



## **Decreto Dirigenziale n. 192 del 26/10/2017**

Direzione Generale 4 - Tutela della Salute e Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale

Oggetto dell'Atto:

Determinazione AIFA n. 1612 del 25.09.2017.Regime di rimborsabilita' e del prezzo del medicinale per uso umano MAVIRET. Aggiornamento PDTA e Rideterminazione delle assegnazioni ai centri Prescrittori per l'Epatite C.

## 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 paziente da parte della farmacia*

*ospedaliera sulla base della prescrizione del CP richiedente, 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.”;*

## CONSIDERATO

- a) che con determina AIFA n.1612 del 25 settembre 2017 “Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano « MAVIRET » pubblicata su Gazzetta Ufficiale n.226 del 27-9-2017 sono stati disposti i termini di rimborsabilità del farmaco in questione;*
- b) che la specialità MAVIRET (glecaprevir – pibrentasvir) è stata classificata ai fini della fornitura in A-PHT, soggetta a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: infettivologo, gastroenterologo, internista; la specialità MAVIRET è stata inserita da AIFA nell’elenco dei farmaci innovativi ai sensi dell’art. 1, commi 1 e 2, dell’accordo sottoscritto in data 18 novembre 2010 (Rep. atti n. 197/CSR). La specialità è soggetta a sconto obbligatorio alle strutture pubbliche sul prezzo ex factory, come da condizioni negoziali.*
- c) che in data 10/10/2017 su convocazione del Dirigente della UOD 06 (prot n.639928 del 29/09/2017 si è riunito il tavolo di esperti istituito con nota del sub-Commissario ad acta n.6193 del 02/10/2012 e n.6510 del 12/10/2012*
- d) che nel corso della stessa riunione è stato condiviso l’aggiornamneto del PDTA “Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale” per l’Epatite C alla luce della immissione in commercio del medicinale MAVIRET (glecaprevir – pibrentasvir) avvenuto con determina n. AIFA n.1612 del 25 settembre 2017, prevedendone altresì l’aggiornamento continuo in considerazione della immissione in commercio di nuovi farmaci per tale patologia;(Allegato 1)*

## RITENUTO

*di approvare il documento di indirizzo regionale “Percorso Diagnostico Terapeutico per l’Epatite cronica da Virus C” allegato al presente provvedimento di cui è parte integrante e sostanziale, debitamente aggiornato alla luce dell’ immissione in commercio del medicinale “MAVIRET (glecaprevir – pibrentasvir) avvenuto con determina AIFA n.1612 del 25 settembre 2017 prevedendone, altresì, l’aggiornamento in considerazione della immissione in commercio di nuovi farmaci specifici per tale patologia;(Allegato 1)*

## CONSIDERATE

*le assegnazioni dei trattamenti per singolo CP e per tipologia di farmaco calcolate in riferimento:*

- a) *alle risposte alla nota n.668689 del 11/10/2017 della UOD 06 "Politiche del Farmaco e Dispositivi" avente ad oggetto "Rilevazione fabbisogno farmaci per Epatite C – Periodo Ottobre-Dicembre 2017" con la quale si è chiesto una stima dei fabbisogni per il succitato arco temporale;*
- b) *ai residui dei trattamenti precedentemente assegnati riportati sulla piattaforma SANIARP;*

## **VALUTATO**

*di approvare la Tabella 1 al presente provvedimento "Assegnazione numero di trattamenti da 8 e da 12 settimane per i mesi di ottobre-novembre-dicembre 2017" di cui è parte integrante e sostanziale;*

## **RITENUTO**

- a) *di trasmettere il presente provvedimento a SO.RE.SA S.p.A per i conseguenziali atti relativi all'approvvigionamento centralizzato del farmaco in oggetto;*
- b) *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 06 "Politica del farmaco e Dispositivi" e degli atti tutti richiamati nelle premesse, costituenti istruttoria a tutti gli effetti di legge, nonché dall'espressa dichiarazione di regolarità resa dal Dirigente della U.O.D medesima*

## **DECRETA**

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

1. *di approvare il documento di indirizzo regionale "Percorso Diagnostico Terapeutico per l'Epatite cronica C" allegato al presente provvedimento di cui è parte integrante e sostanziale, debitamente aggiornato alla luce dell'immissione in commercio del medicinale "MAVIRET (glecaprevir – pibrentasvir) avvenuto con determina AIFA n.1612 del 25 settembre 2017. (Allegato 1)*
2. *di prendere atto delle assegnazioni dei trattamenti per singolo CP e per tipologia di farmaco calcolate in riferimento:*
  - a) *alle risposte alla nota n.668689 del 11/10/2017 della UOD 06 "Politiche del Farmaco e Dispositivi" avente ad oggetto "Rilevazione fabbisogno farmaci per Epatite C – Periodo Ottobre-Dicembre 2017" con la quale si è chiesto una stima dei fabbisogni per il succitato arco temporale;*
  - b) *ai residui dei trattamenti precedentemente assegnati riportati sulla piattaforma SANIARP;*

3. *di approvare la Tabella 1 al presente provvedimento “Assegnazione numero di trattamenti da 8 e da 12 settimane per i mesi di ottobre-novembre-dicembre 2017” di cui è parte integrante e sostanziale;*
4. *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 ;*
5. *di trasmettere il presente atto a SO.RE.SA S.p.A per i consequenziali atti relativi all'approvvigionamento centralizzato del farmaco in oggetto;*
6. *Di trasmettere il presente provvedimento al BURC per la pubblicazione.*

*Dott. Ugo Trama*

Tabella 1 *Assegnazione numero di trattamenti da 8 e da 12 settimane per i mesi di ottobre/novembre/dicembre 2017*

