



Decreto Dirigenziale n. 5 del 29/01/2016

Dipartimento 52 - Salute e Risorse Naturali

Direzione Generale 4 - Tutela Salute e Coordinamento Sistema Sanitario Regionale

Oggetto dell'Atto:

Medicinali per l'Epatite C : ulteriori determinazioni e aggiornamento del PDTA

IL DIRIGENTE

PREMESSO

che con il Decreto del Commissario ad Acta n. 20 del 24.02.2015 “Determina AIFA n.1353 del 12 novembre 2014. Individuazione dei Centri Prescrittori e delle modalità di prescrizione del medicinale per l’epatite cronica C “Sovaldi” (sofosbuvir). Direttive vincolanti” e s.m. e i. sono state regolamentate in Regione Campania le modalità di diagnosi, di prescrizione, di erogazione e di somministrazione dei nuovi farmaci per l’Epatite cronica C attraverso l’individuazione e l’autorizzazione dei Centri Prescrittori costituenti la rete regionale prevedendo, nel contempo, che i medicinali vengano erogati in distribuzione diretta, per il numero di confezioni necessarie a coprire tutto il periodo di trattamento dell’intero ciclo, esclusivamente attraverso le farmacie associate ai CP individuati dalla Regione;

CONSIDERATO

- a) che tali nuovi farmaci sono classificati ai fini della fornitura in A-PHT, soggette a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibili al pubblico su prescrizione dei centri ospedalieri o di specialisti (RNRL) – internista, infettivologo, gastroenterologo e inserite da AIFA nell’elenco dei farmaci innovativi ai sensi dell’art.1, comma 1, dell’Accordo sottoscritto in data 18 novembre 2010 (Rep. Atti n.197/CSR). Le specialità sono soggette a sconto obbligatorio alle strutture pubbliche su prezzo ex factory come da accordi negoziali;*
- b) che con l’art. 1, comma 593 della Legge 23-12-2014 n. 190 /Legge di Stabilità 2015) è stato istituito un fondo per il concorso al rimborso alle regioni per l’acquisto dei medicinali innovativi, alimentato da “... un contributo statale alla diffusione dei predetti medicinali innovativi per 100 milioni di euro per l’anno 2015” e da “...una quota delle risorse destinate alla realizzazione di specifici obiettivi del Piano sanitario nazionale, ai sensi dell’art. 1, comma 34, della Legge 23-12-1996, n.662, pari a 400 milioni di euro per l’anno 2015 e 500 milioni di euro per l’anno 2016”. Al successivo comma 594 ha stabilito che le somme di tale fondo sono versate “...in favore delle regioni in proporzione alle spese sostenute dalle regioni medesime per l’acquisto dei medicinali innovativi di cui al comma 593, secondo le modalità individuate con apposito decreto del Ministro della Salute, di concerto con il Ministero dell’Economia e delle Finanze, previa intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano”;*
- c) che le Determine AIFA hanno previsto che i CP ai fini delle prescrizioni a carico del SSN devono compilare la scheda dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow up, applicando le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell’Agenzia, piattaforma web – all’indirizzo <https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/>;*
- d) che al punto 3 del Decreto Commissariale 20-2015 è sancito quale “requisito vincolante” ai fini della prescrizione e dell’erogazione dei farmaci per l’epatite cronica C l’alimentazione, oltre che del registro di monitoraggio AIFA, anche del sistema regionale informatizzato SANIARP che con DCA n. 20-2013 “Istituzione di Sani.A.R.P. Campania on-line” è stato individuato come parte integrante del Sistema Informativo Sanitario Regionale (SISR);*

RIBADENDO

che, parallelamente alla garanzia di alimentazione da parte dei CP dell'archivio AIFA, la completa alimentazione del sistema regionale informatizzato Sani.A.R.P., sia in fase di presa in carico che di follow up, costituisce requisito vincolante per il rilascio del farmaco al titolare del CP richiedente da parte della farmacia ospedaliera, nonché per la permanenza quale titolare di autorizzazione di CP;

