivudina	€ 8.710	0,601	€ 14.493	€ 3.707	0,031	€ 118.115
Adefovir	€ 9.704	0,596	€ 16.280	€ 4.700	0,026	€ 177.824

Indicato come prima linea
Indicato in alcune tipologie di pazienti
Non indicato come terapia di prima linea
→ passaggio a...

Tab.16: analisi ICER nel paziente cirrotico: usare peghilato e lamivudina in prima battuta oltrechè essere fuori Linee Guida (Off Label) costa di più ed è poco efficace (0,005). (*Clinico Economics and Outcomes Research A cost-effectiveness analysis of different therapies in patients with chronic hepatitis B in Italy* Authors: Giorgio L. Colombo, Giovanni B Gaeta, Mauro Viganò, et al. Published Date February 2011 . Volume 2011:3 Pages 37 - 46 DOI 10.2147/CEOR.S16655)

Legenda:

- C: costo medio annuo per paziente
- E: qualità vita media annua
- C/E: stato di salute ideale
- ΔC: differenza costo rispetto NON trattamento
- ΔE: differenza fra qualità del NON trattamento con la qualità del trattamento
- ΔC/ΔE: costo efficacia

ICER EPATITE B TOTALE (Cronica MODERATA + CIRROSI)						Menu'
Treatment	C Mean cost per patient	E Mean QALYs per patient	C/E Mean cost per QALYs	ΔC Delta cost	ΔE Delta QALYs	$\Delta C/\Delta E$ ICER QALYs
Progressione naturale	€ 3.236	0,750	€ 4.316			
Tenofovir	€ 8.842	0,818	€ 7.141	€ 2.606	0,068	€ 38.118
Peghilato (1° anno) → Tenofovir	€ 6.314	0,809	€ 7.802	€ 3.078	0,059	€ 51.746
Peghilato (1° anno) → Entecavir	€ 7.190	0,811	€ 8.868	€ 3.954	0,061	€ 64.638
Lamivudine (→add-on Tenofovir)	€ 5.519	0,791	€ 6.979	€ 2.283	0,041	€ 55.602
Entecavir	€ 6.917	0,820	€ 8.437	€ 3.681	0,070	€ 52.491
Telbivudina	€ 7.526	0,812	€ 9.266	€ 4.291	0,063	€ 68.589
Adefovir	€ 8.424	0,804	€ 10.484	€ 5.188	0,054	€ 96.455

Tab.17: Analisi ICER TOTALE (HBV cronica moderata + cirrosi):

- cominciare con Lamivudina non conviene perché il costo annuo COMPLESSIVO è maggiore della terapia di prima linea come Tenofovir;
- Telbivudina non rimborsata in UK (NICE).
- Tenofovir presenta la migliore costo efficacia (NICE).

(Clinico Economics and Outcomes Research A cost-effectiveness analysis of different therapies in patients with chronic hepatitis B in Italy Authors: Giorgio L Colombo, Giovanni B Gaeta, Mauro Viganò, et al. Published Date February 2011 , Volume 2011:3 Pages 37 - 46 DOI 10.2147/CEOR.S16655)

Legenda:

C: costo medio annuo per paziente

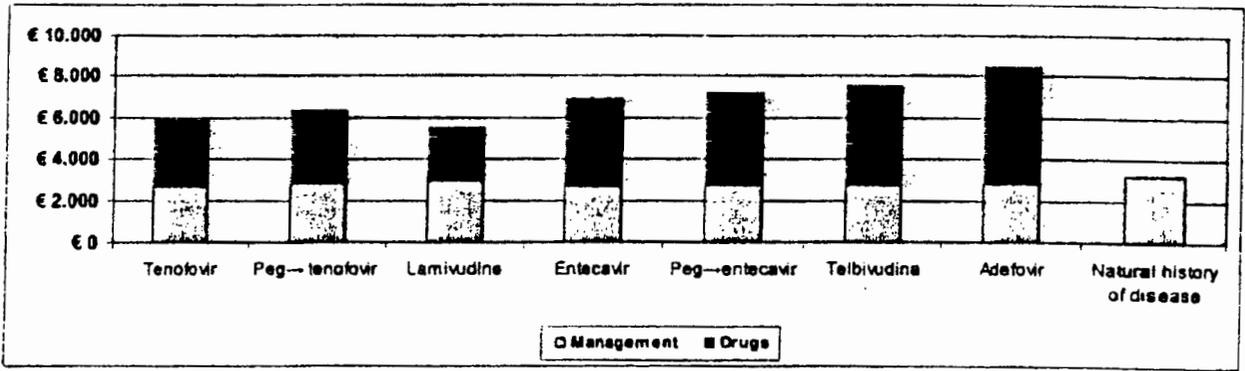
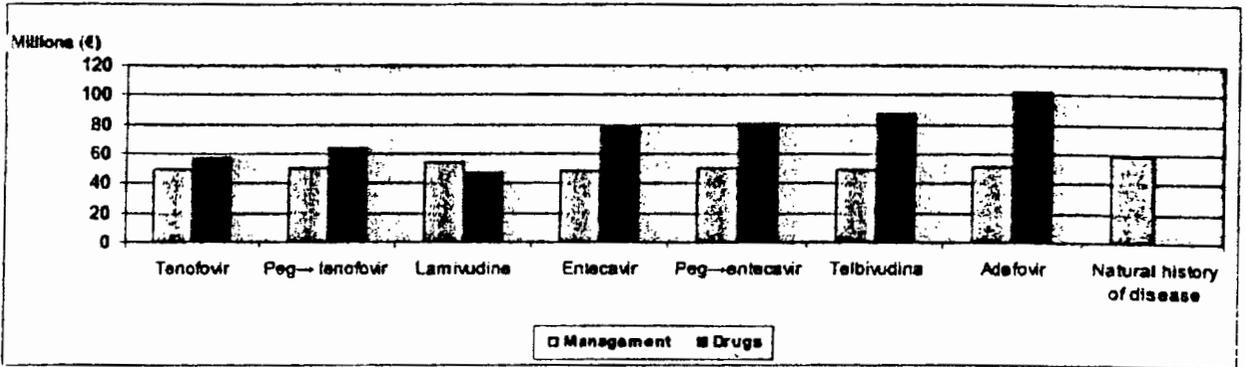
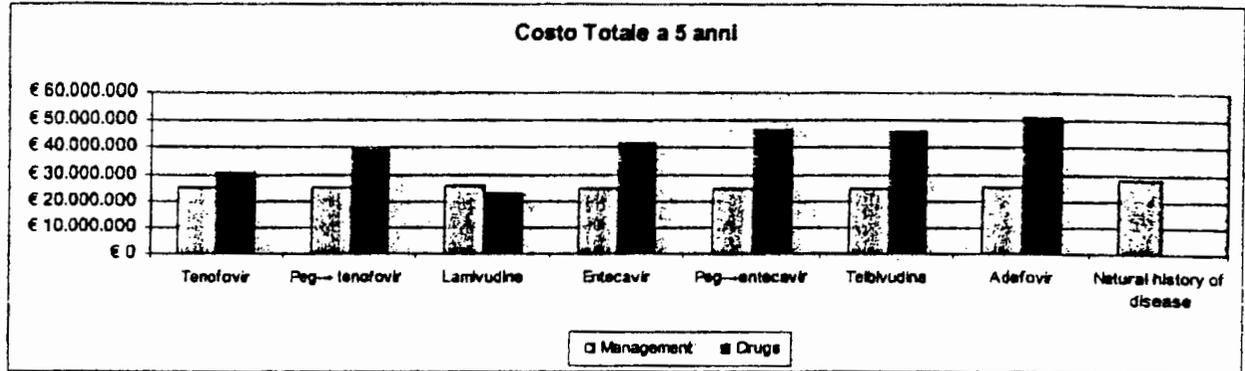
E: qualità vita media annua

C/E: stato di salute ideale

ΔC : differenza costo rispetto NON trattamento

ΔE : differenza fra qualità del NON trattamento con la qualità del trattamento

$\Delta C/\Delta E$: costo efficacia



Graf.1,2,3:

XIV. RIEPILOGO ED ANALISI FARMACOECONOMICHE SECONDO BUDGET IMPACT MODEL.

	Viread® (Tenofovir disoproxil)	Baraclude® (Entecavir)	Hepsera® (Adefovir dipivoxil)	Sebivo® (Telbivudina)	Zeffix® (Lamivudina)
Indicazioni	Trattamento dell'epatite cronica B in adulti con malattia epatica compensata, con evidenza di replicazione virale attiva, livelli sierici di alanina aminotransferasi (ALT) persistentemente elevati ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o di fibrosi.	Trattamento dell'epatite cronica da virus dell'epatite B (HBV) in adulti con malattia epatica compensata ed evidenza di replicazione virale attiva, livelli persistentemente elevati dell'alanina aminotransferasi sierica (ALT) ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o fibrosi.	Trattamento dell'epatite cronica B negli adulti con: epatopatia compensata con evidenza di replicazione virale attiva, livelli persistentemente elevati di alanina aminotransferasi (ALT) ed evidenza istologica di infiammazione attiva e fibrosi epatica. epatopatia scompensata	Trattamento dell'epatite cronica B in pazienti adulti con malattia epatica compensata ed evidenza di replicazione virale, con livelli persistentemente elevati dell'alanina aminotransferasi sierica (ALT) ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o fibrosi.	Trattamento dell'epatite cronica B nei pazienti adulti con: malattia epatica compensata con evidenza di attiva replicazione virale, livelli sierici di alanina aminotransferasi (ALT) persistentemente elevati ed evidenza istologica di infiammazione attiva del fegato e/o fibrosi. malattia epatica scompensata.

Tab.18:

	Virad® (Tenofovir disoproxil)	Baraclude® (Entecavir)	Hepsera® (Adefovir dipivoxil)	Sebivo® (Telbivudina)	Zeffix® (Lamivudina)
Linee Guida	<p>NICE:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alternativa a (PEG) - IFN o altri antivirali come terapia di prima linea. <p>La terapia antivirale più costo- efficace nei pazienti con Epatite B cronica.</p> <p>Costo per QALY: < 20.000 GBP* (58-60% probabilità)</p> <p>ITA:</p> <p>Monoterapia per terapia indefinita nel paziente e-positivo o e-negativo.</p> <p>Terapia antivirale nella cirrosi compensata.</p> <p>In combinazione con entecavir, lamivudina o telbivudina nella cirrosi scompensata.</p> <p>Adeguamento della terapia nei pazienti con non-risposta primaria o risposta virologica incompleta o breakthrough con o senza resistenza genotipica a lamivudina, adefovir, entecavir.</p>	<p>NICE:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alternativa a (PEG) - IFN come terapia di prima linea o dove quest'ultimo sia inappropriato. <p>-Costo per QALY: ><20.000 GBP</p> <p>Cirrosi</p> <p>-Costo per QALY epatite B moderata . < 20.000 GBP (45%)</p> <p>ITA:</p> <p>Monoterapia per terapia indefinita nel paziente e-positivo o e-negativo.</p> <p>Terapia antivirale nella cirrosi compensata.</p> <p>In combinazione con tenofovir nella cirrosi scompensata.</p> <p>Adeguamento della terapia nei pazienti con non-risposta primaria o risposta virologica incompleta o breakthrough con o senza resistenza genotipica ad adefovir (add-on)</p>	<p>NICE:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Uso consentito dopo (PEG) - IFN <p>-Costo per QALY: 18.000 GBP</p> <p>ITA:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Nella cirrosi scompensata in associazione con lamivudina. <p>Adeguamento della terapia nei pazienti con non-risposta primaria o risposta virologica incompleta o breakthrough con o senza resistenza genotipica ai NA (in associazione con altro NUC).</p>	<p>ITA:</p> <p>PAZIENTI NAIVE CON EPATITE CRONICA B HBeAg NEGATIVE e HBeAg POSITIVA, cirrosi compensata e scompensata con livelli di HBV-DNA < 2.000.000 IU/mL</p>	<p>ITA:</p> <p>Nella cirrosi scompensata in combinazione con tenofovir o adefovir</p> <p>Non raccomandato come terapia di prima linea antivirale</p>
<p><i>Nota esplicativa:</i> * GBP: Great Britain Pounds.</p>					

Tab.19:

	Viread® (Tenofovir disoproxil)	Baraclude® (Entecavir)	Hepsera® (Adefovir dipivoxil)	Sebivo® (Tebivudina)	Zeffix® (Lamivudina)
Profilo di sicurezza	<p>Gli effetti indesiderati più comuni (osservati in più di 1 paziente su 10) con Viread sono nausea, vomito, diarrea, capogiri e ipofosfemia (bassi livelli di fosfato nel sangue). Adattamenti dell'intervallo tra le dosi sono raccomandati nei pazienti con clearance della creatinina < 50 ml/min.</p>	<p>Negli studi clinici gli effetti collaterali più comuni (riscontrati nel 9% dei pazienti) sono stati: affaticamento (6%), sonnolenza (4%) e nausea (3%). Si raccomanda l'aggiustamento del dosaggio nei pazienti con clearance della creatinina < 50 ml/min, compresi i pazienti in emodialisi o in dialisi peritoneale continua ambulatoriale (CAPD).</p>	<p>Disturbi molto comuni: debolezza Disturbi comuni: Disturbi gastrointestinali, mal di testa, rash, aumento creatinina. Molto raro: Necrosi tubulare</p>	<p>Vertigini, cefalea, tosse, aumento dei livelli di taluni enzimi nel sangue (amilasi, lipasi, creatina fosfochinasi e alanina aminotransferasi), diarrea, nausea, dolori addominali, eruzione cutanea e stanchezza.</p>	<p>Disturbi comuni: vertigini, mal di testa, disturbi gastrointestinali, debolezza, aumento CPK, aumento di amilasi e lipasi</p>