Centri Prescrittori	EPCLUSA	ZEPATIER	MAVIRET	
	12 SETTIMANE	12 SETTIMANE	12 SETTIMAN E	8 SETTIMAN E
CARDARELLI	70	39	50	
RUMMO	64	10	65	
MOSCATI MALATTIE INFETTIVE	35	35	0	68
MOSCATI UNITA' FEGATO	15	13	30	
AORN DEI COLLI-COTUGNO	367	71	350	
S.ANNA e S.SEBASTIANO - GASTROENTEROLOGIA	30	30	30	
S.ANNA e S.SEBASTIANO -MALATTIE INFETTIVE	90	93	100	
FEDERICO II- GASTROENTEROLOGIA	50	40	40	
FEDERICO II - MALATTIE INFETTIVE	95	69	100	
RUGGI- GASTROENTEROLOGIA	17	0	13	
RUGGI- MALATTIE INFETTIVE	25	10	30	
SUN - MALATTIE INFETTIVE	69	40	40	
SUN -GASTROENTEROLOGIA	20	10	30	
RUGGI - MEDICINA GENERALE	24	10	75	
PO ARIANO IRPINO	0	0	11	
PO MOSCATI -AVERSA	1	0	9	
PO MARCIANISE	79	79	80	
PO ASCALESI	11	13	20	40
PO FATEBENEFRAPELLI	25	16	10	
VILLA BETANIA	54	29	70	
PO S.PAOLO	119	120	170	
PO S.MARIA DELLE GRAZIE	49	27	25	
OSPEDALE DI GRAGNANO	60	60	0	100
PO S.LUCA - VALLO DELLA LUCANIA	22	3	20	
PO UMBERTO I°	48	28	20	40
<b>totale</b>	<b>1439</b>	<b>845</b>	<b>1388</b>	<b>248</b>

Allegato 1

## **Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per l'epatite cronica C**

*Aggiornamento al 10 Ottobre 2017 comprensivo dell'uso dei farmaci:*

- *simeprevir;*
- *daclatasvir;*
- *dasabuvir;*
- *paritaprevir/ritonavir/ombitasvir;*
- *elbasvir/grazoprevir*
- *sofosbuvir/velpatasvir*
- *glecaprevir/pibrentasvir*

*dal 1° Giugno 2017 in fascia C (GU n.126 del 01-06-2017)*

- *sofosbuvir;*
- *sofosbuvir/ledipasvir;*

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, sebbene una stima precisa del numero di persone infette in Italia non sia disponibile per la carenza di studi epidemiologici rigorosi. E' ben documentato un gradiente di prevalenza nord-sud, che colloca l'Italia meridionale tra le aree a più elevata prevalenza in Europa (Figura 1).

Un recente studio epidemiologico, condotto in Campania ed in particolare nell'area metropolitana di Napoli, indica una prevalenza di infezione attiva di circa il 2.3% della popolazione generale adulta, con un picco (8.2%) nelle fasce di età avanzata (60-70 anni), ed in relazione al livello socio-economico (*Morisco F, Loperto I, Stroffolini T, Lombardo FL, Cossiga V, Guarino M, De Feo A, Caporaso N. Prevalence and risk factors of HCV infection in a metropolitan area in Southern Italy: tail of a cohort infected in past decades. J Med Virol. 2017 Feb;89(2):291-297*). Da precisare che solo il 22 % dei pazienti positivi era inconsapevole di avere l'infezione.

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; intorno al 70% di queste morti è da attribuire alla infezione da HCV.

Inoltre, l'infezione cronica da virus HCV è il principale agente eziopatogenetico della sindrome da crioglobulinemia mista, nonché è associata ad una serie di manifestazioni extraepatiche clinicamente significative.

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 più di 100.000 e che l'infezione da HCV rappresenti la causa più importante di epatopatia, in quanto è riscontrabile nel 62% delle epatiti croniche e nel 73% degli epatocarcinomi.