VISTO

in particolare il DCA n.70 del 18-06-2015 che al punto 13) incarica "...il Dirigente della UOD 08 Politica del Farmaco e Dispositivi della Direzione Generale della Tutela della Salute e Coordinamento del SSR dell'aggiornamento del PDTA per l'uso del farmaco nella malattia epatica cronica da virus C, del modello unico di prescrizione nonché del monitoraggio delle prescrizioni, della proposta di rideterminazione del numero dei trattamenti per ciascun CP e della eventuale proposta di revoca dell'autorizzazione alla stessa Direzione Generale per quei CP che non dovessero rispettare le modalità definite circa la prescrizione, il monitoraggio e il trattamento dei pazienti candidabili e che non assicurino un sufficiente livello quali-quantitativo di attività, in termini di esiti.";

VISTO

*che a seguito del parere della Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA nelle seduta del 13/11/2015 sono state modificate le schede relative al Registro Daklinza: **"Si specifica che le modifiche sono attive a partire dal 23/12/2015 e riguardano integrazioni agli schemi terapeutici per il pazienti con genotipo 3. Inoltre sono stati inclusi nei trattamenti i pazienti con genotipo 2 e soltanto in concomitanza di anemia basale o di intolleranza/effetti collaterali secondari a ribavirina nel corso di precedenti trattamenti"**.*

VALUTATA

di approvare la Tabella 1al presente provvedimento "Assegnazione numero di trattamenti da 12 settimane oppure da 24 settimane (tutti quantizzati in trattamenti da 12 settimane) per i mesi di febbraio e marzo 2016" di cui è parte integrante e sostanziale e che costituisce una assegnazione dei trattamenti per singolo CP e per tipologia di farmaco calcolati con:

- *il rapporto e differenza tra i trattamenti assegnati con i vari decreti ed i trattamenti effettuati al 31/12/2015;(Fonte dati: SANIARP)*
- *le risposte pervenute alla nota della UOD "Politiche del farmaco e Dispositivi" avente ad oggetto "Richiesta osservazioni su DD 170 del 13.11.2015" con la quale si è chiesto ai DD.GG./Commissari Straordinari delle Aziende Sanitarie le eventuali osservazioni relative al summenzionato decreto per eventuali modifiche o integrazioni e/o suggerimenti e riflessioni in relazione in relazione all'esperienza clinica maturata in questo primo arco temporale;*

RITENUTO

di approvare alla luce delle modifiche introdotte dall'AIFA, il documento di indirizzo regionale "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per l'epatite cronica C "come da allegato 1 al presente provvedimento, di cui è parte integrante e sostanziale, prevedendone, altresì, l'eventuale ulteriore aggiornamento in considerazione della rapida evoluzione in questa fase sia del quadro normativo nazionale sia delle risultanze cliniche derivanti dalle terapie in atto;

RITENUTO

di dover comunicare a SANIARP l'aggiornamento per il Registro Daklinza per l'opportuno adeguamento;

RITENUTO

- *di trasmettere il presente provvedimento a SO.RE.SA S.p.A per i consequenziali atti relativi all'approvvigionamento centralizzato del farmaco in oggetto;*
- *di stabilire che l'intero costo del farmaco debba essere rendicontato nei file della Distribuzione Diretta NSIS di cui al DM 31 luglio 2007 e s.m.i. – File F;*

VISTA

la D.G.R.C n.488 del 31.10.2013;

alla stregua dell'istruttoria compiuta dalla U.O.D. 08 Politica del Farmaco e degli atti tutti richiamati nelle premesse, costituenti istruttoria a tutti gli effetti di legge, nonché dell'espressa dichiarazione di regolarità resa dal Dirigente dell'U.O.D. medesima

DECRETA

per le motivazioni di cui in narrativa, che qui si intendono integralmente riportate e confermate:

- 1) *di approvare la Tabella 1 al presente provvedimento “Assegnazione numero di trattamenti da 12 settimane oppure da 24 settimane (tutti quantizzati in trattamenti da 12 settimane) per i mesi di febbraio e marzo 2016” di cui è parte integrante e sostanziale e che costituisce una assegnazione dei trattamenti per singolo CP e per tipologia di farmaco calcolati con:*
 - *il rapporto e differenza tra i trattamenti assegnati con i vari decreti ed i trattamenti effettuati al 31/12/2015; (Fonte dati:SANIARP)*
 - *le risposte pervenute alla nota della UOD “Politiche del farmaco e Dispositivi” avente ad oggetto “Richiesta osservazioni su DD 170 del 13.11.2015” con la quale si è chiesto ai DD.GG./Commissari Straordinari delle Aziende Sanitarie le eventuali osservazioni relative al summenzionato decreto per eventuali modifiche o integrazioni e/o suggerimenti e riflessioni in relazione all'esperienza clinica maturata in questo primo arco temporale;*
- 2) *di prendere atto che a seguito del parere della Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA nelle seduta del 13/11/2015 sono state modificate le schede relative al Registro Daklinza: **“Si specifica che le modifiche sono attive a partire dal 23/12/2015 e riguardano integrazioni agli schemi terapeutici per il pazienti con genotipo 3. Inoltre sono stati inclusi nei trattamenti i pazienti con genotipo 2 e soltanto in concomitanza di anemia basale o di intolleranza/effetti collaterali secondari a ribavirina nel corso di precedenti trattamenti”.***

