



Regione Campania

*Il Commissario ad acta per la prosecuzione del
Piano di rientro del settore sanitario
(Deliberazione Consiglio dei Ministri 23/4/2010)*

DECRETO n. 70 del 18.06.2015

Oggetto: : Attivazione Determine AIFA:

- n.495 del 30/04/2015 farmaco Daclatasvir (Daklinza)
- n.544 del 08/05/2015 farmaco Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni)
- n.633 del 18/05/2015 farmaco Dasabuvir (Exviera)
- n.634 del 18/05/2015 farmaco Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir (Viekirax)

Determinazione dei farmaci per l'epatite C cronica ai Centri Prescrittori

PREMESSO

- a) che con delibera del Consiglio dei Ministri in data 24 luglio 2009 si è proceduto alla nomina del Presidente pro-tempore della Regione Campania quale Commissario ad acta per il risanamento del servizio sanitario regionale, a norma dell'articolo 4 del decreto legge 1° ottobre 2007, n. 159, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 novembre 2007, n. 222;
- b) che con la medesima delibera il Commissario è stato incaricato di dare attuazione al Piano di rientro dai disavanzi del Servizio sanitario regionale campano ed, in via prioritaria, di provvedere alla realizzazione di specifici interventi, identificati in diciotto punti, tenendo conto delle specifiche prescrizioni ed osservazioni comunicate dal Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali e dal Ministero dell'economia e delle finanze, in occasione della preventiva approvazione dei provvedimenti regionali attuativi degli obiettivi previsti dal Piano di rientro, ovvero in occasione delle riunioni di verifica trimestrale ed annuale con il Comitato per la verifica dei livelli essenziali di assistenza ed il tavolo per la verifica degli adempimenti, di cui agli articoli 9 e 12 dell'intesa Stato-Regioni del 23 marzo 2005;
- c) che con delibera del Consiglio dei Ministri del 23 aprile 2010 il nuovo Presidente della Regione Campania è stato nominato Commissario ad Acta per il Piano di Rientro con il compito di proseguire nell'attuazione del Piano stesso secondo Programmi operativi di cui all'art.1, comma 88 legge n.191/09;
- d) che con deliberazione del Consiglio dei Ministri del 3.3.2011 il Dott. Mario Morlacco è stato nominato Sub Commissario con il compito di affiancare il Commissario ad Acta nella predisposizione dei provvedimenti da assumere in esecuzione dell'incarico commissariale ai sensi della Deliberazione del Consiglio dei Ministri del 23.4.2010;
- e) che con delibera del Consiglio dei Ministri del 29.10.2013 il Prof. Ettore Cinque è stato nominato sub Commissario ad acta con il compito di affiancare, insieme al Dott. Morlacco, il Commissario ad acta nella predisposizione dei provvedimenti da assumere per l'attuazione del Piano di Rientro.

PREMESSO altresì

- a) che con 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." è stato approvato

l'elenco dei Centri Prescrittori (CP) autorizzati con l'allegato "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per l'uso del farmaco nella malattia epatica cronica da virus C" ;

- b) che con successivo Decreto del Commissario ad acta n.33 del 07.04.2015 "Determina AIFA n. 1638 del 30.12.2014. Individuazione dei Centri prescrittori e delle modalità di prescrizione del medicinale per l'epatite cronica C "Olysio" (simeprevir). Direttive vincolanti" i CP già individuati dal Decreto del Commissario ad acta n.20 del 24.02.2015 sono stati confermati;
- c) che con lo stesso Decreto del Commissario ad acta n.33 del 07.04.2015 è stato aggiornato il PDTA per l'uso del farmaco nella malattia epatica cronica da virus C , prevedendone altresì l'aggiornamento continuo in considerazione della rapida evoluzione nella immissione in commercio di farmaci specifici per tale patologia;
- d) che con Determine AIFA n.495 del 30/04/2015 "Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano Daklinza (daclatasvir)", n.544 del 08/05/2015 "Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano Harvoni (ledipasvir/sofosbuvir)", n.633 del 18/05/2015 "Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano Exviera (dasabuvir)" e n.634 del 18/05/2015 "Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano Viekirax (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir)", pubblicate sulle GG UU n.101 del 04/05/2015, n. 109 del 13/05/2015 e n.118 del 23/05/2015, sono stati disposti i termini di rimborsabilità delle specialità medicinali in questione, autorizzate con procedura centralizzata europea dalla Commissione europea;
- e) che le specialità sono state classificate 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 sul prezzo ex factory come da condizioni negoziali;
- f) 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'articolo 1, comma 34, della legge 23 dicembre 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 alla spesa sostenuta 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"*;
- g) che le Determina AIFA in oggetto hanno previsto che i centri utilizzatori vengano specificamente individuati dalle Regioni disponendo che, ai fini delle prescrizioni a carico del SSN 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/>;
- h) che la Regione Campania, con Decreto del Commissario ad acta n. 20 del 21/02/2013 "Istituzione di Sani.A.R.P. Campania on line" ha individuato il progetto Sani.A.R.P e la sua Piattaforma informatica come parte integrante del Sistema Informativo Sanitario Regionale (SISR);