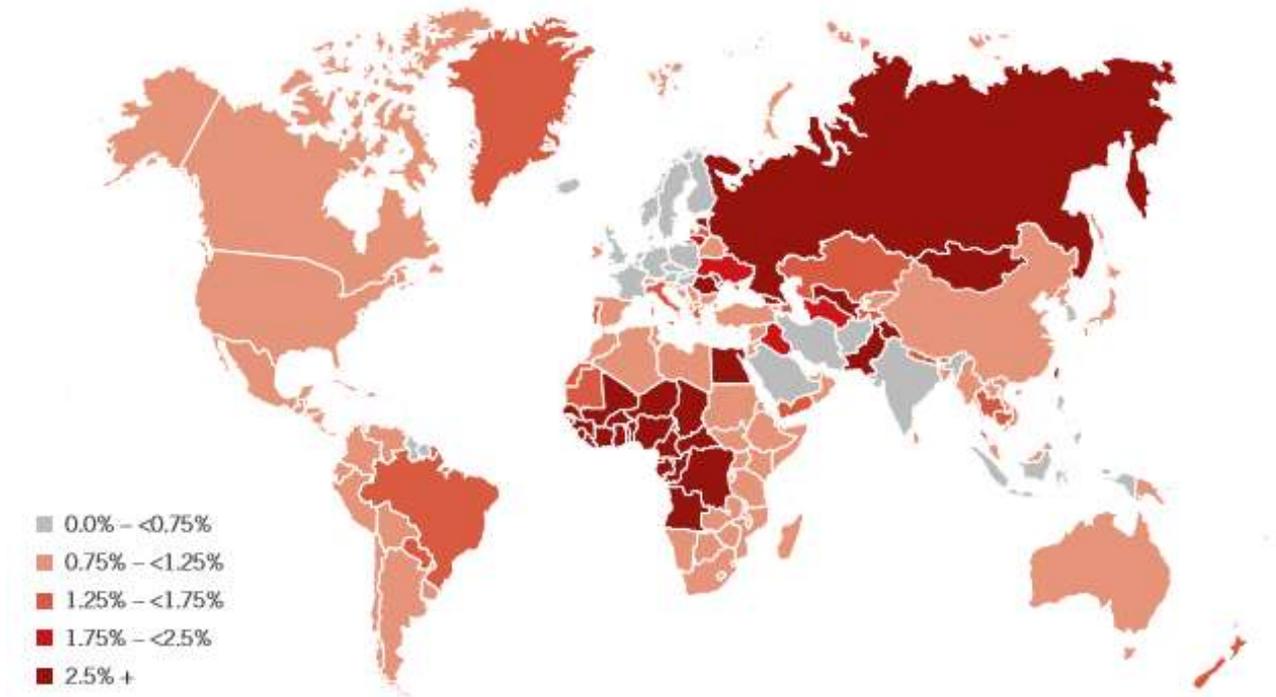


Figura 1: Prevalenza della infezione da HCV a livello globale – Global report on access to Hepatitis C treatment - October 2016 – WHO (Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014; 61 (1 Suppl): S45–57)

La storia naturale dell'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 sono da ricordare l'anamnesi accurata per l'uso di alcol, farmaci, prodotti da erboristeria ed il rilievo di sovrappeso, dismetabolismo glucidico e/o lipidico e familiarità per tumore del fegato.

**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) Soggetti provenienti da aree geografiche ad elevata endemia
- 15) Soggetti con multipli partner sessuali
- 16) Detenuti
- 17) 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
- 2) indicazioni, controindicazioni e tipo di trattamento.

**Punto 1.** Sono ammessi al trattamento con DAA tutti i pazienti con infezione da HCV di qualsiasi grado e genotipo, ma di età maggiore ai 18 anni. Si è in attesa di autorizzazione all'utilizzo di alcuni DAA anche nella fascia di età compresa tra i 12-17 anni, mentre ancora in corso gli studi per stabilire efficacia e sicurezza nella fascia pediatrica tra i 6-11 anni.

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 alcuni degli attuali farmaci antivirali la durata del trattamento e le associazioni tra farmaci variano in relazione al genotipo.

È necessario accertarsi che la determinazione del genotipo sia effettuata con metodologia adeguata, sia recente e, in caso di incertezza, ripetuta con metodologie di sequenziamento diretto di ultima generazione.

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 virologici (anti-HIV, HBsAg, anti-HDV se HBsAg positivo);
4. Ecografia addominale;
5. Stadiazione della fibrosi epatica mediante biopsia epatica o elastometria epatica, eventualmente integrata da altre metodiche non invasive;
6. EGDS nel paziente con cirrosi;
7. Esami per immagine di secondo livello (TC, RM) in caso di presenza/sospetto di noduli epatici;
8. 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](http://www.hep-druginteractions.org) costantemente aggiornato dalla Università di Liverpool.

Nei soggetti HBsAg positivi si raccomanda attento monitoraggio per eventuale riattivazione dell'infezione da HBV ed eventuale profilassi con analoghi.

## I FARMACI ANTIVIRALI

Sono oggi disponibili in Italia:

- IFN-pegilato alfa2a; IFN-pegilato alfa2b
- Ribavirina

### Antivirali diretti di seconda generazione

- Simeprevir (Olysio)
- Daclatasvir (Daklinza)
- Dasabuvir (Exviera)

### Associazioni pre-costituite:

- Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir (Viekirax): 2D
- Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir (Viekirax) + Dasabuvir (Exviera): 3D
- Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier)
- Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa)
- Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret)

### Antivirali diretti di seconda generazione in fascia C (GU n.126 del 1-6-2017)

- Sofosbuvir (Sovaldi) (Determinazione AIFA 959/2017 – 22/05/2017)
- Sofosbuvir/Ledipasvir (Harvoni) (Determinazione AIFA 960/2017 – 22/05/2017)

## Terapia: obiettivi ed end-points

Obiettivo della terapia è eradicare l'infezione da HCV allo scopo di ridurre morbilità e mortalità per la malattia epatica e per le manifestazioni extraepatiche associate.

L'ottenimento della risposta virologica sostenuta (SVR) è definito come il mancato rilevamento di RNA di HCV nel siero a 12 settimane dal termine del trattamento (SVR12). Il raggiungimento della 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.

## Caratteristiche dei DAA

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. Deve essere somministrato in combinazione con Sovaldi nei genotipi 1,2,3,4. La somministrazione con Olysio nel genotipo 1 è subottimale.

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

**Elbasvir/Grazoprevir** (Zepatier®) è una associazione precostituita comprendente un inibitore di NS5A (elbasvir) + un inibitore della proteasi NS3/4A (grazoprevir), indicata nel trattamento dei soggetti con infezione da HCV di genotipo 1 e 4.

**Sofosbuvir/Velpatasvir** (Epclusa®) è una associazione precostituita comprendente un inibitore nucleotidico uridinico della proteina NS5B del virus dell'epatite C che si lega al sito attivo della polimerasi virale (Sofosbuvir) ed un inibitore di NS5A (Velpatasvir), indicata nel trattamento di tutti i pazienti con infezione da HCV (azione pan-genotipica).

**Glecaprevir/Pibrentasvir** (Maviret®) è un'associazione precostituita comprendente un inibitore di NS5A (pibrentasvir) ed un inibitore della proteasi NS3/4A (glecaprevir), indicata nel trattamento dei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 - 6 (azione pan-genotipica).