- 3) *di approvare alla luce delle modifiche introdotte dall'AIFA, il documento di indirizzo regionale "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per l'epatite cronica C" come da allegato 1 al presente provvedimento, di cui è parte integrante e sostanziale, prevedendone, altresì, l'eventuale ulteriore aggiornamento in considerazione della rapida evoluzione in questa fase sia del quadro normativo nazionale sia delle risultanze cliniche derivanti dalle terapie in atto;*
- 4) *che ai fini della prescrizione, il medico autorizzato potrà prescrivere trattamenti da 12 a 24 settimane, secondo le esigenze del caso (come da succitato PDTA);*
- 5) *di trasmettere il presente provvedimento a SO.RE.SA S.p.A per i conseguenziali atti relativi all'approvvigionamento centralizzato del farmaco in oggetto;*
- 6) *di stabilire che l'intero costo del farmaco debba essere rendicontato nei file della Distribuzione Diretta NSIS di cui al DM 31 luglio 2007 e s.m.i. – File F*
- 7) *di trasmettere il presente provvedimento al BURC per la pubblicazione;*

*Il Direttore Generale
Tutela Salute e Coord. SSR
Dott. Mario Vasco*

Allegato 1

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per l'epatite cronica C

Aggiornamento al 21. Gennaio.2016 comprensivo dell'uso dei farmaci:

- *sofosbuvir;*
- *simeprevir;*
- *daclatasvir;*
- *sofosbuvir + ledipasvir;*
- *dasabuvir;*
- *paritaprevir/ritonavir/ombitasvir.*

A cura del gruppo di lavoro sull'epatite cronica C di supporto alla Struttura Commissariale

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) è uno strumento di governo clinico che, attraverso un approccio per processi, consente di strutturare e integrare attività e interventi in un contesto in cui diverse specialità, professioni e aree d'azione (territorio, ospedale ecc) sono coinvolte nella presa in cura del cittadino che presenta problemi di salute. Il PDTA consente inoltre di valutare la appropriatezza delle attività svolte rispetto agli obiettivi, alle linee guida di riferimento e alle risorse disponibili conducendo, attraverso la misura delle attività e degli esiti, al miglioramento dell'efficacia e dell'efficienza di ogni intervento.

Epatite C- Elevato impatto epidemiologico nella nostra area

L'epatite cronica C rappresenta un problema sanitario di livello nazionale, si stima infatti che in Italia circa il 1,5 milioni di persone siano affette da infezione cronica e di esse circa il 70% presenti una viremia in atto. Esiste un gradiente di prevalenza nord-sud, che colloca l'Italia tra le aree a più elevata prevalenza in Europa (Figura 1).

L'epatite cronica C se non trattata può evolvere in cirrosi che a sua volta va incontro alle complicanze tardive della malattia, scompenso ascitico, carcinoma epatocellulare ed emorragia digestiva da rottura di varici. In Italia il tasso di mortalità per cirrosi è pari a 20/100.000 ab/anno e quello per epatocarcinoma a 13/100.000 ab/anno (1,2); intorno al 70% di queste morti è da attribuire alla infezione da HCV.

In Campania la mortalità per cirrosi ed epatocarcinoma è più elevata della media italiana perché nei decenni tra gli anni 50 e 80 la non conoscenza della malattia e l'impiego estensivo di materiali sanitari non a perdere ha favorito la diffusione dell'infezione a larghi strati della popolazione. Si stima che oggi in Campania i soggetti portatori di infezione da HCV siano circa 200.000; l'infezione da HCV rappresenta la causa più importante di epatopatia, in quanto è riscontrabile nel 62% delle epatiti croniche e nel 73% degli epatocarcinomi.