RITENUTO

- a) che è necessario che la Regione, nell'ambito della propria specifica competenza e responsabilità, debba provvedere ad organizzare la dispensazione dei medicinali ai pazienti nel

proprio contesto assistenziale, in ossequio alle modalità ed ai vincoli regolatori fissati con le Determine in oggetto, avendo cura di definire criteri per la individuazione dei centri deputati alla diagnosi, alla prescrizione ed al monitoraggio del trattamento, prevedendo nel contempo che i medicinali vengano erogati in distribuzione diretta e 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;

- b) che è necessario aggiornare il documento di indirizzo regionale, approvato con Decreto del Commissario ad acta n.20 del 24.02.2015, successivamente aggiornato con D.C.A. n.33 del 07.04.2015 che ha individuato il "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per l'uso del farmaco nella malattia epatica cronica da virus C", alla luce della immissione in commercio dei principi attivi in oggetto;
- c) che è necessario confermare che gli stranieri identificati con codice STP, nonché gli Europei Non Iscritti (ENI), ai sensi dell'Accordo Stato Regioni n. 281 del 28 agosto 1997, e candidabili a tali trattamenti, vengano indirizzati da parte degli ambulatori ad essi dedicati presso le Aziende Sanitarie Locali verso il Centro Prescrittore di Riferimento allo scopo individuato;

CONSIDERATO

- a) che in data 04.06.2015, su convocazione del Sub-Commissario ad acta Prof. Ettore Cinque, si è riunito il Tavolo di esperti istituito con note del sub-Commissario ad acta n. 6193 del 02/10/2012 e n. 6510 del 12/10/2012, debitamente integrato a seguito della andata in quiescenza di alcuni componenti, al fine di supportare la programmazione regionale nelle decisioni da adottare circa le modalità più opportune e condivise di offerta dei medicinali nella malattia epatica cronica da virus C;
- b) che i Centri Prescrittori (CP) da individuare per la diagnosi, la prescrizione ed il monitoraggio del trattamento con i medicinali in oggetto, specifici per la malattia epatica cronica da virus C, sono quelli già individuati con Decreto del Commissario ad acta n.20 del 24.02.2015 e poi confermati con D.C.A. n.33 del 07.04.2015 ;
- c) che nel corso della riunione è stato condiviso l'aggiornamento del documento "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per l'uso del farmaco nella malattia epatica cronica da virus C", alla luce della immissione in commercio dei farmaci in oggetto;
- d) che nel corso della stessa riunione è stata condivisa la necessità di confermare ed adeguare il sistema di monitoraggio della prescrizione ed utilizzo del farmaco che, parallelamente alla garanzia di alimentazione da parte del CP dell'archivio AIFA, consenta alla Regione di valutare in tempo reale le informazioni, per ogni CP, relative almeno al numero ed alla tipologia di pazienti trattati, alle modalità ed all'esito del trattamento. A tal riguardo si è concordato di ascrivere alla diretta responsabilità del titolare del CP, l'onere della validazione della diagnosi e della prescrizione del farmaco;

RITENUTO

- a. di approvare il documento "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per l'epatite cronica da Virus C", debitamente aggiornato, come da Allegato 1 al presente provvedimento di cui è parte integrante e sostanziale, prevedendone altresì l'aggiornamento continuo in considerazione della rapida evoluzione nella eventuale immissione in commercio di altri farmaci specifici per tale patologia;
- b. di approvare, ai fini del monitoraggio, i seguenti Allegati (Modello unico di prescrizione) al presente provvedimento di cui sono parte integrante e sostanziale, considerando che sulla base dell'indicazione AIFA il medicinale EXVIERA (dasabuvir) non è visualizzabile nella worklist della Piattaforma AIFA in quanto prescrivibile solo in associazione con il medicinale VIEKIRAX (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir):
 - Allegato 2 – Daklinza (Daclatasvir)

- Allegato 2a – Harvoni (Ledipasvir/Sofosbuvir)
- Allegato 2b – Viekirax (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir)

che parallelamente alla garanzia di alimentazione da parte del CP dell'archivio AIFA, devono essere utilizzati e inseriti nel sistema regionale informatizzato Sani.A.R.P., la cui completa alimentazione per via informatica, sia in fase di presa in carico che di follow-up, costituisce il 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;