### Farmaci in Fascia C – non rimborsabili dal 1° Giugno 2017 (GU n.126 del 1-6-2017)

Il **sofosbuvir** (Sovaldi®) è un farmaco ad 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.

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

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 nei genotipi 1,2,3 e 4; le medesime indicazioni sono valide anche per i pazienti HIV coinfecti.

**Tabella 2. Terapia per il genotipo 1**

PAZIENTE	FASCIA A-PHT - RIMBORSABILI					FASCIA C – NON RIMBORSABILI		
	ELB + GRZ		3 D <sup>1</sup>		SOF/VEL <sup>2</sup>	GLE/PIB	SOF + DCV	SOF + LDV
<b>Pazienti non cirrotici</b>	<b>G1a:</b> - 12 settimane o - 16 settimane + RBV se HCV-RNA al basale >800.000 UI/ml e/o RAS**	<b>G1b:</b> 12 settimane	<b>G1a:</b> 12 settimane + RBV	<b>G1b:</b> 8 settimane** 12 settimane 12-24 settimane + RBV <sup>3</sup>	12 settimane	8 settimane	12 settimane ± RBV 24 settimane ± RBV	8 settimane* 12 settimane ± RBV
<b>Pazienti con cirrosi compensata (Child-Pugh A)</b>	<b>G1a:</b> - 12 settimane o - 16 settimane + RBV se HCV-RNA al basale >800.000 UI/ml e/o RAS**	<b>G1b:</b> 12 settimane	<b>G1a:</b> 24 settimane + RBV	<b>G1b:</b> 12 settimane 12-24 settimane + RBV <sup>3</sup>	12 settimane	12 settimane	12 settimane + RBV 24 settimane ± RBV	12 settimane + RBV 24 settimane
<b>Pazienti con cirrosi di classe Child-Pugh B</b>	<b>CONTROINDICATO</b>		<b>NON RACCOMANDATO</b>		12 settimane + RBV	<b>NON RACCOMANDATO</b>	12 settimane + RBV 24 settimane ± RBV	12 settimane + RBV 24 settimane
<b>Pazienti con cirrosi di classe Child-Pugh C</b>	<b>CONTROINDICATO</b>		<b>CONTROINDICATO</b>		<b>NO<sup>4</sup></b>	<b>CONTROINDICATO</b>	12 settimane + RBV 24 settimane ± RBV	12 settimane + RBV 24 settimane

(\*) Il trattamento con Sofosbuvir + Ledipasvir per 8 settimane senza ribavirina può essere preso in considerazione nel paziente, non cirrotico, con genotipo 1, naïve al trattamento, con viremia < 6 mil UI.

(\*\*) il trattamento con Viekirax + Exviera per 8 sett senza ribavirina può essere preso in considerazione per i pazienti con infezione da genotipo 1b non trattati in precedenza con fibrosi di intensità da minima a moderata

- 1) Nel paziente con insufficienza renale e GT1a può essere presa in considerazione la terapia a 24 settimane con o senza RBV anche nel paziente non cirrotico
- 2) Nel paziente post trapianto di fegato/organo solido può essere presa in considerazione la terapia a 12 settimane + RBV anche se non cirrotico
- 3) Il regime si riferisce solo al caso di pazienti post trapianto di fegato (24 settimane + RBV: SUBOTTIMALE) o di altro organo solido (12 settimane + RBV); in questi casi occorre valutare i singoli casi e fare riferimento alla scheda tecnica per il dosaggio della RBV.
- 4) Sof/Vel ± RBV per 12/24 settimane è una terapia che può essere utilizzata anche nel cirrotico di classe Child C, ma non è stata data indicazione da AIFA per l'utilizzo in questa categoria di pazienti (blocco scheda AIFA)

**Tabella 3. Terapia nel genotipo 2**

	FASCIA A-PHT - RIMBORSABILI		FASCIA C – NON RIMBORSABILI
PAZIENTE	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF + DCV
<b>Pazienti non cirrotici</b>	<b>12 settimane</b>	<b>8 settimane</b>	<i>12 settimane ± RBV</i>
<b>Pazienti con cirrosi compensata (Child-Pugh A)</b>	<b>12 settimane</b>	<b>12 settimane</b>	<i>12 settimane ± RBV 24 settimane ± RBV</i>
<b>Pazienti con cirrosi di classe Child-Pugh B</b>	<b>12 settimane + RBV</b>	<b>NON RACCOMANDATO</b>	<i>12 settimane + RBV 24 settimane ± RBV</i>
<b>Pazienti con cirrosi di classe Child-Pugh C</b>	<b>NON INDICATO*</b>	<b>CONTROINDICATO</b>	<i>12 settimane + RBV 24 settimane ± RBV</i>

\* non è stata data indicazione da AIFA per l'utilizzo in questa categoria di pazienti (blocco scheda AIFA)

**Tabella 4. Terapia nel genotipo 3**

	FASCIA A-PHT - RIMBORSABILI		FASCIA C – NON RIMBORSABILI
PAZIENTE	SOF/VEL <sup>1</sup>	GLE/PIB	SOF + DCV
<b>Pazienti non cirrotici</b>	<b>12 settimane</b>	<b>8 settimane 16 settimane<sup>2</sup></b>	<i>12 settimane ± RBV</i>
<b>Pazienti con cirrosi compensata (Child-Pugh A)</b>	<b>12 settimane</b>	<b>12 settimane 16 settimane<sup>2</sup></b>	<i>24 settimane ± RBV</i>
<b>Pazienti con cirrosi di classe Child-Pugh B</b>	<b>12 settimane ± RBV</b>	<b>NON RACCOMANDATO</b>	<i>24 settimane ± RBV</i>
<b>Pazienti con cirrosi di classe Child-Pugh C</b>	<b>NON INDICATO*</b>	<b>CONTROINDICATO</b>	<i>24 settimane ± RBV</i>