Tab.20:

	Viread® (Tenofovir disoproxil)	Baraclude® (Entecavir)	Hepsera® (Adefovir dipivoxil)	Sebivo® (Telbivudina)	Zeffix® (Lamivudina)
M.o.A.	Antivirale che appartiene alla classe denominata "analoghi nucleotidici". Tenofovir interferisce con l'azione di un enzima virale chiamato DNA polimerasi, che è implicato nella formazione del DNA del virus.	Antivirale che appartiene alla classe degli analoghi nucleosidici. Entecavir interferisce con l'azione di un enzima virale, la DNA polimerasi, che è implicato nella formazione del DNA del virus.	Antivirale che appartiene alla classe denominata "analoghi nucleotidici". Adefovir interferisce con l'azione di un enzima virale chiamato DNA polimerasi, che è implicato nella formazione del DNA del virus.	Antivirale che appartiene alla classe degli "analoghi nucleosidici". Telbivudina interferisce con l'azione di un enzima virale, chiamato DNA polimerasi, che è implicato nella formazione del DNA del virus.	Antivirale che appartiene alla classe degli "analoghi nucleosidici". Lamivudina interferisce con l'azione di un enzima virale, la DNA polimerasi, che è implicato nella formazione del DNA del virus.
	Viread® (Tenofovir disoproxil)	Baraclude® (Entecavir)	Hepsera® (Adefovir dipivoxil)	Sebivo® (Telbivudina)	Zeffix® (Lamivudina)
Posologia	Una compressa una volta al giorno, assunta con cibo.	Pazienti mai trattati con nucleosidi: la dose raccomandata è di 0,5 mg una volta al giorno, con o senza cibo. Pazienti resistenti alla lamivudina: la dose raccomandata è di 1 mg una volta al giorno da assumere a stomaco vuoto (più di 2 ore prima o più di 2 ore dopo un pasto)	10 mg (una compressa) una volta al giorno assunta per via orale con o senza cibo.	Una compressa da 600 mg una volta al giorno.	La dose raccomandata di Zeffix è di 100 mg una volta al giorno.. Il medicinale può essere assunto a stomaco pieno o vuoto. Nei pazienti affetti da problemi renali è necessario ridurre la dose. Le dosi inferiori a 100 mg devono essere somministrate con la soluzione orale.
	Viread® Tenofovir disoproxil	Baraclude® Entecavir	Hepsera® Adefovir dipivoxil	Sebivo® Telbivudina	Zeffix® Lamivudina
Costi per anno di terapia	Dosaggio e costi: Fissi • Costo: paziente/anno: 3.062,35 €	Dose e costi: Fissi • Costo: paziente/anno: 4.595,35 €	Dose e costi: Fissi • Costo: paziente/anno: 4.595,35 €	Dose e costi: Fissi • Costo: paziente/anno: 4.595,35 €	Dose/costi Fissi • Costo: paziente/anno: 1.153,4 €

Tab.21, 22, 23

XV. SCHEDE DI MONITORAGGIO DELLE TERAPIE ANTIVIRALI

Le seguenti schede regionali per la prescrizione dei farmaci antivirali identificano il piano terapeutico del paziente affetto da epatite virale cronica.

Il Medico Specialista ha l'obbligo di compilare le seguenti schede necessarie al monitoraggio delle terapie antivirali.

Le stesse schede, costituenti il piano terapeutico individuale, vanno consegnate al paziente che le porta presso il punto di distribuzione farmaceutico di riferimento (farmacia dell'ospedale o del territorio) per ritirare il farmaco.