- c. di prevedere che i medicinali vengano erogati in distribuzione diretta e 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;
- d. di confermare il titolare unico dell'autorizzazione, nominativamente individuato per ogni CP da ogni Azienda Sanitaria, al quale è attribuito, sotto la sua diretta responsabilità, l'onere della validazione della diagnosi e della prescrizione del farmaco, nonché i rispettivi delegati per la prescrizione, fermo restando quanto stabilito circa la responsabilità del titolare;
- e. che, per motivi di efficacia del monitoraggio della spesa, gli ospedali classificati individuati nell'elenco dei CP potranno prescrivere il farmaco e ne saranno responsabili del corretto utilizzo. L'erogazione del farmaco sarà effettuata per il tramite delle farmacie individuate a tal fine dalla ASL Napoli 1 Centro;
- f. di dover ascrivere alla responsabilità dei Direttori Generali delle Aziende di riferimento ed ai responsabili dei CP la mancata o carente attuazione del presente provvedimento, per quanto di rispettiva competenza;
- g. di prevedere che, per finalità di programmazione, nonché al fine di assicurare un corretto monitoraggio della spesa, la Regione Campania subordini il riconoscimento, in compensazione interregionale della mobilità sanitaria, dei costi del trattamento a propri residenti alla preventiva autorizzazione rilasciata dal CP territorialmente competente in relazione alla residenza del paziente. Analogamente, la Regione Campania subordina i trattamenti a pazienti residenti in altre regioni alla previa acquisizione dell'autorizzazione rilasciata dalla Regione di provenienza. In entrambi i casi, dovrà essere erogato l'intero ciclo di trattamento ed il CP dovrà rendicontare ogni mese alla UOD 08 Politica del Farmaco e Dispositivi della Direzione Generale della Tutela della Salute e Coordinamento del SSR, insieme ai trattamenti prescritti ed erogati direttamente ai residenti in Campania, anche le autorizzazioni rilasciate alle altre Regioni per il trattamento fuori regione dei residenti campani, nonché quelle ricevute dalle altre Regioni per il trattamento da parte del CP di loro pazienti;
- h. di dover rideterminare con cadenza almeno bimestrale il numero dei trattamenti da assegnare a ciascun CP, partendo dai dati di monitoraggio, sulla base dell'effettivo carico assistenziale di ciascun CP, tenuto conto del numero di pazienti effettivamente trattati (comprensivo anche dei trattamenti compassionevoli e/o in trial clinici), del numero delle autorizzazioni rilasciate dal CP ad altre Regioni, del numero dei trattamenti erogati dal CP a residenti fuori regione (compreso STP ed ENI);

VISTA

la rilevazione e l'elaborazione effettuata su Piattaforma SANIARP dalla UOD 08 Politiche del farmaco e dispositivi relativa ai trattamenti effettuati per ogni CP alla data del 16.06.2015;

CONSIDERATO

che, relativamente alla patologia in oggetto, il sistematico monitoraggio e le elaborazioni rese possibili dalla Piattaforma SANIARP, hanno permesso una puntuale rilevazione delle esperienze sin ad oggi maturate, evidenziando una non omogeneità territoriale dei trattamenti effettuati ascrivibile, presumibilmente, ad un diversificato quadro epidemiologico nelle diverse

aree territoriali regionali;

VALUTATA

la necessità, per rispondere a tale bisogno terapeutico territorialmente diversificato, di adottare il seguente criterio di assegnazione onnicomprensivo sia per ulteriori quote aggiuntive ai trattamenti già attribuiti per Sofosbuvir e Simeprevir sia per le nuove specialità medicinali di cui all'oggetto:

- ai CP che alla data del presente atto abbiano effettuato un numero uguale o inferiore a 30 trattamenti sono attribuiti n.20 trattamenti;
- ai CP che alla data del presente atto abbiano effettuato un numero di trattamenti superiori a 30 sono attribuiti 60 trattamenti, come sintetizzato nella Tabella di Attribuzione come da Allegato 3 al presente provvedimento di cui è parte integrante e sostanziale;

In entrambi i suddetti casi il numero di trattamenti attribuiti ai sensi del suddetto Allegato 3 deve essere suddiviso, sulla base delle indicazioni cliniche emerse dal tavolo di esperti nella citata riunione del 4 giugno u.s., secondo la seguente ripartizione percentuale per specialità medicinale:

Tabella 1

Ripartizione percentuale del totale dei trattamenti per specialità medicinale			
Specialità medicinale	% di ripartizione tra le specialità	Numero trattamenti attribuiti come da Allegato 3	
		20	60
Viekirax	32	6	18
Exviera	29	5	15
Harvoni	21	4	12
Daklinza	7	2	6
Sovaldi	7	2	6
Olysio	4	1	3

RITENUTO

- a. di incaricare 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;
- b. di incaricare il Direttore Generale della Tutela della Salute e Coordinamento del SSR dei provvedimenti consequenziali;
- c. 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.

d. di trasmettere il presente provvedimento al BURC per la pubblicazione

DECRETA

1. di confermare, per la diagnosi, la prescrizione ed il monitoraggio del trattamento per la malattia epatica cronica, l'elenco dei CP già individuati con Decreto del Commissario ad acta n.20 del 24.02.2015 e poi confermati con D.C.A. n.33 del 7.04.2015 ;
2. di approvare il documento "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per l'epatite cronica da Virus C", debitamente aggiornato, come da Allegato 1 al presente provvedimento di cui è parte integrante e sostanziale, prevedendone altresì l'aggiornamento continuo in considerazione della rapida evoluzione nella eventuale immissione in commercio di altri farmaci specifici per tale patologia;
3. di approvare, ai fini del monitoraggio, i seguenti Allegati (Modello unico di prescrizione) al presente provvedimento di cui sono parte integrante e sostanziale, considerando che sulla base dell'indicazione AIFA il medicinale EXVIERA (dasabuvir) non è visualizzabile nella worklist della Piattaforma AIFA in quanto prescrivibile solo in associazione con il medicinale VIEKIRAX (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir):
 - Allegato 2 – Daklinza (Daclatasvir)
 - Allegato 2a – Harvoni (Ledipasvir/Sofosbuvir)
 - Allegato 2b – Viekirax (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir)

pertanto, parallelamente alla garanzia di alimentazione da parte del CP dell'archivio AIFA, devono essere utilizzati e inseriti nel sistema regionale informatizzato Sani.A.R.P., la cui completa alimentazione per via informatica, sia in fase di presa in carico che di follow-up, costituisce il 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;