1) Nel paziente con epatite ricorrente dopo trapianto di fegato o altro organo solido/in lista per trapianto di fegato ed experienced a precedente trattamento con INF/RBV, può essere presa in considerazione la terapia a 12 settimane + RBV / 24 settimane ± RBV  
2) Per pazienti che non hanno risposto a una precedente terapia con peg-IFN + ribavirina +/- sofosbuvir, o sofosbuvir + ribavirina  
\*Non è stata data indicazione da AIFA per l'utilizzo in questa categoria di pazienti (blocco scheda AIFA)

**Tabella 5. Terapia nel genotipo 4**

PAZIENTE	FASCIA A-PHT - RIMBORSABILI				FASCIA C – NON RIMBORSABILI	
	ELB + GRZ	2 D	SOF/VEL*	GLE/PIB	SOF + DCV	SOF +LDV
<b>Pazienti non cirrotici</b>	<b>12 settimane o 16 settimane se HCV RNA &gt;800.000 UI/ml</b>	<b>12 settimane + RBV</b>	<b>12 settimane</b>	<b>8 settimane</b>	<i>12 settimane ± RBV 24 settimane ± RBV</i>	<i>12 settimane ± RBV</i>
<b>Pazienti con cirrosi compensata (Child-Pugh A)</b>	<b>12 settimane o 16 settimane se HCV RNA &gt;800.000 UI/ml</b>	<b>12 settimane +RBV</b>	<b>12 settimane</b>	<b>12 settimane</b>	<i>12 settimane +RBV 24 settimane ± RBV</i>	<i>12 settimane + RBV 24 settimane</i>
<b>Pazienti con cirrosi di classe Child-Pugh B</b>	CONTROINDICATO	NON RACCOMANDATO	<b>12 settimane + RBV</b>	NON RACCOMANDATO	<i>12 settimane +RBV 24 settimane ± RBV</i>	<i>12 settimane + RBV 24 settimane</i>
<b>Pazienti con cirrosi di classe Child-Pugh C</b>	CONTROINDICATO	CONTROINDICATO	NON INDICATO**	CONTROINDICATO	<i>12 settimane +RBV 24 settimane ± RBV</i>	<i>12 settimane + RBV 24 settimane</i>

*\*Nel paziente con epatite ricorrente dopo trapianto di fegato o altro organo solido/in lista per trapianto di fegato ed experienced a precedente trattamento con INF/RBV, può essere presa in considerazione la terapia a 12 settimane + RBV*

*\*\* Sof/Vel ± RBV per 12/24 settimane è una terapia che può essere utilizzata anche nel cirrotico di classe Child C, ma non è stata data indicazione da AIFA per l'utilizzo in questa categoria di pazienti (blocco scheda AIFA)*

**SOF/VEL per 12 settimane o 12 settimane + RBV in caso di cirrosi scompensata** (SOF+LDV o SOF+DCV non più rimborsabile a partire dal 1° Giugno 2017 G.U. n.126 del 1-6-2017) oppure il trattamento con GLE/PIB per 8 settimane o 12 settimane in caso di paziente con cirrosi di classe Child A (non raccomandato nei pazienti di classe Child B e controindicato per pazienti in cirrosi Child C).

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, 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

#### **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

Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione

#### **Criterio 7**

Epatite cronica con fibrosi METAVIR F2 (o corrispondente Ishak) e/o comorbilità a rischio di progressione del danno epatico [coinfezione HBV, coinfezione HIV, malattie croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento farmacologico, obesità (body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), emoglobinopatie e coagulopatie congenite].\*

#### **Criterio 8**

Epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-F1 (o corrispondente Ishak) e/o comorbilità a rischio di progressione del danno epatico [coinfezione HBV, coinfezione HIV, malattie croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento farmacologico, obesità (body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), emoglobinopatie e coagulopatie congenite].\*

#### **Criterio 9**

Operatori sanitari infetti.

#### **Criterio 10**

Epatite cronica o cirrosi epatica in paziente con insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico.

#### **Criterio 11**

Epatite cronica nel paziente in lista d'attesa per trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo.

**N.B.**

**Si precisa che utilizzando l'elastometria epatica le soglie per la definizione di fibrosi F2, F3 o F4 sono, rispettivamente, 7.1, 10 e 13 Kpa (Bonino et al. Antivir Ther, 2010).**

\* **NOTA BENE:** La Regione Campania, con nota ufficiale (Prot.n. 2017-0330468 del 09/05/2017) ha comunicato ad AIFA che:” Per quanto riguarda i criteri 7 e 8, dove ai livelli di fibrosi Metavir F2, F1, F0 (o corrispondente Ishak) è indicato “e/o comorbilità”, il Gruppo di Lavoro sull'Epatite C (G.L.E.C.) di supporto alla struttura Commissariale, al cui tavolo siede anche una rappresentanza di EpaC, ha interpretato la frase come: “con e senza comorbilità” e quindi come volontà di non limitare il trattamento in rapporto alla presenza o meno di comorbilità.”

## **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, durante e dopo terapia secondo la tempistica indicata nella scheda AIFA di prescrizione dei farmaci.

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 monitorare il paziente per rilevare le possibili interferenze farmacologiche che possano insorgere.

