

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

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

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

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

VISTE

- la legge 449/97, art.32, comma 9 che stabilisce che "Le regioni, le aziende unità sanitarie locali e le aziende ospedaliere assicurano l'attività di vigilanza e controllo sull'uso corretto ed efficace delle risorse.omissis.....al fine di ottenere il migliore rapporto costo-beneficio tra le opzioni eventualmente disponibili, fornendo indicazioni per l'uniforme applicazione in ambito locale dei percorsi diagnostici e terapeutici di cui all'articolo 1 comma 28, della legge 23 dicembre 1996 n. 662”;

-il PSN 1998-2000 laddove indica tra le strategie del cambiamento la elaborazione, la diffusione e la valutazione di linee guida e i percorsi diagnostico terapeutici;

- il D.M. 30 giugno 2004 che istituisce il sistema nazionale linee guida;

- la L. 23 dicembre 2005, n. 266, art. 1, comma 283, che istituisce una Commissione nazionale sull’appropriatezza delle prescrizioni con compiti di promozione di iniziative formative e di informazione per il personale medico e per i soggetti utenti del Servizio sanitario, di monitoraggio, studio e predisposizione di linee-guida..... ..., nonché di promozione di analoghi organismi a livello regionale e aziendale.....;

-il D.P.R. 7 aprile 2006 (Piano sanitario nazionale 2006- 2008) che riconosce il ruolo delle linee guida nell’aggiornamento professionale e nella formazione continua ed individua la rilevanza delle linee guida, dei protocolli diagnostico terapeutici e dei percorsi di cura come strumenti che, nel loro insieme, rappresentano l’elaborazione sistematica di indicazioni basate sulle evidenze disponibili, secondo standard raccomandati, nel rispetto del principio di appropriatezza, e con l’obiettivo di assistere i clinici ed i pazienti nel prendere decisioni, migliorare la qualità delle cure sanitarie e ridurre la variabilità nella pratica clinica e negli outcomes.

DATO ATTO

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

- che con recenti provvedimenti l’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha decretato la immissione in commercio in Italia di due nuovi farmaci antivirali, ad azione diretta contro il virus dell’Epatite C (HCV), che, negli studi clinici realizzati, hanno dimostrato un significativo miglioramento dei tassi

di risposta virologica per i pazienti con HCV genotipo 1, consentendo di elevare la percentuale di guarigione dall'attuale 40 al 65 – 75 per cento;

RITENUTO necessario, in virtù della complessità della gestione di tali pazienti e della possibilità di aumento degli effetti indesiderati, elaborare uno specifico PDTA per la gestione delle epatiti croniche da HCV, anche in considerazione della necessità del sistema di riuscire a gestire e pianificare le interfacce organizzative che il governo di questa tipologia di pazienti comporta;

DATO ATTO

che, per le Epatite cronica B, è già operativo uno specifico Tavolo Tecnico Regionale, costituito da esponenti regionali e da dirigenti medici delle aziende sanitarie regionali, specialisti in infettivologia, epatologia e medicina interna, istituito con la DD 72AB/2012/D.009, che ha già redatto lo specifico PDTA, adottato con DGR 706/2012;

che la DD 72AB.2013/D.0017 che ha modificato la composizione del predetto Tavolo Tecnico Regionale, lo ha impegnato nella redazione anche del PDTA per l'epatite C;

RILEVATO

che nei criteri di eleggibilità dei pazienti alle nuove terapie figura anche la stadiazione della fibrosi epatica,

che tale parametro è rilevabile con biopsia epatica e/o metodiche non invasive mediante diagnostica ecografica e fibroscan,

che le metodiche non invasive diventano prioritarie in particolare nei casi in cui l'esecuzione di una biopsia risulta dannosa o controindicata,

che in Regione al momento non risulta disponibile tale possibilità con l'invio, laddove necessario, dei pazienti in strutture sanitarie fuori regione;

VISTE le linee guida redatte dalla Associazione Italiana per lo Studio del fegato (AISF) che inserisce il Fibroscan tra le dotazioni strumentali necessarie per i Centri prescrittori dei farmaci per l'Epatite C;

RITENUTO necessario, per quanto sopra detto, che le Aziende Ospedale San Carlo di Potenza e Azienda Sanitaria di Matera incrementino la propria dotazione strumentale, provvedendo all'acquisto della predetta strumentazione, in modo da garantire la copertura di n. 1 Fibroscan per provincia;

STABILITO di approvare il PDTA per l'Epatite C, allegato alla presente deliberazione quale parte integrate e sostanziale;

su proposta dell'assessore al ramo

DELIBERA

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

approvare il PDTA per la gestione dell'Epatite cronica C, allegato alla presente deliberazione quale parte integrate e sostanziale.