4. di prevedere che i medicinali vengano erogati in distribuzione diretta e 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;
5. di confermare il titolare unico dell'autorizzazione, nominativamente individuato per ogni CP da ogni Azienda Sanitaria, al quale è attribuito, sotto la sua diretta responsabilità, l'onere della validazione della diagnosi e della prescrizione, nonché i rispettivi delegati per la prescrizione, fermo restando quanto stabilito circa la responsabilità del titolare;
6. che, per motivi di efficacia del monitoraggio della spesa, gli ospedali classificati individuati nell'elenco dei CP potranno prescrivere i farmaci e saranno responsabili del corretto utilizzo. L'erogazione del farmaco sarà effettuata per il tramite delle farmacie individuate a tal fine dalla ASL Napoli 1 Centro;
7. di dover ascrivere alla responsabilità dei Direttori Generali delle Aziende di riferimento ed ai responsabili dei CP la mancata o carente attuazione del presente provvedimento, per quanto di rispettiva competenza;
8. di prevedere che, per finalità di programmazione, nonché al fine di assicurare un corretto monitoraggio della spesa, la Regione Campania subordini il riconoscimento, in compensazione interregionale della mobilità sanitaria, dei costi del trattamento a propri residenti alla preventiva autorizzazione rilasciata dal CP territorialmente competente in relazione alla residenza del paziente. Analogamente, la Regione Campania subordina i trattamenti a pazienti residenti in altre regioni alla previa acquisizione dell'autorizzazione rilasciata dalla Regione di provenienza. In entrambi i casi, dovrà essere erogato l'intero

ciclo di trattamento ed il CP dovrà rendicontare ogni mese alla UOD 08 Politica del Farmaco e Dispositivi della Direzione Generale della Tutela della Salute e Coordinamento del SSR, insieme ai trattamenti prescritti ed erogati direttamente ai residenti in Campania, anche le autorizzazioni rilasciate alle altre Regioni per il trattamento fuori regione dei residenti campani, nonché quelle ricevute dalle altre Regioni per il trattamento da parte del CP di loro pazienti.

9. di rideterminare con cadenza almeno bimestrale il numero dei trattamenti da assegnare a ciascun CP, partendo dai dati di monitoraggio, sulla base dell'effettivo carico assistenziale di ciascun CP, tenuto conto del numero di pazienti effettivamente trattati (comprensivo anche dei trattamenti compassionevoli e/o in trial clinici), del numero delle autorizzazioni rilasciate dal CP ad altre Regioni, del numero dei trattamenti erogati dal CP a residenti fuori regione (compreso STP ed ENI);
10. di prendere atto della rilevazione e dell'elaborazione effettuata su Piattaforma SANIARP dalla UOD 08 Politiche del farmaco e dispositivi relativa ai trattamenti effettuati per ogni CP alla data del 16.06.2015
11. che, relativamente alla patologia in oggetto, il sistematico monitoraggio e le elaborazioni rese possibili dalla Piattaforma SANIARP hanno permesso una puntuale rilevazione delle esperienze sin ad oggi maturate, evidenziando una non omogeneità territoriale dei trattamenti effettuati ascrivibile, presumibilmente, ad un diversificato quadro epidemiologico nelle diverse aree territoriali regionali;
12. che, per rispondere a tale territorialmente diversificato bisogno terapeutico, è necessario adottare il seguente criterio di assegnazione onnicomprensivo sia per ulteriori quote aggiuntive ai trattamenti già attribuiti per Sofosbuvir e Simeprevir sia per le nuove specialità medicinali di cui all'oggetto:
 - ai CP che alla data del presente atto abbiano effettuato un numero uguale o inferiore a 30 trattamenti sono attribuiti n.20 trattamenti;
 - ai CP che alla data del presente atto abbiano effettuato un numero di trattamenti superiori a 30 sono attribuiti 60 trattamenti, come sintetizzato nella Tabella di Attribuzione come da Allegato 3 al presente provvedimento di cui è parte integrante e sostanziale.

In entrambi i suddetti casi il numero di trattamenti attribuiti ai sensi del suddetto Allegato 3 deve essere suddiviso, sulla base delle indicazioni cliniche emerse dal tavolo di esperti nella citata riunione del 4 giugno u.s., secondo la seguente ripartizione percentuale per specialità medicinale:

Tabella 1

Ripartizione percentuale del totale dei trattamenti per specialità medicinale			
Specialità medicinale	% di ripartizione tra le specialità	Numero trattamenti attribuiti come da Allegato 3	
		20	60
Viekirax	32	6	18
Exviera	29	5	15
Harvoni	21	4	12

Daklinza	7	2	6
Sovaldi	7	2	6
Olysio	4	1	3

13. di incaricare 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.
14. di incaricare il Direttore Generale della Tutela della Salute e Coordinamento del SSR dei provvedimenti consequenziali;
15. 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.
16. di trasmettere il presente provvedimento al BURC per la pubblicazione.