### **COMORBIDITÀ: danno renale**

Non esiste controindicazione al trattamento ne' indicazione ad aggiustamento di dose per i pazienti con eGFR > 30.

Per i pazienti con genotipi 1 e 4, con insufficienza renale grave ed eGFR <30 anche in dialisi è indicato il trattamento con paritaprevir/ritonavir/ombitasvir, dasabuvir, elbasvir/grazoprevir e glecaprevir/pibrentasvir secondo le normali schedule di trattamento così come riportate nelle tabelle precedenti, mentre per i pazienti con infezione da HCV di genotipo 2, 3, 5 e 6 è indicato solo il trattamento con Maviret, sempre secondo le schedule di trattamento riportate in precedenza.

### **Follow-up dei pazienti post-trattamento**

I pazienti con malattia epatica da HCV vanno inseriti in programmi di follow-up, anche se l'infezione da HCV è stata eradicata. In particolare vanno controllati periodicamente i soggetti con fibrosi avanzata per il rischio di evoluzione della malattia e/o di insorgenza di HCC.

Nel dettaglio, secondo quanto indicato dalle società scientifiche nazionali (AISF-SIMG) ed internazionali (EASL, AASLD/ISDA) è indicato il seguente monitoraggio post-terapia:

- **Paziente F0-F2 (fibrosi da assente a moderata), in assenza di particolari comorbidity:**
  - o *Controllo annuale di transaminasi*
  - o *HCV-RNA ed ecografia addome*

**ulteriori controlli**, salvo quanto espressamente indicato dallo specialista, in virtù delle necessità di monitoraggio dettate dalle condizioni cliniche del singolo paziente.

- **Paziente F3-F4** (in aggiunta agli esami previsti per i pazienti a fibrosi da assente a moderata):
  - o *ecografia epatica ripetuta ogni 6 mesi, per il monitoraggio di eventuale sviluppo di HCC*
- **Pazienti con particolari condizioni copatologiche:**
  - o *Secondo quanto indicato dallo specialista*

**Resta ferma ogni eventuale altra cadenza indicata dallo specialista** in virtù delle necessità di monitoraggio dettate dalle condizioni cliniche del singolo paziente.

## Ritrattamenti

Per tutti i pazienti falliti ad un trattamento contenente DAA di I e II generazione si consiglia una opportuna rivalutazione del genotipo, onde confermare la genotipizzazione e soprattutto escludere una eventuale reinfezione; è opportuno inoltre ricercare la presenza di RAS mediante sequenziamento diretto di II generazione in tutti e 3 i geni target dei DAA (NS3, NS5A ed NS5B), prima di intraprendere un secondo trattamento, indipendentemente dalla terapia fallita, al fine di ottimizzare la strategia di ritrattamento.

Le raccomandazioni per il ritrattamento dopo fallimento di DAA di seconda generazione sono basate su poche evidenze dirette di efficacia, seguendo il concetto di ritrattare con una combinazione di farmaci che non abbia cross resistenza con i farmaci usati in precedenza e di utilizzare almeno un farmaco di una altra classe, assieme ad un farmaco ad alta barriera genetica di resistenza. Si consiglia, in questi casi, di preferire lo schema riservato ai pazienti più difficili per ciò che riguarda durata e necessità dell'uso di ribavirina.

In accordo alla Determina AIFA n. 500/2017 e le nuove schede tecniche aggiornate ad Aprile 2017, sono oggi diventate prescrivibili, ma attualmente non completamente rimborsabili, le combinazioni di Zepatier con Sovaldi, nonché di Viekirax ± Exviera con Sovaldi, e Daklinza + Olysio con Sovaldi, per il ritrattamento di pazienti con infezione da HCV di genotipo 1a, 1b o 4 che abbiano già fallito un trattamento con un regime a base di NS5A.

A tale scopo sarà molto importante caratterizzare tramite il sequenziamento dei tre geni (NS3, NS5A e NS5B), la presenza di resistenza e/o cross-resistenza al precedente fallimento per individuare i pazienti che davvero possano trarre maggior beneficio dall'uso di tali combinazioni (già raccomandate nelle ultime linee Guida EASL 2016), usando i possibili seguenti schemi terapeutici:

FALLIMENTO A TERAPIA SOFOSBUVIR +RBV±INF	FASCIA A-PHT - RIMBORSABILI						FASCIA C – NON RIMBORSABILI	
	GRA/ELB**	SOF/VEL	2D**	3D**	SOF/VEL+SIM	GLE/PIB	SOF <sup>1</sup> +DACLA	SOF/LED <sup>1</sup>
<b>GT1</b>	12 SETT + RBV or 16 SETT + RBV*	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)	NO	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)	8-12 SETT <sup>2</sup>	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)
<b>GT2</b>	NO	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)	NO	NO	NO <sup>3</sup>	8-12 SETT <sup>2</sup>	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)	NO
<b>GT3</b>	NO	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)	NO	NO	NO <sup>3</sup>	16 SETT	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)	NO
<b>GT4</b>	12 SETT + RBV or 24 SETT + RBV*	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)	NO	NO <sup>3</sup>	8-12 SETT <sup>2</sup>	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)
<b>GT5/6</b>	NO	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)	NO	NO	NO <sup>3</sup>	8-12 SETT <sup>2</sup>	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)

\*12 SETT + RBV per F0-F2 CON HCV RNA ≤800,000 (5.9 log) IU/ ml - oppure 16 SETT + RBV per F0-F2 con HCV RNA >800,000 (5.9 log) IU/ml e F3-F4

