Allegato 1

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per l'epatite cronica C

Aggiornamento al 28 Febbraio 2017 comprensivo dell'uso dei farmaci:

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

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

fonte: http://burc.regione.campania.it

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

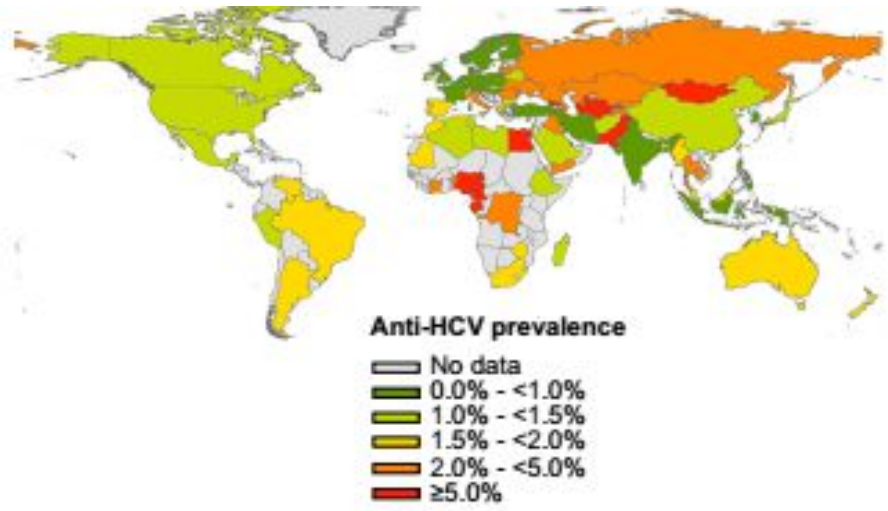
L'epatite cronica C rappresenta un problema sanitario di livello nazionale, sebbene una stima precisa del numero di persone infette in Italia non sia disponibile per la carenza di studi epidemiologici rigorosi. E' ben documentato un gradiente di prevalenza nord-sud, che colloca l'Italia meridionale tra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

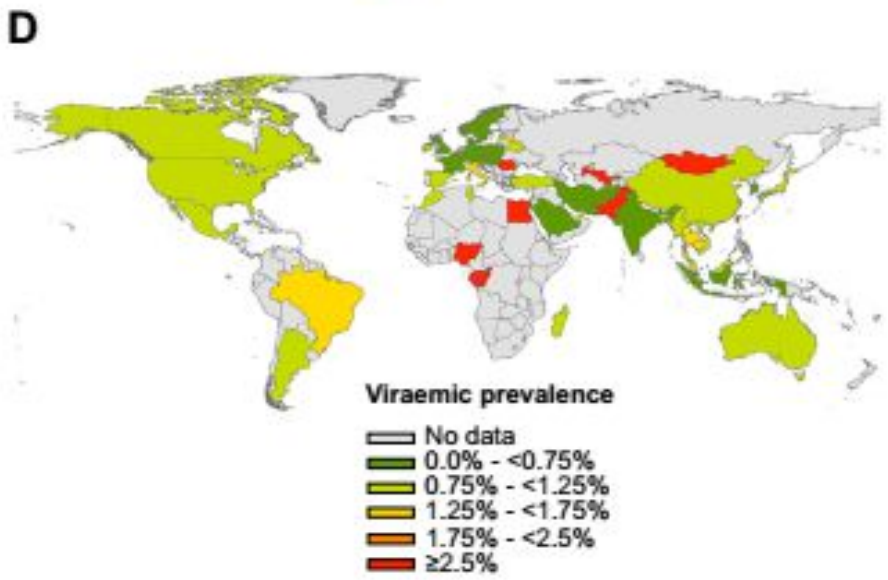
Un recente studio epidemiologico condotto in Campania ed in particolare nell'area metropolitana di Napoli indica una prevalenza di infezione attiva circa il 2.3 % della popolazione generale adulta con un picco (8.2%) nelle fasce di età avanzata (60-70 anni), ed in relazione al livello socio-economico (*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.

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.

fonte: http://burc.regione.campania.it





Journal of Hepatology Update: Hepatitis C
EASL JOURNAL OF HEPATOLOGY
Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection
Erin Gower, Chris Estes, Sarah Blach, Kathryn Razavi-Shearer, Homie Razavi*
Journal of Hepatology 2014 vol. 61 | S45–S57

Figura 1. Prevalenza della infezione da HCV

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

fonte: http://burc.regione.campania.it

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.