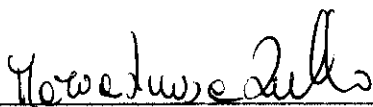
dare mandato ai Direttori Generali delle Aziende Sanitarie ed Ospedaliere regionali di mettere in atto tutte le procedure necessarie alla implementazione, realizzazione e controllo delle attività definite all'interno del PDTA.

dare mandato alla Azienda Ospedaliera San Carlo di Potenza e alla Azienda Sanitaria di Matera di mettere in atto quanto necessario per la fornitura dello strumento Fibroscan necessario per la stadiazione della fibrosi epatica.

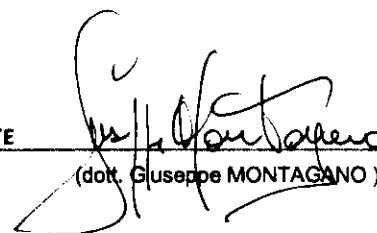
dare mandato agli Uffici competenti del Dipartimento Salute, di controllare tramite gli indicatori stabiliti, lo stato di avanzamento del PDTA allegato.

L'ISTRUTTORE

IL RESPONSABILE P.O.


(dott.ssa Maria Luisa ZULLO)

IL DIRIGENTE


(dott. Giuseppe MONTAGANO)

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

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

Dimensioni generali: epidemiologia

L'infezione cronica da HCV rappresenta in molte parti del mondo, ed anche in Italia, una importante causa o concausa di malattia cronica del fegato, di cirrosi, di epatocarcinoma, con tutte le conseguenze cliniche e con gli oneri sociali ed economici connessi.

Le persone nel mondo cronicamente infettate dal virus C dell'epatite (HCV) si stima siano più di 170 milioni mentre in un anno si registrano oltre 100.000 casi di epatocarcinoma (HCC). Allo stesso modo sono ascrivibili allo stesso virus dell'epatite C un numero simile di emorragie digestive ed episodi di scompenso ascitico.

L'infezione da HCV è strettamente correlata con la strategia del virus di persistere nell'individuo infettato, non soltanto a livello epatico ma anche in sistemi extracellulari extraepatici. A differenza di quanto accade per il virus dell'epatite B (HBV), per il quale la persistenza dell'infezione è garantita dall'integrazione del genoma virale in quello della cellula ospite, per l'HCV la persistenza è in gran parte dipendente dalla sua abilità di mutare assetto antigenico e sfuggire così all'attacco immune dell'ospite infettato che mira ad eliminarlo. Tali mutazioni nel virus HCV sono responsabili, nel corso dell'infezione, di un'eterogenea e multiforme progenie di mutanti virali tra loro geneticamente distinti solo per minime variazioni genetiche (natura quasispecie del virus) ma capaci di sfuggire al controllo immunologico. Paradossalmente la produzione di anticorpi neutralizzanti, mirata alla clearance del virus, agisce invece da stimolo mutazionale sulla popolazione virale permettendo l'emergere di ceppi antigenicamente diversi da quello iniziale che elidono l'attacco immunologico dell'ospite. Ciò spiega almeno in parte l'elevato tasso di cronicizzazione dell'infezione, con percentuali che possono sfiorare anche l'80% dei soggetti infettati, nonostante la presenza di elevati titoli di anticorpi che di volta in volta si rinnovano contro i diversi epitopi del virus (1).