\*\*Non adatto in pazienti con cirrosi di classe Child-Pugh B e C

1) In fascia "C" - LA NON RIMBORASABILITA' si riferisce a SOFOSBUVIR e SOF/LED

2) Il regime terapeutico a 12 SETTIMANE è indicato per i pazienti in cirrosi di classe Child A; non raccomandato nei pazienti in cirrosi di classe Child B e controindicato nei pazienti in cirrosi con classe Child C

3) Il simeprevir è indicato nel ritrattamento solo di pazienti con genotipo 1

FALLIMENTO A TERAPIA SIMEPREVIR+SOFOBUVIR	FASCIA A-PHT - RIMBORSABILI			FASCIA C – NON RIMBORSABILI	
	GRA/ELB*	3D*	SOF/VEL	SOF/LED <sup>1</sup>	SOF <sup>1</sup> +DACLA
<b>GT1</b>	SCONSIGLIATO**	SCONSIGLIATO**	<b>12 SETT + RBV (F0-F3) o 24 SETT + RBV (F4)</b>	<i>12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)</i>	<i>12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)</i>
<b>GT4</b>	SCONSIGLIATO**	SCONSIGLIATO**	<b>12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)</b>	<i>12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)</i>	<i>12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)</i>
<b>GT5/6</b>	<b>NO</b>	<b>NO</b>	<b>12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)</b>	<i>12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)</i>	<b>NO</b>

\* Non adatto in pazienti con cirrosi di classe Child-Pugh B e C      \*\*Non Non esistono studio a supporto dell'uso di questi regimi in tali pazienti

1) In fascia "C" - LA NON RIMBORASABILITA' si riferisce a SOFOBUVIR e SOF/LED

FALLIMENTO A TERAPIA CONTENENTE UN INIBITORE DELL'NS5A (ledipasvir, ombitasvir, daclatasvir)										
GENOTIPO	FASCIA A-PHT - RIMBORSABILI					FASCIA C – NON RIMBORSABILI				
	GRA/ELB <sup>1</sup>	SOF/VEL*	3D <sup>1</sup>	2D <sup>1</sup>	SOF/VEL*+SIM	SOF/LED <sup>5</sup>	SOF <sup>5</sup> +DAC	SOF <sup>5</sup> +3D <sup>1</sup> /2D <sup>1</sup>	SOF <sup>5</sup> +GRA/ELB <sup>1</sup>	SOF <sup>5</sup> +DAC+SIM
GT1a	12-24 SETTI+RBV <b>SCONSIGLIATO</b> <sup>4</sup>	12-24 SETT+RBV <b>SCONSIGLIATO</b> <sup>2</sup>	12-24 SETT+RBV <b>SCONSIGLIATO</b> <sup>4</sup>	NO	24 SETT+RBV <b>SCONSIGLIATO</b> <sup>2</sup>	24 SETT+RBV <b>SCONSIGLIATO</b> <sup>3</sup>	24 SETT+RBV <b>SCONSIGLIATO</b> <sup>3</sup>	24 SETT+RBV	24 SETTI+RBV	24 SETT+RBV
GT1b	12-24 SETT+RBV <b>SCONSIGLIATO</b> <sup>4</sup>	12-24 SETT+RBV <b>SCONSIGLIATO</b> <sup>2</sup>	12-24 SETT+RBV <b>SCONSIGLIATO</b> <sup>4</sup>	NO	12 (F0-F3)-24 (F4)SETT+RBV <b>SCONSIGLIATO</b> <sup>2</sup>	12-24 SETTIMANE+RBV <b>SCONSIGLIATO</b> <sup>3</sup>	12-24 SETTIMANE+RBV <b>SCONSIGLIATO</b> <sup>3</sup>	12 SETT+RBV (F0-F3) or 24 SETT+RBV (F4)	12 SETT+RBV (F0-F3) or 24 SETT+RBV (F4)	12 SETT+RBV (F0-F3) or 24 SETTIMANE+RBV (F4) <b>SUBOTTIMALE</b>
GT2	NO	12 SETT+RBV (F0-F3) or 24SETT+RBV (F4)	NO	NO	NO <sup>6</sup>	NO	NO	NO	NO	NO
GT3	NO	12 SETT+RBV (F0-F3) or 24SETTIMANE+RBV (F4)	NO	NO	NO <sup>6</sup>	NO	NO	NO	NO	NO
GT4	12-24 SETT+RBV <b>SCONSIGLIATO</b> <sup>4</sup>	12-24 SETT+RBV <b>SCONSIGLIATO</b> <sup>2</sup>	NO	12-24 SETT+RBV <b>SCONSIGLIATO</b> <sup>4</sup>	NO <sup>6</sup>	24 SETTIMANE+RBV <b>SCONSIGLIATO</b> <sup>3</sup>	24 SETTIMANE+RBV <b>SCONSIGLIATO</b> <sup>3</sup>	12 SETT+RBV (F0-F3) or 24 SETT+RBV (F4)	12 SETT+RBV (F0-F3) or 24 SETT+RBV (F4)	12 SETTIMANE+RBV (F0-F3) or 24 SETT+RBV (F4) <b>SUBOTTIMALE</b>
GT5/6	NO	12SETT (F0-F3)+RBV - 24SETT (F4)+RBV	NO	NO	NO <sup>6</sup>	NO	NO	NO	NO	NO