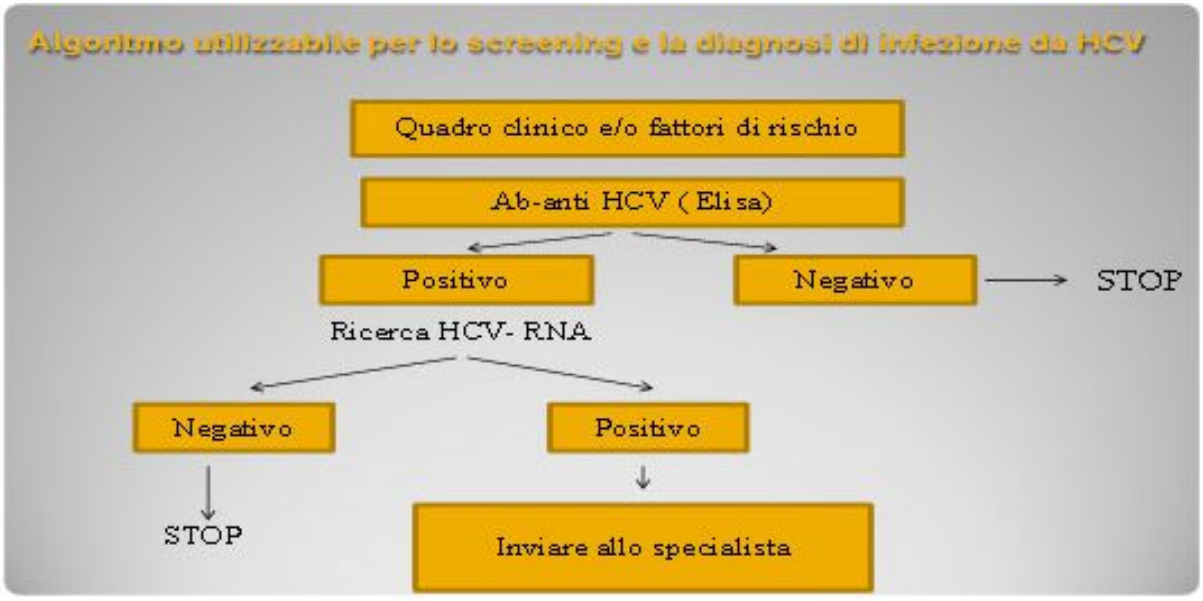
Tabella 1. Soggetti a rischio di infezione da HCV

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) 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.

fonte: http://burc.regione.campania.it

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 deve essere ripetuta 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, attivita 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.

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

I farmaci antivirali

Sono oggi disponibili in Italia:

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

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

Elbasvir + Grazoprevir (Zepatier)

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.

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 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**.

fonte: http://burc.regione.campania.it

Caratteristiche dei DAA

Il **sofosbuvir** (Sovaldi®) è un farmaco ad azione antivirale diretta (DAA), inibitore nucleotidico uridinico della proteina NS5Bdel 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.

fonte: http://burc.regione.campania.it

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 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).

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 coinfetti.

fonte: http://burc.regione.campania.it

Tabella 2. Terapia senza IFN per il genotipo 1

	ELB + GRZ		SOF + SIM	SOF + DCV	SOF + LDV	3 D	
Pazienti non cirrotici	**G1a: 12 settimane o 16 settimane + RBV se HVC-RNA al basale >800.000 UI/ml e/o RAS****	**G1b: 12 settimane**	**12 settimane ±RBV** **SUBOTTIMALE**	**12 settimane ±RBV**	**8 settimane*** **12 settimane ±RBV**	**G1a: 12 settimane + RBV**	**G1b: 12 settimane**
Pazienti con cirrosi compensata (Child-Pugh A)	**G1a: 12 settimane o 16 settimane + RBV se HVC-RNA al basale >800.000 UI/ml e/o RAS****	**G1b: 12 settimane**	**12 settimane + RBV** **SUBOTTIMALE**	**12 settimane + RBV** **24 settimane ± RBV**	**12 settimane + RBV** **24 settimane ± RBV**	**G1a: 24 settimane + RBV**	**G1b: 12 settimane**
Pazienti con cirrosi scompensata (Child-Pugh B)	**CONTROINDICATO**		**CONTROINDICATO**	**12 settimane + RBV** **24 settimane ± RBV**	**12 settimane + RBV 24 settimane ± RBV**	**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 ≤ 75.000 μL.