Figura 1. Prevalenza della infezione da HCV in Italia e in Europa

La storia naturale della infezione da HCV decorre per 10-30 anni senza sintomi e solo gli appropriati esami di laboratorio possono scoprire l'infezione. L'insorgenza di sintomi caratterizza le fasi avanzate della malattia (cirrosi, epatocarcinoma) quando l'intervento terapeutico è meno efficace.

In una strategia di case-finding, il MMG deve ricercare l'infezione da HCV in tutti i soggetti a rischio di aver contratto l'infezione, anche senza segni clinici e/o biochimici di possibile malattia epatica. Ad oggi nel nostro paese non vi sono programmi di screening di popolazione per l'infezione da virus C ma viene raccomandato lo screening dei soggetti a rischio (V. Tabella 1)

Tra i fattori che influenzano in senso peggiorativo l'espressività clinica e l'evoluzione della malattia da infezione del virus C vi sono quelli modificabili su cui deve concentrarsi l'attenzione del MMG. In particolare sonoda ricordare l'anamnesi accurata per l'uso di alcol, farmaci, prodotti da erboristeria ed il rilievo di sovrappeso, dismetabolismo glucidico e/o lipidico.

Tabella 1. Soggetti a rischio di infezione da HCV

- 1) Tutti i pazienti epatopatici
- 2) Soggetti con ipertransaminasemia da definirsi
- 3) Tossicodipendenza anche pregressa
- 4) Pazienti trasfusi o che hanno ricevuto emoconcentrati prima del 1992
- 5) Trapiantati d'organo
- 6) Partner o convivente di soggetto anti-HCV positivo.
- 7) Pazienti emofilici
- 8) HIV positivi
- 9) Emodializzati (anche pregressa emodialisi)
- 10) Nati da madre anti-HCV positiva
- 11) Punture accidentali/ incidenti occupazionali
- 12) Pregressi ricoveri per TBC
- 13) Pregressi ripetuti ricoveri prima del 1992
- 14) Soggetto provenienti da aree geografiche ad elevata endemia
- 15) Soggetti con multipli partner sessuali
- 16) Soggetti sottoposti a tatuaggi in ambienti non controllati

Un aspetto che deve essere tenuto presente nell'epatopatico con infezione da HCV è che **una grande percentuale di pazienti presenta transaminasi normali** e in questi pazienti spesso l'attività degli enzimi epatici non corrisponde allo stadio della epatopatia, che può essere anche di grado severo in presenza di valori di transaminasi nella norma o poco alterati. Pertanto le transaminasi non rappresentano un test di screening efficiente.

Il test di screening per la diagnosi di infezione da HCV è la **ricerca degli anticorpi anti HCV**. La presenza di anticorpi anti-HCV può indicare pregressa infezione guarita o infezione in atto, quindi **deve essere ricercata la presenza di HCV RNA**, che ci consente di confermare la presenza di infezione da HCV attiva. L'assenza di HCV RNA è indicativa di infezione pregressa (V. Schema).

PAZIENTI HCV-RNA POSITIVI

Di fronte a un soggetto HCV RNA positivo compito dello specialista è di 1) definire lo stadio della malattia e 2) indicazioni, controindicazioni e tipo di trattamento.

Punto 1. Un accurato esame obiettivo, anamnesi di precedenti trattamenti ed il tipo di risposta (relapser, partial, null), le indagini di laboratorio volte ad esplorare la funzione epatica, l'ecografia addominale, elastometria epatica, guideranno lo specialista nella scelta di eventuali indagini invasive (ad esempio biopsia), strumentali (EGDS) per valutare presenza di varici esofagee o di ulteriore diagnostica per immagini (TC, RM).

Punto 2. Il genotipo HCV deve essere determinato in tutti i pazienti con infezione da HCV prima del trattamento. La determinazione del genotipo di HCV non ha nessuna utilità nella valutazione prognostica della malattia in assenza di trattamento.

Si riconoscono almeno 6 genotipi principali di HCV (HCV 1-6) di rilevanza ai fini terapeutici e vari sottotipi degli stessi (a, b, c). La determinazione del genotipo di HCV ha rilevanti implicazioni cliniche in quanto per gli attuali farmaci antivirali la durata del trattamento e le associazioni tra farmaci variano in relazione al genotipo.

Per i pazienti che hanno determinato il genotipo di HCV in epoca remota si raccomanda di ripetere la genotipizzazione con un metodo di sequenziamento diretto.