Si esprime parere favorevole
I Sub Commissari ad Acta
Dott. Mario Morlacco Prof. Ettore Cinque

Il Capo Dipartimento della Salute
e delle Risorse Naturali
Prof. Ferdinando Romano

Il Direttore Generale Tutela della salute
e Coord. SSR
Dott. Mario Vasco

Il Dirigente della Struttura
di Staff tecnico-operativa
Dott. Renato Pizzuti

Il Dirigente della UOD 08
Politica del Farmaco e Dispositivi
Dott. Nicola D'Alterio

Il Commissario ad Acta
Stefano Caldoro

Allegato 1

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per l'epatite cronica C

Aggiornamento del 16.6.2015, 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 emococoncentrati 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.

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)

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 1,3,4. La somministrazione con Olysio nel genotipo 1 non si avvale di dati sufficienti.

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

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

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
Pazienti non cirrotici	12 settimane
Pazienti con cirrosi	12 -24 settimane

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

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 24 settimane ± RBV	12 settimane + RBV 24 settimane ± RBV	24 settimane +RBV
Pazienti con cirrosi scompensata (Child-Pugh B)	12-24 settimane + RBV SUBOTTIMALE	12 settimane + RBV 24 settimane	12 settimane + RBV 24 settimane	24 settimane + RBV SUBOTTIMALE

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 e 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

Recidiva di epatite dopo trapianto di fegato con fibrosi METAVIR ≥ 2 (corrispondente Ishak) o fibrosante colestatica

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



MODELLO UNICO DI PRESCRIZIONE SERVIZIO SANITARIO
REGIONE CAMPANIA A.S.L.

Codice a barra N.:_____

CENTRO PRESCRITTORE (DENOMINAZIONE): _____

CODICE STRUTTURA: _____

IL/LA SOTTOSTRITTO/A DOTT.: _____

CODICE PRESCRITTORE: _____

IN SERVIZIO PRESSO QUESTA UNITA' OPERATIVA DICHIARA CHE IL PAZIENTE CON CODICE FISCALE:

CODICE FISCALE PAZIENTE: _____ A.S.L.: _____

DIAGNOSI 1

ICD9

_____					_____
PRINCIPIO ATTIVO	FORMA FARMACEUTICA	DOSE	POSOLOGIA	CICLO TERAPEUTICO	FASCIA S.S.N.
DACLATASVIR	COMPRESSE RIVESTITE	_____			PHT A H C

DATA: _____

TIMBRO E FIRMA DEL MEDICO PRESCRITTORE

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

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 diagnosi**

Child

HCC

Se selezionato Child

Parametri di Laboratorio:

Bilirubina Totale

< 2 mg/dl	V
2 mg/dl - 3 mg/dl	
> 3 mg/dl	

Albumina Sierica

> 3,5 g/dl	V
3,5 g/dl - 2,8 g/dl	
< 2,8 g/dl	

Attività Protrombinica

> 70%	V
70% - 50%	
< 50%	

Parametri Clinici:

Ascite

Assente	V
Moderata o in Trattamento Farmacologico	
Severa	

Encelopatia Epatica

Assente	V
Gradi I-II (trattabile farmacologicamente)	
Gradi III-IV (refrattaria alla terapia medica)	

>CALCOLA CHILD<

Punteggio: 5|6|7|8|9|10|11|12|13|14|15

Child: A|B|C

Criterio 2

- **Recidiva di epatite dopo trapianto di fegato con fibrosi METAVIR ≥ 2 (o corrispondente Ishack) o fibrosante colestatica.**

Data Trapianto

Data Fibroscan

Fibroscan

kPa

>CALCOLA METAVIR-SCORE<

Data Biopsia

Metavir-score

F0/F1 Nessuna fibrosi o Fibrosi Portale e Periportale senza setti	V
F2 - Fibrosi Portale e Periportale con pochi setti	
F3 - Fibrosi Portale e Periportale con numerosi setti	
F4 - Cirrosi	

Criterio 3

- **Epatite Cronica con Sindrome Crioglobulinemica con danno d'organo**

Danno d'Organo

Nefropatia	V
Neuropatia	
Vasculite	
Ulcera Cutanea	
Sindrome Nefrosica	
Altro (Specificare)	

- **Epatite Cronica con Sindromi Linfoproliferative a cellule B**

Criterio 4

- **Paziente con CHC di genotipo 2/3 - METAVIR (o corrispondente Ishack) ≥ 3 o di genotipo 1 - METAVIR (o corrispondente Ishack) = 4**

Data Fibroscan

Fibroscan

kPa

>CALCOLA METAVIR-SCORE<

F0/F1 Nessuna fibrosi o Fibrosi Portale e Periportale senza setti	V
F2 - Fibrosi Portale e Periportale con pochi setti	
F3 - Fibrosi Portale e Periportale con numerosi setti	
F4 - Cirrosi	