Il Libro Bianco AISF 2011 e il Technical Report 2010 sulle Epatiti B e C, redatto dal Centro Europeo per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie (ECDC), che contengono una dettagliata analisi epidemiologica, sociale ed economica delle epatopatie in Europa, evidenziano il triste primato del nostro Paese in termini sia di numero di soggetti HCV positivi e sia di mortalità per tumore primitivo del fegato (HCC) .

Negli studi disponibili, la prevalenza di soggetti anti-HCV positivi in Italia è generalmente maggiore del 3%, nei soggetti nati prima del 1950, e aumenta progressivamente con l'età. La prevalenza d'infezione da HCV è considerevolmente minore nelle generazioni più giovani, con una maggior presenza di soggetti infetti nelle aree meridionali ed insulari, rispetto a quelle del centro-nord.

Un recente studio nel nord Italia, in provincia di Brescia Vallecamonica-Sebino, ha tuttavia mostrato una elevata prevalenza pari al 2.6% - 2.9% anche nei soggetti di età compresa tra 35 e 55 anni. Il *Technical Report dell'ECDC* conferma la maggiore prevalenza nelle aree meridionali ed insulari e la forte variabilità nelle diverse aree della penisola (dall'8% al 2%)

Dati ISTAT 2008, riferiti al contesto nazionale, confermano più di **20.000 decessi/anno a causa di epatite cronica, cirrosi e tumore del fegato** evidenziando l'impatto che ha l'epatite sul Sistema Sanitario Nazionale, sulla società e sulle famiglie italiane, oltre che sui singoli individui affetti da epatite e relative complicanze.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità, il 21 Maggio 2010, ha riconosciuto, per la prima volta, l'epatite virale come un problema sanitario di impatto globale e ha approvato la prima risoluzione sull'epatite, al fine di creare un forte sistema di collaborazione tra gli Stati nella lotta a questa priorità sanitaria.

Secondo le stime, in Italia, oggi gli ammalati di Epatite C sono circa 1 milione. Nel 2004 il Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA) ha registrato 0,5 nuovi casi di infezione ogni 100.000 abitanti, con un tasso di mortalità dovuta all'infezione acuta dello 0,23% nel periodo 1997-2004.

In Italia l'HCV, da solo o in combinazione con altri fattori, quali alcol o virus dell'epatite B, è il maggior responsabile di cirrosi (72%) e di tumore del fegato (76%). Il gradiente nord - sud nella prevalenza dell'infezione cronica HCV risulta ancora più marcato nelle diverse fasce di età; pertanto mentre nelle regioni del Nord, la prevalenza dei portatori di HCV nella popolazione passa da valori < 0,5% negli adolescenti a valori intorno al 3-5% degli ultrasessantenni, al Centro- Sud la prevalenza in tale ultima categoria può superare il 15% - 20% soprattutto in aree urbane. Tale situazione è da mettere in relazione alla diffusione dell'infezione negli anni 50-60, attraverso modalità iatrogene di trasmissione ed uso promiscuo di siringhe di vetro, utilizzate porta a porta, nella somministrazione di farmaci. Nella popolazione più giovane la diffusione è invece strettamente correlata ai vari fattori di rischio, storicamente associati all'infezione.

Allo scopo di definire le prevalenze dell'infezione cronica da HCV nella popolazione italiana e nei gruppi a rischio, l'Istituto Superiore di Sanità organizzò nel 2005, una *Expert Consensus*

Conference allo scopo di proporre strategie più adeguate da implementare per un miglior controllo della malattia. Le prevalenze descritte in tale Consensus sono riportate nella tabella che segue:

Popolazione generale

nati prima del 1940	> 5%
nati 1940-1949	> 3%
nati 1950-1959	< 1,5%
nati dopo il 1959	< 1%

Soggetti con esposizione parenterale

di droga	32 – 84%
emodializzati	13 – 35 %
trasfusi prima del 1992	> 10%
riceventi emoderivati prima del 1987	>10%

Familiari di soggetti HCV 6 – 15%

Soggetti con attività sessuale promiscua <3%

Operatori sanitari < 3%

Soggetti con ALT elevate (indipendentemente dal riconoscimento di fattori di rischio) 20-47%

Soggetti istituzionalizzati 5-50%

In considerazione dei dati disponibili, la Consensus del 2005 raccomandava, tuttavia, strategie di *case finding* piuttosto che la implementazione di screening universale su vasta scala, sia per i soggetti di età > a 65 anni, in quanto generalmente non eleggibili ad una terapia antivirale a causa di controindicazioni, patologie associate o scarsa tollerabilità, e sia per i nati dopo il 1950, in quanto in questi soggetti la probabilità di essere portatori cronici HCV è molto bassa, al di fuori degli appartenenti a gruppi di rischio.