Inoltre il punto di distribuzione farmaceutico di riferimento (farmacia dell'ospedale o del territorio) ha l'obbligo di inviare le schede raccolte, ogni 3 (tre) mesi, all'Ufficio Politiche del Farmaco della Regione Basilicata.



Regione Basilicata
Dipartimento Salute, Sicurezza e Solidarietà Sociale, Servizi alla Persona ed alla Comunità

SCHEDA MONITORAGGIO N°1
MONITORAGGIO TERAPIE ANTIVIRALI
PAZIENTI AFFETTI DA EPATITE VIRALE CRONICA DI TIPO B

Cognome (o codice)	Nome		
Età			
Residenza	Domicilio		
Transaminasi			
Stadio malattia			
HBV DNA			
PAZIENTE NAIVE			
Terapia proposta (a cura del prescrittore)			
Livello secondo Linee Guida			
Costo die (€) (a cura del farmacista)			
NOTE			
PAZIENTE EXPERIENCED			
Motivo della variazione:			
1- Fallimento terapeutico:			
<input type="checkbox"/> Fallimento Virologico	<input type="checkbox"/> test di resistenza	Data	Esito
<input type="checkbox"/> Fallimento biochimico			
2- Tollerabilità:			
<input type="checkbox"/> Insorgenza di evento avverso			
<input type="checkbox"/> Interazione con altri farmaci			
3- Problemi di aderenza alla terapia:			
4- Altro (es. gravidanza, patologie concomitanti):			
5- Terapie precedenti:			
6- Ultima Terapia:			
<input type="checkbox"/> Livello e Rango secondo Linee Guida Europee, Italiane, NICE			
<input type="checkbox"/> Costo die (€)(a cura del farmacista)			
Note:			
Data di compilazione:			
Timbro e Firma Medico prescrittore:			



Regione Basilicata
Dipartimento Salute, Sicurezza e Solidarietà Sociale, Servizi alla Persona ed alla Comunità

SCHEDA MONITORAGGIO N°2

MONITORAGGIO TERAPIE ANTIVIRALI
SCHEDA REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DEL
BARACLUE (entecavir) 30 cpr 0,5 mg 30 cpr 1 mg
Farmaco H erogato in forma diretta per uso domiciliare (PTOR Basilicata)

Codice Fiscale Assistito

Età Sesso M F

Regione d'appartenenza dell'Assistito Azienda Sanitaria Distretto

Diagnosi formulata in data

trattamento dell'infezione cronica da virus dell'Epatite B (HBV) in adulti con malattia epatica compensata ed evidenza di replicazione virale attiva, livelli persistentemente elevati dell'alanina aminotransferasi sierica (ALT) ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o fibrosi, o evidenza clinica/strumentale di franca cirrosi

POSOLOGIA

- Pazienti mai trattati con Nucleosidi
 Pazienti resistenti alla Lamivudina

PIANO TERAPEUTICO

FARMACO	POSOLOGIA e modalità di somm.	CONSEGNA(a cura del farmacista)
---------	-------------------------------	----------------------------------

BARACLUE	_____mg die	N° _____cpr die N° _____confez.
-----------------	-------------	---------------------------------

Durata prevista del trattamento

- Primo ciclo terapia
 Prosecuzione terapia

Medico Prescrittore Dr.

Tel.:

Data:

Timbro e Firma del Medico Prescrittore²

Timbro del Centro Prescrittore

(1) validità massima 12 mesi

(2) I dati identificativi del Medico devono essere tali da permettere eventuali tempestive comunicazioni



Regione Basilicata
Dipartimento Salute, Sicurezza e Solidarietà Sociale, Servizi alla Persona ed alla Comunità

SCHEDA MONITORAGGIO N°3
MONITORAGGIO TERAPIE ANTIVIRALI
SCHEDA REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DEL
VIREAD (tenofovir disoproxil fumarato) 30 cpr 245 mg
Farmaco H (PTOR Basilicata)

Codice Fiscale Assistito

Età _____ Sesso _____ M _____ F _____

Regione d'appartenenza dell'Assistito _____ Azienda _____ Distretto _____
Sanitaria _____

Diagnosi _____ formulata in data _____

- Infezione da Epatite virale tipo B: VIREAD è indicato per il trattamento dell'epatite cronica B in adulti con malattia epatica compensata, con evidenza di replicazione virale attiva, livelli sierici di alanina aminotransferasi (ALT) persistentemente elevati ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o di fibrosi, o evidenza clinica strumentale di franca cirrosi*

POSOLOGIA

..... mg die

PIANO TERAPEUTICO

FARMACO	POSOLOGIA e modalità di somm.	CONSEGNA(a cura del farmacista)
---------	-------------------------------	---------------------------------

VIREAD	_____mg die	N° _____cpr die	N° conf.
---------------	-------------	-----------------	----------

Durata prevista del trattamento¹

- Primo ciclo terapia
 Prosecuzione terapia

Medico Prescrittore Dr.