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

Data Inserimento Lista Trapianto

Bilirubina

mg/dL

INR

Creatininemia

mg/dL

>CALCOLA MELD<

MELD: valore MELD

Criterio 6

- Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo con fibrosi METAVIR >= 2 (o corrispondente Ishack)

Data Trapianto

Organo Trapiantato

Data Fibroscan

Fibroscan

kPa

>CALCOLA METAVIR-SCORE<

Data Biopsia

Metavir-score

F0/F1 Nessuna fibrosi o Fibrosi Portale e Periportale senza setti	V
F2 - Fibrosi Portale e Periportale con pochi setti	
F3 - Fibrosi Portale e Periportale con numerosi setti	
F4 - Cirrosi	

Genotipo

1a	V
1b	
3	
4	

Viremia

Data HCV-RNA

Valore HCV-RNA quantitativo (U.I.)

Schemi Terapeutici

Se genotipo 1 e 4

DACLATASVIR + SOF ± RIBA per 12 SETT.	V
DACLATASVIR + SOF ± RIBA per 24 SETT.	

Se genotipo 3

DACLATASVIR + SOF + RIBA per 24 SETT.	V
---------------------------------------	---

4 SETTIMANE

Viremia		
Data FUP 	Data HCV-RNA 	Valore HCV-RNA quantitativo (U.I.)
Emocromo con formula 	Funzione Renale (creatinina) 	

12 SETTIMANE

Viremia		
Data FUP 	Data HCV-RNA 	Valore HCV-RNA quantitativo (U.I.)

24 SETTIMANE

Viremia						
Data FUP 	Data HCV-RNA 	Valore HCV-RNA quantitativo (U.I.) 				
Esito Clinico <table border="1"> <tr> <td>Migliorato</td> <td rowspan="3"> V</td> </tr> <tr> <td>Stazionario</td> </tr> <tr> <td>Peggiorato (specificare)</td> </tr> </table> Note 			Migliorato	V	Stazionario	Peggiorato (specificare)
Migliorato	V					
Stazionario						
Peggiorato (specificare)						
* Migliorato = Ridotto il Child Stazionario = Immodificato il Child Peggiorato = Incremento Child, complicanze (specificare) Esito Fibroscan (Kpa) 						



MODELLO UNICO DI PRESCRIZIONE SERVIZIO SANITARIO
REGIONE CAMPANIA A.S.L.

Codice a barra N.:

CENTRO PRESCRITTORE (DENOMINAZIONE):

CODICE STRUTTURA:

IL/LA SOTTOSTRITTO/A DOTT.:

CODICE PRESCRITTORE:

IN SERVIZIO PRESSO QUESTA UNITA' OPERATIVA DICHIARA CHE IL PAZIENTE CON CODICE FISCALE:

CODICE FISCALE PAZIENTE:
 A.S.L.:

DIAGNOSI 1

ICD9

PRINCIPIO ATTIVO	FORMA FARMACEUTICA	DOSE	POSOLOGIA	CICLO TERAPEUTICO	FASCIA S.S.N.			
LEDIPASVIR / SOFOSBUVIR	COMPRESSE RIVESTITE				PHT	A	H	C

DATA:

TIMBRO E FIRMA DEL MEDICO PRESCRITTORE

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

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 diagnosi**

Child

HCC

Se selezionato Child

Parametri di Laboratorio:

Bilirubina Totale

< 2 mg/dl	V
2 mg/dl - 3 mg/dl	
> 3 mg/dl	

Albumina Sierica

> 3,5 g/dl	V
3,5 g/dl - 2,8 g/dl	
< 2,8 g/dl	

Attività Protrombinica

> 70%	V
70% - 50%	
< 50%	

Parametri Clinici:

Ascite

Assente	V
Moderata o in Trattamento Farmacologico	
Severa	

Encelopatia Epatica

Assente	V
Gradi I-II (trattabile farmacologicamente)	
Gradi III-IV (refrattaria alla terapia medica)	

>CALCOLA CHILD<

Punteggio: 5|6|7|8|9|10|11|12|13|14|15

Child: A|B|C

Criterio 2

- **Recidiva di epatite dopo trapianto di fegato con fibrosi METAVIR ≥ 2 (o corrispondente Ishack) o fibrosante colestatica.**

Data Trapianto

Data Fibroscan

Fibroscan

kPa

>CALCOLA METAVIR-SCORE<

Data Biopsia

Metavir-score

F0/F1 Nessuna fibrosi o Fibrosi Portale e Periportale senza setti	V
F2 - Fibrosi Portale e Periportale con pochi setti	
F3 - Fibrosi Portale e Periportale con numerosi setti	
F4 - Cirrosi	

Criterio 3

- **Epatite Cronica con Sindrome Crioglobulinemica con danno d'organo**

Danno d'Organo

Nefropatia	V
Neuropatia	
Vasculite	
Ulcera Cutanea	
Sindrome Nefrosica	
Altro (Specificare)	

- **Epatite Cronica con Sindromi Linfoproliferative a cellule B**

Criterio 4

- **Paziente con CHC di genotipo 2/3 - METAVIR (o corrispondente Ishack) ≥ 3 o di genotipo 1 - METAVIR (o corrispondente Ishack) = 4**