Pertanto mutuando da quanto definito dalla Conferenza e dalle raccomandazioni della Società Italiana di studio sul fegato (AISF), condivise dalla Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), si riportano i **gruppi per i quali è raccomandato lo screening**:

- a. chi fa o ha fatto uso di sostanze stupefacenti,
- b. soggetti sottoposti ad emodialisi,
- c. chi ha ricevuto trasfusioni o trapianti d'organo prima del 1992,
- d. chi ha ricevuto fattori della coagulazione emoderivati prima del 1987,
- e. i conviventi o chi abbia convissuto con individui con infezione da HCV,
- f. soggetti con attività sessuale promiscua,
- g. soggetti che presentano storia di malattia sessualmente trasmessa,
- h. nati da madre anti HCV positiva,

- i. soggetti con crioglobulinemia mista essenziale,
- j. soggetti con tatuaggi e body piercing,(se eseguiti in ambienti non igienicamente protetti, ad esempio carceri o istituti non certificati)
- k. soggetti con infezione da HCV
- l. soggetti immigrati provenienti da Regioni ad endemia elevata.

Ai predetti vanno aggiunti tutti i soggetti con alterazioni minime delle transaminasi, persistenti o altalenanti, o con segni clinici o ecografici suggestivi per epatopatia (2).

I medici curanti quindi proporranno, nei casi che lo richiedono, la opportunità di sottoporsi al test allo scopo della identificazione precoce dei soggetti infetti e suscettibili di intervento terapeutico.

A tale scopo si richiama che le linee guida europee identificano nella ricerca degli anticorpi anti HCV il primo test per lo screening, riservando la ricerca dell' HCV-RNA con un metodo sufficientemente sensibile, al "secondo step" nella diagnostica dell'infezione per identificare i soggetti viremici.

Dati Basilicata

In Italia si stima che i pazienti affetti da HCV attualmente in carico presso le strutture ospedaliere siano circa 74.000 (IC95%: 67.5000-120.000) e di questi circa 15.000 (IC95%: 13.500-25.000) risultano in trattamento attivo con farmaci.

In Basilicata, i dati forniti dai servizi farmaceutici aziendali, in tema di piani terapeutici per persone in trattamento attivo con farmaci per Epatite C, registrano, per gli anni 2011, 2012, la casistica di seguito riportata, distinta per distretto di residenza:

ASM

Anno 2011 n. casi 47 (n. 16 Matera, n. 3 Tricarico, n. 24 Policoro, n. 2 Stigliano, n. 2 Tinchi)

Anno 2012 n. casi 45 (n. 16 Matera, n.3 Tricarico, n. 24 Policoro, n.1 Stigliano, n. 1 Tinchi)

ASP

Anno 2011 n. casi 75 (n. 24 Venosa, n. 48 Potenza, n. 3 Lagonegro)

Anno 2012 n. casi 53 (n. 19 Venosa, n. 31 Potenza, n. 3 Lagonegro)

Percorso assistenziale

Obiettivo di un percorso assistenziale è quello di migliorare i processi, identificare e ridurre gli sprechi, ridurre gli elementi di variabilità, garantendo la continuità assistenziale e migliorando la qualità percepita dal paziente.

L'attuale standard di cura dell'Epatite C è rappresentato dalla terapia in combinazione di ribavirina ed interferone pegilato. Nei pazienti in cui sia identificato un HCV con genotipo 1, i tassi di *sustained virological response* (SVR) nella maggior parte degli studi con le predette due molecole, raggiungono il 40% nel Nord America e il 50% nell'Europa occidentale. Decisamente più alti sono i livelli di SVR nei pazienti affetti da altri genotipi che raggiungono l'80%.(3)

L'introduzione dei nuovi farmaci antivirali, ad azione diretta contro il virus C, in aggiunta alla duplice terapia, negli studi clinici realizzati, ha dimostrato un significativo miglioramento dei tassi di risposta virologica per i pazienti con HCV genotipo 1, consentendo di elevare la percentuale di guarigione al 65 – 75 per cento.