1)Non adatto in pazienti con cirrosi di classe Child-Pugh B e C  
2)In caso di paziente con **cirrosi scompensata Child-Pugh B** - nel quale l'utilizzo di inibitori dell'NS3 è controindicato- e **con urgenza terapeutica**, è possibile utilizzare lo schema a 24 sett + RBV  
3)In caso di paziente con **cirrosi scompensata Child-Pugh B e C** - nel quale l'utilizzo di inibitori dell'NS3 è controindicato- e **con urgenza terapeutica**, è possibile utilizzare lo schema a 24 sett + RBV  
4)Non esistono studio a supporto dell'uso di questi regimi in tali pazienti  
5)Farmaco in fascia "C"- LA NON RIMBORSABILITA' si riferisce a SOFOSBUVIR e SOF/LED  
6) Il simeprevir è indicato nel ritrattamento solo di pazienti con genotipo 1  
\*Non vi sono dati clinici per supportare l'efficacia di sofosbuvir/velpatasvir per il trattamento dei pazienti nei quali è fallito un trattamento con un regime contenente un altro inibitore NS5A. Tuttavia, sulla base delle varianti associate alla resistenza (RAV) dell'NS5A, tipicamente presenti in pazienti nei quali è fallita la terapia con altri regimi contenenti un altro inibitore NS5A, della farmacologia in vitro di velpatasvir e degli esiti del trattamento con sofosbuvir/velpatasvir in pazienti naïve a NS5A con RAV dell'NS5A al basale arruolati negli studi ASTRAL, il trattamento con Eplusa + RBV per 24 settimane può essere considerato per pazienti nei quali è fallita la terapia con un regime contenente NS5A e che sono ritenuti ad alto rischio di progressione della malattia clinica e che non hanno opzioni di trattamento alternative.

precedente fallimento terapeutico, ma soprattutto in considerazione della disponibilità prevista tra fine 2017- inizio 2018 della combinazione farmaceutica di 3° generazione (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) con indicazioni specifiche per il ritrattamento di tali pazienti, il GdL ha convenuto che, ferma restando la valutazione del medico specialista in funzione del singolo paziente, sia opportuno:

- Attendere la disponibilità di regimi terapeutici idonei al ritrattamento per quei pazienti in cui non venga rilevata urgenza di trattamento e per il quale non sia disponibile attualmente una strategia ottimale di cura.
- Procedere con il ritrattamento nei pazienti in cui sussista un'urgenza clinica; in tali casi si ribadisce e sottolinea l'invito ai medici specialisti di:
  - o valutare attentamente le eventuali varianti che possano conferire resistenza all'azione dei farmaci;
  - o utilizzare lo schema terapeutico riservato sia per durata che per utilizzo di RBV ai pazienti più "complessi";
  - o utilizzare il farmaco o la combinazione farmaceutica potenzialmente più efficace, ricorrendo se necessario alla prescrizione di combinazioni farmaceutiche solo parzialmente a carico del SSN.

In riferimento a quanto indicato, in virtù di quanto espresso nel capitolo precedente relativo alla rimborsabilità dei DAA, si sottolinea come le combinazioni terapeutiche illustrate, eccezion fatta per sofosbuvir/velpatasvir e glecaprevir/pibrentasvir, risultano ad oggi prescrivibili secondo le modalità imposte da scheda AIFA, ma rimborsabili solo ed esclusivamente per i farmaci posizionati in classe di rimborsabilità A-PHT.

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

Link alle schede tecniche di AIFA:

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Zepatier\\_HCV\\_05.04.2017.zip](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Zepatier_HCV_05.04.2017.zip)

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Viekirax\\_Exviera\\_HCV\\_05.04.2017.zip](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Viekirax_Exviera_HCV_05.04.2017.zip)

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Daklinza\\_HCV\\_05.04.2017.zip](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Daklinza_HCV_05.04.2017.zip)

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Olysio\\_HCV\\_05.04.2017.zip](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Olysio_HCV_05.04.2017.zip)

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Sovaldi\\_HCV\\_05.04.2017.zip](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Sovaldi_HCV_05.04.2017.zip)

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Epclusa\\_HCV2017\\_%2029.05.2017.zip](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Epclusa_HCV2017_%2029.05.2017.zip)

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/scheda\\_MAVIRET\\_HCV\\_scheda\\_clinica\\_28.09.2017.zip](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/scheda_MAVIRET_HCV_scheda_clinica_28.09.2017.zip)

**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.**

## **Nota 2**

Nel contesto del progetto di eliminazione dell'Epatite C - fortemente sostenuto dalla Regione Campania, come dimostrato dall'encomiabile impegno profuso e dalla stretta collaborazione instauratasi tra Istituzioni, Clinici e pazienti – ed in particolare in riferimento alla rilevazione ed inserimento di tutti i pazienti in percorsi diagnostico-terapeutici efficaci, il GdL ha sottolineato il ruolo chiave che il **Medico di Medicina Generale (MMG)** riveste.

In virtù di una più efficace, attiva e partecipe integrazione dei MMG nella rete di cura dei pazienti HCV, nonché nell'ottica di sempre migliorare e facilitare il percorso di accesso alle cure per tutti i pazienti, percorso che vede nella diagnosi e indirizzamento ai centri specialistici autorizzati i primi e fondamentali elementi di risposta al bisogno di salute dei cittadini, **il GdL sta elaborando le modalità tecniche per poter consentire ai MMG di “interagire” con la rete di gestione del paziente HCV, in particolare definendo, semplificando e standardizzando la procedura di accesso alla piattaforma SANIARP per il caricamento dei pazienti e inserimento nel percorso diagnostico terapeutico idoneo. Inoltre, sono in programma una serie di azioni tese a diffondere informazione relativamente alle nuove possibilità terapeutiche ed alle modalità di accesso alle stesse, rivolte proprio ai MMG e alla popolazione, attraverso la realizzazione e la distribuzione presso studi medici di MMG e farmacie, di opuscoli informativi contenenti tutte le informazioni fondamentali per iniziare il percorso di cura.**