Data Fibroscan

Fibroscan

kPa

>CALCOLA METAVIR-SCORE<

F0/F1 Nessuna fibrosi o Fibrosi Portale e Periportale senza setti	V
F2 - Fibrosi Portale e Periportale con pochi setti	
F3 - Fibrosi Portale e Periportale con numerosi setti	
F4 - Cirrosi	

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

Data Inserimento Lista Trapianto

Bilirubina

mg/dL

INR

Creatininemia

mg/dL

>CALCOLA MELD<

MELD: valore MELD

Criterio 6

- Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo con fibrosi METAVIR >= 2 (o corrispondente Ishack)

Data Trapianto

Organo Trapiantato

Data Fibroscan

Fibroscan

kPa

>CALCOLA METAVIR-SCORE<

Data Biopsia

Metavir-score

F0/F1 Nessuna fibrosi o Fibrosi Portale e Periportale senza setti	V
F2 - Fibrosi Portale e Periportale con pochi setti	
F3 - Fibrosi Portale e Periportale con numerosi setti	
F4 - Cirrosi	

Genotipo

1a	V
1b	
3	
4	

Viremia

Data HCV-RNA

Valore HCV-RNA quantitativo (U.I.)

Schemi Terapeutici

Se genotipo 1

LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR ± RIBA per 12 SETT. |V

LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR ± RIBA per 24 SETT.

Se genotipo 3

LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR + RIBA per 24 SETT. |V

Se genotipo 4

LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR ± RIBA per 12 SETT. |V

LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR ± RIBA per 24 SETT.

FOLLOW-UP POST TERAPIA

4 SETTIMANE

Data FUP 		Viremia	
Data HCV-RNA 		Valore HCV-RNA quantitativo (U.I.) 	
Emocromo con formula 		Funzione Renale (creatinina) 	

12 SETTIMANE

Data FUP 		Viremia	
Data HCV-RNA 		Valore HCV-RNA quantitativo (U.I.) 	

24 SETTIMANE

Data FUP 		Viremia	
Data HCV-RNA 		Valore HCV-RNA quantitativo (U.I.) 	
Esito Clinico		* Migliorato = Ridotto il Child	
		Stazionario = Immodificato il Child	
		Peggiorato = Incremento Child, complicanze (specificare)	
Note		Esito Fibroscan (Kpa)	



MODELLO UNICO DI PRESCRIZIONE SERVIZIO SANITARIO
REGIONE CAMPANIA A.S.L.

Codice a barra N.:_____

CENTRO PRESCRITTORE (DENOMINAZIONE): _____

CODICE STRUTTURA: _____

IL/LA SOTTOSTRITTO/A DOTT.: _____

CODICE PRESCRITTORE: _____

IN SERVIZIO PRESSO QUESTA UNITA' OPERATIVA DICHIARA CHE IL PAZIENTE CON CODICE FISCALE:

CODICE FISCALE PAZIENTE: _____
 A.S.L.: _____

DIAGNOSI 1

ICD9

_____					_____			
PRINCIPIO ATTIVO	FORMA FARMACEUTICA	DOSE	POSOLOGIA	CICLO TERAPEUTICO	FASCIA S.S.N.			
OMBITASVIR / PARITAPREVIR / RITONAVIR	COMPRESSE RIVESTITE	_____			PHT	A	H	C

DATA: _____

TIMBRO E FIRMA DEL MEDICO PRESCRITTORE

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

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 diagnosi**

Child

HCC

Se selezionato Child

Parametri di Laboratorio:

Bilirubina Totale

< 2 mg/dl	V
2 mg/dl - 3 mg/dl	
> 3 mg/dl	

Albumina Sierica

> 3,5 g/dl	V
3,5 g/dl - 2,8 g/dl	
< 2,8 g/dl	

Attività Protrombinica

> 70%	V
70% - 50%	
< 50%	

Parametri Clinici:

Ascite

Assente	V
Moderata o in Trattamento Farmacologico	
Severa	

Encelopatia Epatica

Assente	V
Gradi I-II (trattabile farmacologicamente)	
Gradi III-IV (refrattaria alla terapia medica)	

>CALCOLA CHILD<

Punteggio: 5|6|7|8|9|10|11|12|13|14|15

Child: A|B|C

Criterio 2

- **Recidiva di epatite dopo trapianto di fegato con fibrosi METAVIR ≥ 2 (o corrispondente Ishack) o fibrosante colestatica.**

Data Trapianto

Data Fibroscan

Fibroscan

kPa

>CALCOLA METAVIR-SCORE<

Data Biopsia

Metavir-score

F0/F1 Nessuna fibrosi o Fibrosi Portale e Periportale senza setti	V
F2 - Fibrosi Portale e Periportale con pochi setti	
F3 - Fibrosi Portale e Periportale con numerosi setti	
F4 - Cirrosi	

Criterio 3

- **Epatite Cronica con Sindrome Crioglobulinemica con danno d'organo**

Danno d'Organo

Nefropatia	V
Neuropatia	
Vasculite	
Ulcera Cutanea	
Sindrome Nefrosica	
Altro (Specificare)	