Tale incremento delle percentuali di guarigioni comporta, tuttavia, la necessità di valutare il prezzo di una cura complessa mediante valutazione dei parametri di aderenza, effetti collaterali, interazioni farmacologiche, rischio di comparsa di mutanti associati a resistenza virologica, costi elevati dei farmaci che impongono un attenta valutazione della sostenibilità delle terapie.

Gestire in maniera ottimale i pazienti affetti da HCV, genotipo 1, con l'impiego di tali nuovi farmaci antivirali implica non solo la competenza da parte dei singoli professionisti ma anche la capacità del sistema di riuscire a gestire e pianificare le interfacce organizzative che il governo di questa tipologia di pazienti comporta.

La possibilità di un aumento degli effetti indesiderati di cura (che sono già elevati con l'attuale schema terapeutico) deve indurre lo specialista ad attenta valutazione circa la necessità di inserire il paziente in trattamento, ovvero rinviare l'inizio, specialmente nel caso di:

- difficile aderenza o paziente non motivato
- scarsa tollerabilità con terapia di combinazione,
- fattori prognostici negativi,
- trattamento differibile,
- complesse interazioni farmacologiche multiple

“Scegliere un paziente implica fargli intraprendere un percorso terapeutico non semplice in cui investire risorse rilevanti. Tutto ciò presuppone l'aver un quadro chiaro di tutte le sue caratteristiche e delle reali capacità di successo ed essere estremamente preparati a tutti gli eventi che si potrebbero verificare durante il trattamento”(4).

La scelta di trattare o meno il paziente non può prescindere, inoltre, dalle valutazioni sullo stadio clinico e il rischio di cirrosi, la presenza di manifestazioni extraepatiche, la durata dell'infezione, la comorbilità e le controindicazioni.

Non vanno trascurate valutazioni circa le abitudini di vita, il supporto familiare, l'attività lavorativa.

Tanto premesso la triplice terapia potrebbe essere riservata prevalentemente ad una equa combinazione di pazienti naive ed experienced con cirrosi o malattia epatica avanzata escludendo dal trattamento i pazienti con scompenso di malattia epatica in atto e quelli con controindicazioni all'assunzione di peg – INF, ribavirina e antivirali ad azione diretta.

Una stratificazione puntuale dei pazienti eleggibili al trattamento con triplice terapia oltre che rispondere alla necessità di allocare in maniera efficiente ed efficace le risorse del sistema sanitario, risponde anche ad una ottica di management del rischio evitando inutili esposizioni del paziente al rischio di effetti collaterali.

L'AISF (5) nel documento "Parere sull'uso della triplice terapia per il trattamento dei pazienti con epatite cronica da **HCV genotipo 1**" raccomanda che il **trattamento antivirale debba essere valutato in tutti i pazienti naive con epatite cronica da HCV genotipo 1 (tranne quelli con cirrosi scompensata)**

L'indicazione all'uso della duplice o della triplice terapia nei pazienti naive con epatite cronica C genotipo 1 va valutata a livello individuale, tenendo conto dei fattori che influenzano la probabilità di RVR (risposta virologica rapida) e di SVR (risposta virologica sostenuta, valutata dopo 6 mesi dopo la sospensione del trattamento).

Infatti il raggiungimento di una RVR, ovvero HCV-RNA non rilevabile alla settimana 4, è un importante fattore predittivo di SVR.

Nei pazienti naive di genotipo 1 con fattori predittivi di risposta positiva al trattamento con duplice terapia, appare superflua l'aggiunta di un inibitore della proteasi.

Il Relapser, cioè il paziente che alla fine del precedente trattamento, con duplice terapia, ha ottenuto la negativizzazione dell'HCV-RNA sierico ma che alla fine della terapia ha ripresentato positività di HCV-RNA sierico, è da considerare, ai fini del trattamento, come il paziente naive, pertanto se l'RVR a 4 settimane è negativa, proseguirà con il trattamento con la duplice terapia.