Tel.:

Data:

Timbro e Firma del Medico Prescrittore²

Timbro del Centro Prescrittore

(1) validità massima 12 mesi.....

(2) I dati identificativi del Medico devono essere tali da permettere eventuali tempestive comunicazioni

XVI. Strategie di Implementazione del PDTA HBV

Le Aziende Sanitarie Regionali avvieranno un programma finalizzato alla diffusione delle presenti linee guida con il coinvolgimento attivo dei propri rappresentanti facenti parte del Gruppo Tecnico regionale e di tutta l'equipe di professionisti impegnati nella corretta gestione della patologia epatica, nel rispetto alcuni elementi fondamentali, già individuati dal Programma Nazionale Linee Guida - Manuale Metodologico (PNLG 2002), e previa valutazione di possibili ostacoli riguardanti sia gli individui (professionisti e pazienti) e sia la struttura (organizzazione) la cui risoluzione è prioritaria per la buona riuscita del processo.

Si ritiene condivisibile il percorso di seguito esposto con la previsione di una prima fase, focalizzata sulle azioni di seguito rappresentate:

- 1- Costituzione in ogni Azienda di un gruppo multidisciplinare che permetterà di superare più agevolmente barriere di tipo strutturale ed organizzativo; lo stesso gruppo potrà essere coinvolto nella valutazione dei progressi e degli eventuali fattori che in sede locale possono facilitare e/o ostacolare le strategie di intervento, partendo da un'analisi dei dati già presenti nelle varie strutture
- 2- Diffusione delle linee guida attraverso attività divulgative che ne esaltino l'aspetto formativo-esplicativo, anche prevedendo la varietà dei possibili utenti e, a tale scopo, si ritiene indispensabile la organizzazione di eventi ECM, ad esempio su base distrettuale, che permettano un confronto diretto tra gli specialisti e i MMG su peculiari aspetti connessi ai diversi momenti della presa in carica e trattamento dei pazienti e dei familiari.
- 3- Elaborazione di opuscoli, flowchart ed eventualmente anche pieghevoli di dimensioni ridotte, contenenti una estrema sintesi del lavoro; questa azione è un mezzo molto valido anche per estrapolare alcune raccomandazioni, indirizzate a specifici utilizzatori e per creare del materiale di informazione sanitaria da distribuire a cittadini o pazienti.

Seguirà una fase successiva, di valutazione del piano di implementazione, caratterizzata dalla raccolta ed esame dei dati oltre che dalla realizzazione di materiali scientifici ed informativi per la implementazione delle fasi successive del progetto sintetizzabili in:

- 4- Analisi dei dati
- 5- Valutazione dell'efficacia dei processi
- 6- Comunicazione dei risultati
- 7- Realizzazione di nuovi workshop

Relativamente alla raccolta ed esame dei dati allo scopo di poter permettere un confronto su fattori omogenei si ritiene debba essere focalizzato, in prima istanza, su alcuni parametri che interessano l'intero ciclo assistenziale comprensivi di aspetti circa le prestazioni specialistiche, di ricovero, di laboratorio diagnostico:

appropriatezza ricoveri : (si fa riferimento alla corretta codifica dei codici V sulla SDO)
N.DRg per epatite B / N.DRg per Epatiti

Appropriatezza attività ambulatoriale: (si fa riferimento alla correttezza della richiesta di prima visita)

N. prime visite epatologiche / totale visite

Appropriatezza diagnostica (si fa riferimento alla ripetitività di alcuni esami sottoelencati)

- Anti HBC core totale (si presume che debba essere eseguito solo una volta e non più ripetuto)
- alfa 1 fetoproteina sierica (da non ripetersi prima di sei mesi)
- ecografia addome (da non ripetersi prima di sei mesi)