- **Epatite Cronica con Sindromi Linfoproliferative a cellule B**

Criterio 4

- **Paziente con CHC di genotipo 2/3 - METAVIR (o corrispondente Ishack) ≥ 3 o di genotipo 1 - METAVIR (o corrispondente Ishack) = 4**

Data Fibroscan

Fibroscan

kPa

>CALCOLA METAVIR-SCORE<

F0/F1 Nessuna fibrosi o Fibrosi Portale e Periportale senza setti	V
F2 - Fibrosi Portale e Periportale con pochi setti	
F3 - Fibrosi Portale e Periportale con numerosi setti	
F4 - Cirrosi	

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

Data Inserimento Lista Trapianto

Bilirubina

mg/dL

INR

Creatininemia

mg/dL

>CALCOLA MELD<

MELD: valore MELD

Criterio 6

- Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo con fibrosi METAVIR >= 2 (o corrispondente Ishack)

Data Trapianto

Organo Trapiantato

Data Fibroscan

Fibroscan

kPa

>CALCOLA METAVIR-SCORE<

Data Biopsia

Metavir-score

F0/F1 Nessuna fibrosi o Fibrosi Portale e Periportale senza setti	V
F2 - Fibrosi Portale e Periportale con pochi setti	
F3 - Fibrosi Portale e Periportale con numerosi setti	
F4 - Cirrosi	

Genotipo

1a	V
1b	
4	

Viremia

Data HCV-RNA

Valore HCV-RNA quantitativo (U.I.)

Schemi Terapeutici

Se genotipo 1a

OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR + DAS+ RIBA per 12 SETT.	V
OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR + DAS+ RIBA per 24 SETT.	

Se genotipo 1b

OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR + DAS+ RIBA per 12 SETT.	V
OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR + DAS+ RIBA per 24 SETT.	
OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR + DAS per 12 SETT.	

Se genotipo 4

OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR + RIBA per 12 SETT.	V
OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR + RIBA per 24 SETT.	V

FOLLOW-UP POST TERAPIA

4 SETTIMANE

Viremia	
Data FUP 	Data HCV-RNA
	Valore HCV-RNA quantitativo (U.I.)
Emocromo con formula 	Funzione Renale (creatinina)

12 SETTIMANE

Viremia	
Data FUP 	Data HCV-RNA
	Valore HCV-RNA quantitativo (U.I.)

24 SETTIMANE

Viremia							
Data FUP 	Data HCV-RNA 						
	Valore HCV-RNA quantitativo (U.I.) 						
Esito Clinico <table border="1"> <tr> <td>Migliorato</td> <td> V</td> </tr> <tr> <td>Stazionario</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Peggiorato (specificare)</td> <td></td> </tr> </table>		Migliorato	V	Stazionario		Peggiorato (specificare)	
Migliorato	V						
Stazionario							
Peggiorato (specificare)							
Note 							
* Migliorato = Ridotto il Child Stazionario = Immodificato il Child Peggiorato = Incremento Child, complicanze (specificare)							
Esito Fibroscan (Kpa) 							

Allegato 3

Tabella di attribuzione dei trattamenti per CP

AZIENDA	REPARTO	Trattamenti effettuati al 16.06.2015	Totale trattamenti attribuiti da ripartire percentualmente come da tabella 1
PO ARIANO IRPINO	GASTROENTEROLOGIA	9	20
A.O MOSCATI	GASTROENTEROLOGIA	11	20
	MALATTIE INFETTIVE	21	20
RUMMO	MALATTIE INFETTIVE	31	60
PO MOSCATI - AVERSA	GASTROENTEROLOGIA	28	20
PO MARCIANISE	MEDICINA GENERALE	59	60
AO .S.ANNA e S.SEBASTIANO	MALATTIE INFETTIVE	48	60
	GASTROENTEROLOGIA	42	60
FEDERICO II	GASTROENTEROLOGIA	45	60
	MALATTIE INFETTIVE	60	60
CARDARELLI	GASTROENTEROLOGIA	83	60
COLLI - COTUGNO	MALATTIE INFETTIVE	201	180
COLLI - COTUGNO			
COLLI - COTUGNO			
NA1 -PO ASCALESI	MEDICINA GENERALE	34	60
NA1- PO S.PAOLO	MEDICINA GENERALE	21	20
NA1 - OSP FBN	MEDICINA GENERALE	26	20
NA1- VILLA BETANIA	MEDICINA GENERALE	47	60
NA2- PO S.MARIA DELLE GRAZIE	MEDICINA GENERALE	26	20
NA 3 - P.O. GRAGNANO	MEDICINA GENERALE	72	60
SUN	MALATTIE INFETTIVE	73	60
	GASTROENTEROLOGIA	57	60
PO S.LUCA-VALLO DELLA LUCANIA	MEDICINA GENERALE	3	20
RUGGI -PO G. da PROCIDA	MEDICINA GENERALE	78	60
RUGGI	MALATTIE INFETTIVE	31	60
	GASTROENTEROLOGIA	20	20
ASL -NOC. INF	MEDICINA GENERALE	47	60