La valutazione iniziale del paziente con infezione cronica da HCV da parte del centro specialistico deve includere:

1. Genotipo HCV e HCV RNA con tecnica real time che fornisca anche la quantizzazione;
2. Test ematochimici (bilirubina, protidogramma elettroforetico, attività protrombinica, transaminasi, emocromo completo, creatinina e calcolo eGFR (formula MDRD), uricemia;
3. Test sierologici (autoanticorpi non-organo specifici ANA, SMA, LKM, AMA);
4. Test virologici (anti-HIV, HBsAg, anti-HDV se HBsAg positivo);
5. Ecografia addominale;
6. Stadiazione della fibrosi epatica mediante biopsia epatica o elastometria epatica, eventualmente integrata da altre metodiche non invasive;
7. EGDS nel paziente con cirrosi;
8. Esami per immagine di secondo livello (TC, RM) in caso di presenza/sospetto di noduli epatici;
9. Ogni altro esame ritenuto indicato nel singolo paziente, a giudizio del medico, in particolare

per valutare comorbidità, presenza di manifestazioni extraepatiche o eventuali controindicazioni.

E' indicata un'accurata anamnesi farmacologica in quanto i DAA, in particolare gli inibitori della proteasi NS3, sono implicati in numerose interazioni farmacologiche con farmaci di uso comune (anti-ipertensivi, anti-aritmici, statine, etc). Si rimanda alle brochure informative dei singoli DAA e si raccomanda di consultare il sito www.hep-druginteractions.org costantemente aggiornato dalla Università di Liverpool.

I farmaci antivirali

Sono oggi disponibili in Italia:

- IFN-pegilato alfa2a; IFN-pegilato alfa2b
- Ribavirina
- Antivirali diretti di prima generazione
 - Boceprevir (non più raccomandato)
 - Telaprevir (Fascia C, non più raccomandato)

Antivirali diretti di seconda generazione (in parentesi i nomi commerciali)

Sofosbuvir (Sovaldi)

Simeprevir (Olysio)

Daclatasvir (Daklinza)

Dasabuvir (Exviera)

Associazioni pre-costituite:

Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni)

Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir (Viekirax): 2D

Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir (Viekirax) + dasabuvir (Exviera): 3D

Terapia: obiettivi ed end-points

Obiettivo della terapia è eradicare l'infezione da HCV allo scopo di impedire la progressione della

malattia verso gli stadi più avanzati come la cirrosi e le sue complicanze^{1,2}.

L'ottenimento della risposta virologica sostenuta (SVR) è definito come il mancato rilevamento di RNA di HCV nel siero a 12 settimane dall'interruzione del trattamento (SVR12). Il raggiungimento del SVR12 equivale a stabile guarigione virologica in più del 99% dei pazienti e si associa ad una riduzione della mortalità e delle complicanze legata alla malattia epatica, con conseguente decremento significativo dei costi sanitari rispetto ai pazienti che non rispondono alla terapia.

La terapia deve essere indicata, prescritta e seguita dai centri prescrittori indicati dalla Regione Campania. Da parte dei centri non prescrittori vi è l'obbligo di indirizzare i pazienti a tali centri per un giudizio finale di indicazione al trattamento e l'eventuale prescrizione e follow-up dello stesso.

Caratteristiche dei DAA

Il **sofosbuvir** (Sovaldi®) è un farmaco azione antivirale diretta (DAA), inibitore nucleotidico uridinico della proteina NS5B del virus dell'epatite C che si lega al sito attivo della polimerasi virale.

La sua efficacia nell'inibire la replicazione virale è indipendente dal genotipo di HCV (**azione pan-genotipica**). La formulazione è in compresse da 400 mg, e si assume **per via orale** in unica somministrazione 1 volta al giorno con il cibo.

Il **simeprevir** (Olysio®) è un farmaco ad azione antivirale diretta (DAA), inibitore della proteasi NS3/4A del virus C dell'epatite. E' un inibitore della proteasi di seconda generazione efficace in associazione con altri farmaci nel trattamento delle epatiti croniche da HCV, genotipo 1. La formulazione del farmaco è in compresse da 150 mg e si assume **per via orale** in unica somministrazione 1 volta al giorno con il cibo.