XVII. BIBLIOGRAFIA

- 1) Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11:97-107.
- 2) Legge 27 Maggio 1991, n. 165 (GU n. 127 del 01/06/1991): "Obbligatorietà della vaccinazione contro l'Epatite Virale B".
- 3) Stroffolini T. The changing pattern of hepatitis B virus infection over the past three decades in Italy. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 622-627.
- 4) Stroffolini T, Mele A, Tosti ME, et al. The impact of hepatitis B mass immunization campaign on the incidence and risk factors of acute hepatitis B in Italy. *J Hepatol* 2000; 33:980-985.
- 5) Di Marco V, Lo Iacono O, Cammà C, et al. The long term course of chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;30:257-64.
- 6) Burra P, Smedile A, Angelico M, et al. Liver transplantation in Italy: current status. Study Group on Liver Transplantation of the Italian Association for the Study of the Liver. *Dig Li-ver Dis* 2000;32:249-56.
- 7) Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48:335-52.
- 8) Hadziyannis SJ. Natural history of chronic hepatitis B in Euro-Mediterranean and African Countries. *J Hepatol* 2011;55: 183-91.
- 9) McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis* 2004;24:S17-21.
- 10) Sagnelli E, Stroffolini T, Mele A, et al. The relevance of HCV infection on the burden of chronic liver disease in Italy: a multicenter prevalence study of 9,997 cases. *J Med Virol* 2005;75:522-7.
- 11) Spada E, Tosti ME, Zuccaro O, et al. Evaluation of the compliance with the protocol for preventing perinatal hepatitis B infection in Italy. *J Infect* 2011; 62:165-71.
- 12) Palumbo E, Scotto G, Faleo G, et al. Prevalence of HBV-genotypes in immigrants affected by HBV-related chronic active hepatitis. *Arq Gastroenterol* 2007;44:54-7.
- 13) Scotto G, Saracino A, Pempinello R, et al. SIMIT epidemiological multicentric study on hospitalized immigrants in Italy during 2002. *J Immigr Health* 2005;7:55-60.
- 14) Cozzolongo R, Osella AR, Elba S, et al. Epidemiology of HCV infection in the general population: a survey in a southern Italian town. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:2740-6.
- 15) Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-86.
- 16) Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295:65-73.
- 17) Mommeja-Marin H, Mondou E, Blum MR, et al. Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: analysis and review of the literature. *Hepatology* 2003;37:1309-19.
- 18) Zoulim F. Mechanism of viral persistence and resistance to nucleoside and nucleotide analogues in chronic hepatitis B virus infection. *Antiv Res* 2004;64:1-15.
- 19) Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:617-624.
- 20) Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006; 131:1743-51.
- 21) Chang TT, Liaw YF, Wu SS, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 52:886-93
- 22) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004 351:1521-31.
- 23) Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.
- 24) Ruggeri M, Cicchetti A, Gasbarrini A. The cost-effectiveness of alternative strategies against HBV in Italy. *Health Policy* 2010. *in press*.
- 25) Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29:242-47.
- 26) European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-42.
- 27) Carosi G, Rizzetto M, et al. Treatment of chronic hepatitis B: Update of the recommendations from the 2007 Italian Workshop. *Dig Liv Dis* 2011; 43:259-65.
- 28) Niederau C, Heintges T, Lange S, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422-7.