In caso di **pazienti HCV di genotipo 1 con precedente fallimento terapeutico** a seguito di trattamento con peg-INF+ribavirina (**partial responder** cioè con riduzione di HCV-RNA $>_{-} 2$ \log_{10} alla 12 settimana rispetto ai valori di partenza o **null responder**, cioè con riduzione di HCV RNA $<- \log_{10}$ alla 12 settimana, rispetto ai valori di partenza), il profilo di risposta alla precedente terapia è il principale fattore predittivo di risposta alla triplice terapia.

In questi pazienti, l'efficacia della terapia deve essere attentamente valutata assieme alla prognosi della malattia epatica a medio termine (essendo le probabilità di SVR inversamente correlate alla fibrosi) e agli effetti collaterali della triplice terapia.

Ruolo MMG e ruolo del medico specialista rete regionale ambulatori patologie epatiche [APE]

la Regione Basilicata, in attuazione della determinazione AIFA del 26/1172012, con cui la stessa Agenzia ha proceduto alla classificazione ai fini della rimborsabilità dei medicinali INCIVO (Telaprevir) e VICTRELIS (Boceprevir), ha abilitato alla prescrizione **gli specialisti internisti, infettivologi e gastroenterologi della AOR San Carlo di Potenza, del P.O. di Matera e dei Presidi ospedalieri delle Aziende Sanitarie ASP e ASM.**

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

I Livello:

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

II Livello:

- Strutture ospedaliere delle aziende sanitarie locali di Potenza e Matera e l'Azienda Ospedaliera Regionale San Carlo di Potenza (PZ).

L'erogazione delle prestazioni relative alle epatiti virali è effettuata in regime di degenza, Day Hospital, Day Service ed in regime ambulatoriale.

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

Compiti del MMG

- prende in carico il paziente,
- si pone in maniera proattiva nella richiesta di esami di screening della patologia,

- quando rileva valori alterati prescrive la prima visita specialistica e specifici esami di laboratorio

Compiti dello specialista

- prende in carico temporaneamente ed inquadra sul piano diagnostico e terapeutico i pazienti con epatite C gestiti dai MMG,
- valuta le complicanze nei pazienti che accedono per la prima volta all'ambulatorio specialistico,
- valuta periodicamente, secondo il Follow-up programmato, durante il trattamento.

Modalità di accesso per le varie tipologie di prestazioni

Il paziente, dopo avere eseguito gli esami di laboratorio, prescritti su ricettario regionale dal MMG, accede alla prima visita specialistica, previa prenotazione attraverso il CUP regionale.

Lo specialista ospedaliero, sulla base degli esami effettuati, conferma la diagnosi o in alternativa richiede esami di laboratorio di approfondimento. Redige il certificato di patologia ai fini del riconoscimento, da parte dell'Azienda Sanitaria territorialmente competente, dell'esenzione per patologia. (codici esenzione 00 – 01 e codici categoria patologica 008 - 016).

Lo specialista prescrive analisi di approfondimento e programma appuntamenti per individuare eventuali complicanze e/o comorbidità, attraverso prestazioni strumentali al fine di effettuare una valutazione complessiva del quadro patologico. Egli redige anche la relazione clinica ed il piano terapeutico che vengono inviate alle strutture competenti.

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

Saranno previsti i controlli periodici medico specialistici programmati per la rivalutazione del quadro clinico secondo il piano terapeutico.

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

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

Le Strutture ospedaliere delle aziende sanitarie locali di Potenza e Matera e l'Azienda Ospedaliera Regionale San Carlo di Potenza (PZ), presso le quali sono presenti i servizi di malattie infettive, medicina interna e di gastroenterologia, **afferenti al secondo livello**, individuati quali **Centri prescrittori dei farmaci inibitori delle proteasi** devono, coerentemente con le linee guida AISF, avere