Daclatasvir (Daklinza®) è un inibitore del NS5A. E' disponibile in compresse da 60 mg (dose standard) o da 30 mg. Può essere somministrato in combinazione con Sovaldi nei genotipi 1,2,3,4. La somministrazione con Olysio nel genotipo 1 non si avvale di dati sufficienti.

Ledipasvir è un inibitore di NS5A. E' disponibile solo in associazione precostituita con Sofosbuvir (Harvoni®) per il trattamento dei genotipi 1,4,5,6.

Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir (Viekirax®) + **Dasabuvir** (Exviera®) è un'associazione

1

EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. J Hepatol 2015 (scaricabili gratuitamente)

² Documento di indirizzo AISF, aggiornamento del 26 maggio 2015 (scaricabile all'indirizzo: www.webaisf.com)

precostruita (nota anche come 3D) comprendente un inibitore della proteasi NS3 boosterato con ritonavir (paritaprevir/r) + un inibitore di NS5A (ombitasvir) - Viekirax - assemblati in una unica compressa, da somministrarsi con un inibitore della polimerasi NS5B, (dasabuvir) - Exviera - in una compressa separata. La combinazione 3D è indicata nel genotipo 1, mentre nel genotipo 4 è indicata la terapia solo con paritaprevir/ritonavir/ombitasvir (Viekirax®).

Le combinazioni terapeutiche ottimali e la durata della terapia variano in relazione al genotipo di HCV ed alla presenza di cirrosi. Le Tabelle 2-5 riassumono le raccomandazioni terapeutiche per l'uso delle combinazioni di antivirali senza IFN nei genotipi 1,2,3,4, inclusi i pazienti HIV coinfecti.

Tabella 2. Terapia senza IFN nel genotipo 1

	SOF + SIM	SOF + DCV	SOF + LDV	3 D
Pazienti non cirrotici	12 settimane ±RBV	12 settimane ±RBV	12 settimane ±RBV	12 settimane (G1b) 12 settimane + RBV (G1a)
Pazienti con cirrosi compensata (Child-Pugh A)	12 settimane + RBV	12 settimane + RBV 24 settimane ± RBV	12 settimane + RBV 24 settimane ± RBV	12 settimane + RBV (G1b) 24 settimane + RBV (G1a)
Pazienti con cirrosi scompensata (Child-Pugh B)	12 settimane + RBV SUBOTTIMALE	12 settimane + RBV 24 settimane ± RBV	12 settimane + RBV 24 settimane ± RBV	12 settimane + RBV (G1b) 24 settimane + RBV (G1a) CONTROINDICATO

La ribavirina è consigliata nei pazienti non-responder a un precedente trattamento con Peg-IFN + RBV e nei pazienti con predittori sfavorevoli, in particolare conta piastrinica $\leq 75.000 \mu\text{L}$.

I pazienti non-responder a inibitori di proteasi di prima generazione (boceprevir, telaprevir) non dovrebbero essere trattati con combinazioni contenenti inibitori della proteasi.

Tabella 3. Terapia senza IFN nel genotipo 2

	SOF + RBV	SOF + DCV
Pazienti non cirrotici	12 settimane	12 settimane se con anemia basale o intollerante a RIBA in precedenti trattamenti
Pazienti con cirrosi	12 -24 settimane	12 settimane se con anemia basale o intollerante a RIBA in precedenti trattamenti

Tabella 4. Terapia senza IFN nel genotipo 3

	SOF + RBV	SOF + DCV	SOF + LDV
Pazienti non cirrotici	24 settimane	12 settimane	12 settimane + RBV
			SUBOTTIMALE
Pazienti con cirrosi compensata (Child-Pugh A)	24 settimane		24 settimane + RBV
	SUBOTTIMALE	24 settimane ±RBV	SUBOTTIMALE
Pazienti con cirrosi scompensata (Child-Pugh B-C)	24 settimane		24 settimane + RBV
	SUBOTTIMALE	24 settimane ±RBV	SUBOTTIMALE

Tabella 5. Terapia senza IFN nel genotipo 4

	SOF + SIM	SOF + DCV	SOF + LDV	2 D
				paritepravir/r + ombitasvir
Pazienti non cirrotici	12 settimane ± RBV	12-24 settimane ± RBV	12 settimane	12 settimane + RBV
Pazienti con cirrosi compensata (Child-Pugh A)	12 settimane + RBV	12 settimane + RBV	12 settimane + RBV	24 settimane +RBV
		24 settimane ± RBV	24 settimane ± RBV	
Pazienti con cirrosi scompensata (Child-Pugh B)	12-24 settimane + RBV	12 settimane + RBV	12 settimane + RBV	24 settimane + RBV
	SUBOTTIMALE	24 settimane	24 settimane	CONTROINDICATO