- 29) Janssen HLA, Van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial. *Lancet* 2005;365:123-129.
- 30) Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-2695
- 31) Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351:1206-1217.
- 32) Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009;49:1503-1514.
- 33) Marcellin P, Buti M, Krastev Z, et al. Three Years of Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Treatment in HBeAg-Negative Patients with Chronic Hepatitis B (Study 102). 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2009). Boston. October 30-November 1, 2009. Abstract 481.
- 34) Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 51:422-30.
- 35) Shouval D, Lai CL, Chang TT, Gadano A, Wu SS, Halota W, et al. Three years of entecavir (ETV) re-treatment of HBeAg(-) ETV patients who previously discontinued ETV treatment: results from study ETV-901. *Hepatology* 2008; 48: abstract 722A.
- 36) Colombo GL, Gaeta GB, Viganò M, Di Matteo S. A cost-effectiveness analysis of different therapies in patients with chronic hepatitis B in Italy. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 2011, 3:37-46
- Viread® Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RCP) [www.paginesanitarie.com/skfarmaci]
 - Baraclude® Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RCP). [www.paginesanitarie.com/skfarmaci]
 - Sebivo® Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RCP). [www.paginesanitarie.com/skfarmaci]
 - Hepsera® Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RCP). [www.paginesanitarie.com/skfarmaci]
 - Zeffix® Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RCP). [www.paginesanitarie.com/skfarmaci]
- Appraisal consultation document-of the product for the treatment of chronic hepatitis B- NICE: www.nice.org.uk
- 37)
- 38) Agenzia Regionale Sanitaria (A.Re.S.) Regione Puglia: Deliberazione del Direttore Generale N° 376 del 23/09/2011: "Istituzione del Tavolo Tecnico: approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Regionale (P.D.T.R.) del paziente affetto da HBV ovvero, l'Appropriatezza nella Gestione delle Infezioni croniche da Virus dell'Epatite B (HBV)".
- 39) Decreto N° 7485 del 05/08/2011, identificativo Atto N° 659, Direzione Generale Sanità Regione Lombardia: "Approvazione del documento avente per oggetto Percorso Diagnostico Terapeutico (PDT) del paziente affetto da malattia HIV/AIDS.
- 40) Atti del X Congresso Nazionale SIMIT: 5-6-7-8 ottobre 2011
- 41) Regione Basilicata: Piano Socio Sanitario 2011-2014, D.G.R. n° 2222 del 29/12/2010
- 42) Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B, *N Engl J Med*. 2008, 359,2442-55
- 43) Regione Lazio: Aggiornamento della determinazione 1875 del "Modalità di erogazione dei farmaci classificati in regime di rimborsabilità in fascia H e in regime di fornitura OSP2, così come modificata dalla determinazione 2865 del 3 settembre 2007.
- 44) Brunetto R. M., Di Marco V., Fattovich G., Guido M., Lampertico P., Marzano A., Missale G., Pollicino T., Prati D., Santantonio A.T., Smedile A., Stroffolini T. L'infezione da virus dell'epatite B. AISF Vol. Epatite B. I Grandi temi di AISF. Mediprint 2009.
- 45) Rizzetto M. Storia naturale dell'infezione da HCV: dall'epatite cronica, alla cirrosi, al carcinoma epatocellulare. *Avere fegato, una questione di cervello*.
- 46) Marcellin et al. Five years of treatment with TDF for CHB infection is associated with sustained viral suppression and significant regression of histological fibrosis and cirrhosis. Presentazione orale 238: Marcellin et al. No detectable resistance to TDF following up to 240 weeks of treatment in patients with HBeAg⁺ and HBeAg⁻ CHB virus infection. 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver (AASLD) San Francisco, CA - 2011 November 4-8 -.

- 47) Van Bommel F., De Man R., Wedemeyer H., Deterding K., Petersen J., Buggisch P., Erhardt A., Huppe D., Stein K., Trojan J., Sarrazin C., Bocher W. O., Spengler U., Wasmuth H. E., Reinders J.G.P., Moller B., Rhode P., Feucht H-H., Wiedenmann B., Berg T. Long-Term Efficacy of Tenofovir Monotherapy for Hepatitis B Virus-Monoinfected Patients After Failure of Nucleoside/Nucleotide Analogues. *Hepatology*, January 2010.
- 48) Wu H. K., Fung S. K. Diagnosis and Management of Antiviral Resistance in Hepatitis B Virus Infection. *US Gastroenterology & Hepatology Review. Touch Briefings 2009. September 10, 2009.*
- 49) Levrero M., Cimino L., Lampertico P., Viganò M., Gaeta G., Brancaccio G., Sagnelli E., Messina V., Raimondo G., Marzano A., Fagioli S., Niro G., Santantonio T.A., Di Marco V., Mazzella G., Di Costanzo G., Angelico M., Plerconti S., Savà C. and behalf of the OPTI-B Studi Group. (2010). OPTIB – A multicenter prospective open label study on Tenofovir (TDF) for chronic hepatitis B patients with suboptimal response to adefovir (ADV) or ADV/LAM treatment. *Journal of Hepatology. 45th annual meeting of the European Association for the Study of Liver (EASL). Vienna, Austria. 14-18 aprile 2010. Vol. 52 Suppl. 2, PP. S390-S390 ISSN: 0168-8278.*
- Programma Nazionale linee Guida – Manuale Metodologico (PNLG 2002

Tutti gli atti ai quali è fatto riferimento nella premessa e nel dispositivo della deliberazione sono depositati presso la struttura proponente, che ne curerà la conservazione nei termini di legge.

Del che è redatto il presente verbale che, letto e confermato, viene sottoscritto come segue:

IL SEGRETARIO

IL PRESIDENTE

Si attesta che copia conforme della presente deliberazione è stata trasmessa in data 7. 6. 12
al Dipartimento interessato al Consiglio regionale

L'IMPIEGATO ADDETTO

F. Luony