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

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

(**) : Resistance-Associated Substitutions

fonte: http://burc.regione.campania.it

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 SUBOTTIMALE**	**24 settimane ±RBV**	**24 settimane + RBV SUBOTTIMALE**
Pazienti con cirrosi scompensata (Child-Pugh B-C)	**24 settimane SUBOTTIMALE**	**24 settimane ±RBV**	**24 settimane + RBV SUBOTTIMALE**

* Le linee guida EASL 2016 non prevedono più questa opzione terapeutica

fonte: http://burc.regione.campania.it

Tabella 5. Terapia senza IFN nel genotipo 4

	ELB + GRZ	**SOF + SIM**	**SOF + DCV**	**SOF + LDV**	**2 D** pariteprevir/r + ombitasvir
Pazienti non cirrotici	**12 settimane o 16 settimane se HCV RNA >800.000 UI/ml**	**12 settimane ± RBV**	**12-24 settimane± RBV**	**12 settimane**	**12 settimane + RBV**
Pazienti con cirrosi compensata (Child-Pugh A)	**12 settimane o 16 settimane se HCV RNA >800.000 UI/ml**	**12 settimane + RBV**	**12 settimane + RBV** **24 settimane ± RBV**	**12 settimane + RBV** **24 settimane ± RBV**	**12 settimane +RBV**
Pazienti con cirrosi scompensata (Child-Pugh B)	**CONTROINDICATO**	**CONTROINDICATO**	**12 settimane + RBV** **24 settimane**	**12 settimane + RBV** **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 ≤ 75.000 μL

fonte: http://burc.regione.campania.it

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 ***Inclusi i pazienti con coinfezione da HIV***	**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 *Solo nei genotipi 1 e 4naive e recidivanti **	24 settimane[a] Il trattamento con simeprevir deve essere iniziato in associazione a peg-interferone alfa e ribavirina per 12 settimanee seguito per ulteriori 12 settimane di peg-interferone alfa e ribavirina
Pazienti con CHC di genotipo 3	Sofosbuvir + ribavirina + Peg-interferone alfa	12 settimane

[a]Non 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.

fonte: http://burc.regione.campania.it

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 aterapie resettive chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapiantoepatico 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 Ishack)

Criterio 5

In lista per trapianto di fegato con cirrosi MELD <25 e/o con HCC all'interno deicriteri 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 in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione

fonte: http://burc.regione.campania.it

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

Epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-F2 o corrispondente Ishak

Si precisa che utilizzando l'elastometria epatica le soglie per la definizione di fibrosi F2, F3 o F4 sono, rispettivamente, 7, 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 4ª settimana di terapia, a fine terapia ed infine alla 12ª 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.

COMORBIDITÀ: <u>danno renale.</u>

Non esiste controindicazione al trattamento ne' indicazione ad aggiustamento di dose per i pazienti con eGFR > 30. Per i pazienti con insufficienza renale grave ed eGFR <30 anche in dialisi è indicato il trattamento con Viekirax, Exviera e Zepatier secondo le normali schedule di trattamento così come riportate nelle tabelle precedenti.

fonte: http://burc.regione.campania.it

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.

Ritrattamenti

Per tutti i pazienti falliti ad un trattamento contenente DAA di I e II generazione è opportuno ricercare la presenza di RAS mediante sequenziamento diretto prima di intraprendere un secondo trattamento.

Le raccomandazioni per il ritrattamento dopo fallimento di DAA di seconda generazione sono basate su evidenze indirette 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.

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 ≥25 UI/mL	Interrompere il trattamento (Olysio, Peg-IFN, Ribavirina)

fonte: http://burc.regione.campania.it

12° settimana di trattamento rilevabile	Interrompere il prosieguo di trattamento con Peg-IFN+ribavirina
24° settimana di trattamento: rilevabile	Interrompere Peg-IFN +ribavirina

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.

Nota

Il numero di trattamenti si sta rapidamente riducendo (vedi grafico) e ciò dipende, ma non solo, dal mantenimento dei limiti imposti dall'AIFA. Sarebbe opportuno ricordare ai Medici l'obbligo di indirizzare i pazienti ai Centri di cura (prescrittori) per un giudizio finale di indicazione al trattamento e l'eventuale prescrizione e follow-up dello stesso.

fonte: http://burc.regione.campania.it

Fonte: AIFA, 2016/2017

fonte: http://burc.regione.campania.it