La ribavirina è consigliata nei pazienti non-responder a un precedente trattamento con Peg-IFN + RBV e nei pazienti con predittori sfavorevoli, in particolare conta piastrinica $\leq 75.000 \mu\text{L}$

Combinazioni di DAA con Peg-IFN + ribavirina

La Tabella 6 riassume le indicazioni all'uso di DAA in associazione a Peg-IFN + RBV. In accordo con il criterio AIFA n.7, Simeprevir è rimborsabile in associazione con Peg-IFN+RBV anche nei pazienti con fibrosi F0-F2. *Le combinazioni comprendenti Peg-IFN vanno riservate a quei pazienti che non presentino controindicazioni o intolleranza al farmaco.*

Tabella 6. Uso di sofosbuvir o simeprevir in associazione a Peg-IFN + ribavirina

Popolazione di pazienti <i>Inclusi i pazienti con coinfezione da HIV</i>	Trattamento	Durata
--	--------------------	---------------

Pazienti con CHC di genotipo 1, 4,5,6 (per i genotipi 5 e 6 non vi è indicazione per simeprevir)	Sofosbuvir + ribavirina + Peg-interferone alfa	12 settimane ^a
	Simeprevir + ribavirina + Peg-interferone alfa <i>Solo nei genotipi 1 e 4naive e recidivanti **</i>	24 settimane ^a Il trattamento con simeprevir deve essere iniziato in associazione a peg- interferone alfa e ribavirina per 12 settimane seguito per ulteriori 12 settimane di peg-interferone alfa e ribavirina
Pazienti con CHC di genotipo 3	Sofosbuvir + ribavirina + Peg-interferone alfa	12 settimane

^aNon vi sono dati sull'uso di questa combinazione in pazienti non responder ad un precedente trattamento con ribavirina+Peg-IFN

*Per i pazienti con coinfezione da HIV vanno verificate le possibili interazioni con i farmaci antiretrovirali.

**Nei pazienti con genotipo 1a deve essere eseguito il test per il polimorfismo NS3 Q80K prima di iniziare il trattamento con la schedula terapeutica di associazione di Simeprevir + Ribavirina + Peg-interferone alfa.

Nei pazienti con genotipo 5 o 6, di raro riscontro, è indicato il trattamento con SOF+LDV o SOF+DCV per 12 settimane. Anche la combinazione Peg-IFN+RBV+SOF può essere somministrata per 12 settimane.

La rimborsabilità di tutti i farmaci sopra elencati è limitata alle categorie di pazienti indicati nella scheda di registro AIFA.

Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri prescrittori specificatamente individuati dalla Regione, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di *follow-up*, applicando le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia, piattaforma web – all'indirizzo <https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/>.

Dovrà inoltre essere compilata obbligatoriamente la scheda di monitoraggio regionale, reperibile sul sito SANIARP, dalla prescrizione iniziale alla valutazione finale (SVR12).

Di seguito sono riportate le tipologie dei pazienti candidabili al trattamento con i nuovi DAA nell'ordine progressivo di priorità in base all'urgenza clinica definita dalla Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA secondo le indicazioni del Tavolo tecnico AIFA sull'Epatite C.

Criterio 1

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

Criterio 2

Epatite ricorrente HCV-RNA positiva del fegato trapiantato in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione estendendo l'eleggibilità al trattamento anche per i pazienti con fibrosi F0 e F1.

Criterio 3

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

Criterio 4

Epatite cronica con fibrosi METAVIR 3 (o corrispondente Ishak)

Criterio 5

In lista per trapianto di fegato con cirrosi MELD <25 e/o con HCC all'interno dei criteri di Milano con la possibilità di una attesa in lista di almeno 2 mesi

Criterio 6

Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo con fibrosi METAVIR ≥ 2 (o corrispondente Ishak)

Criterio 7 (limitatamente all'uso di Olysio + Ribavirina + Peg-interferone)

Epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-F2 o corrispondente Ishak

Utilizzando l'elastometria le soglie per la definizione di fibrosi F3 o F4 sono, rispettivamente, 10 e 13 Kpa.

Follow-up dei pazienti in trattamento

La determinazione della viremia quantitativa mediante un metodo di PCR real time è indicata prima di iniziare la terapia (entro 60 giorni precedenti), alla 4^a settimana di terapia, a fine terapia ed infine alla 12^a settimana dopo la fine della terapia. Nell'uso della combinazione Olysio+Peg-IFN+ribavirina vanno osservate le regole di interruzione della terapia in base alla risposta virologica riportate nella Tabella 7.

E' consigliata la determinazione di ALT e della bilirubinemia frazionata prima di iniziare la terapia e ad intervalli di 1-3 mesi in corso di terapia, secondo esigenza clinica.

Si ricorda che l'uso della ribavirina è associata all'insorgenza di anemia e pertanto devono essere monitorati i valori di emoglobina ad intervalli di 1-4 settimane, secondo l'esigenza clinica. Negli studi che hanno utilizzato ribavirina una piccola percentuale di pazienti è andata incontro ad una riduzione del dosaggio della ribavirina per anemia, secondo scheda tecnica. L'uso di eritropoietina può essere preso in considerazione in casi individuali.

In caso di somministrazione di altri farmaci, è indispensabile verificarne preventivamente le possibili interazioni.

Al momento, non vi sono dati sull'uso dei DAA in pazienti con insufficienza renale grave (eGFR<30 mL/min).

Si rimanda alla brochure illustrative dei prodotti per un esteso esame dei dati di tollerabilità.

Nell'uso in combinazione con Peg-interferone vanno monitorati i parametri indicati nella scheda tecnica di questo farmaco.

Tabella 7. Regole per l'interruzione del trattamento in pazienti con risposta virologica inadeguata in corso di trattamento con OLYSIO in associazione a peginterferone alfa e ribavirina

HCV RNA	Azione
4° settimana di trattamento	Interrompere il trattamento
≥25 UI/mL	(Olysio, Peg-IFN, Ribavirina)
12° settimana di trattamento	Interrompere il prosieguo di trattamento con Peg-

rilevabile	IFN+ribavirina
24° settimana di trattamento:	Interrompere Peg-IFN +ribavirina
rilevabile	

Costi

I costi dei vari cicli terapeutici si differenziano notevolmente.

Nell'indicazione terapeutica, a parità di efficacia e ferma restando l'attenta valutazione delle esigenze clinico-terapeutiche, si deve tendere a minimizzare il costo del trattamento prescritto, al fine di garantire la massima accessibilità alle terapie.

A tal fine, la Regione comunicherà periodicamente ai Centri Prescrittori il prezzo dei farmaci di cui al presente PDTA.

Tabella 1 - Assegnazione numero di trattamenti da 12 settimane per i mesi di febbraio e marzo 2016

CP	DAKLINZA	EXVIERA	HARVONI	OLYSIO	SOVALDI	VIEKI RAX
AO Rummo-Mal. Infettive	10	19	5	1	20	19
AO Moscati mal. infettive	5	9	12	1	19	9
AO Moscati unità fegato	12	13	19	0	19	13
Ruggi gastroenterologia	6	2	12	0	25	2
Ruggi malattie infettive	20	13	24	2	28	16
Ruggi medicina generale	13	31	26	1	5	34
S.Anna e S.Sebastiano gastr.	15	6	18	1	30	6
S.Anna e S.Sebastiano mal. inf.	27	21	27	1	41	21
Federico II gastr.	12	0	0	1	7	0
Federico II mal. inf.	18	25	45	1	33	25
Sun gastroenterologia	14	0	0	1	38	0
Sun malattie infettive	24	0	0	1	6	0
A.O dei Colli	20	0	0	30	20	0
P.O. Ariano Irpino	5	2	4	1	17	2
Ascalesi	9	26	36	1	19	26
Fatebenefratelli	8	6	14	1	16	6
Villa Betania	16	14	15	10	28	14
San Paolo	16	6	18	15	28	6
P.O. delle Grazie	11	12	19	8	24	12
P.O. di Gragnano	32	0	0	4	11	0
P.O. S.Luca	6	11	7	1	14	11
A.O Cardarelli	31	30	0	1	57	30
P.O. Marcanise	15	40	35	10	25	40
P.O. Moscati-Aversa	10	13	15	1	3	13
P.O. Umberto I° - Nocera	10	0	21	1	38	0
totale	364	299	374	95	571	307