- **disponibilità di strumentazioni / tecnologia per l'esecuzione di:**

1. *biopsia epatica e/o di metodiche non invasive per la stadiazione della fibrosi epatica (elastometria epatica), mediante diagnostica ecografica e fibroscan,*
2. *test per HCV- RNA con metodica di elevata sensibilità (real time PCR con una soglia di quantificazione bassa (limit of quantification , LOQ: <= 25 UI/ml) e una soglia di rilevazione ancora minore (limit of detection, LOD: <= 15 UI/ml) con una disponibilità del risultato entro 3 giorni lavorativi(*), per la verifica del trattamento ed applicazione delle "stopping rules".*

*) la tempistica deve essere estremamente rigorosa con lo scopo primario di evitare l'esposizione al farmaco in presenza di viremia persistente, cosa che comporta un rischio elevato di insorgenza di resistenze; il livello di viremia determinato periodicamente (a seconda del farmaco utilizzato) costituisce la base per le decisioni cliniche quali l'interruzione della terapia e la durata della stessa (**cfr. ruolo del laboratorio**)

- **organizzazione di sistema in grado di garantire la tempestiva gestione degli effetti collaterali.**

Allo scopo di minimizzare il rischio del paziente ed evitare interruzioni precoci e non necessarie della terapia antivirale è raccomandato l'utilizzo di *procedure standard* per garantire:

1. *disponibilità dell'equipe medica a valutare le problematiche cliniche presentate dal paziente e a prendere visione degli esami di laboratorio eseguiti in corso di terapia entro 24 - 48 ore,*
2. *il coordinamento con gli specialisti di altra branca (ad esempio collaborazione con il dermatologo per la gestione dei problemi dermatologici),*
3. *la possibilità di utilizzo di servizi ospedalieri anche in collaborazione con altre unità operative in caso di eventi avversi(ad esempio anemizzazione con necessità di emotrasfusioni o infezioni severe)*

- **comprovata esperienza nella gestione delle epatiti croniche virali**

1. *esperienza consolidata nell'utilizzo della duplice terapia con peg-IFN + ribavirina (certificazione di piani terapeutici per 15 - 20 pazienti all'anno) oppure*
2. *trattamento all'interno della U.O. di pazienti nell'ambito di trial clinici controllati di pazienti con inibitori delle proteasi.*

Ruolo del laboratorio

L'utilizzo di indagini di laboratorio finalizzate alla definizione diagnostica e all'inquadramento clinico del paziente con epatite cronica C è cambiato nel corso degli anni. Le indagini diagnostiche necessarie per il corretto inquadramento e gestione del paziente in tutte le fasi della malattia comprendono analisi virologiche, sia di tipo qualitativo che quantitativo, analisi biochimiche, analisi molecolari e genetiche. Tali esami in aggiunta a valutazioni strumentali consentono di monitorare le diverse fasi di malattia oltre che valutare l'efficacia delle terapie.

Appare necessario pertanto **disporre di un laboratorio di grande esperienza** che possa monitorare l'insorgenza delle resistenze attraverso il sequenziamento dell'HCV-RNA entro 3 giorni lavorativi, come definito dalle linee guida della Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), di seguito riportate come parte integrate del presente documento. In tale ottica il Dipartimento Salute, avendo acquistato dalle Aziende Sanitarie regionali la certificazione circa i propri laboratori in grado di operare secondo le specifiche AISF, individua le sottoelencate strutture con cui i Centri prescrittori, qualora inseriti in strutture prive di tale possibilità, dovranno definire accordi di collaborazione :

- AOR San Carlo di Potenza - Servizio Immunotrasfusionale - laboratorio di Biologia molecolare
- Ospedale Madonna delle Grazie di Matera – Laboratorio analisi
- Ospedale Civile di Villa d'Agri – Laboratorio analisi

Dove possibile si potrà effettuare lo studio del polimorfismo del gene dell'IL28B.

Modalità prescrittive farmaci inibitori delle proteasi

La Regione Basilicata, a seguito della pubblicazione sulla G.U. n. 287 del 10 dicembre 2012 delle due determinazioni AIFA del 26 novembre 2012 che hanno disposto il regime di rimborsabilità a carico SSN, del medicinale per uso umano “Vitreliis”(Boceprevir) e del medicinale “Incivo” (Telaprevir) **ne ha individuato i Centri prescrittori**, precedentemente citati, e stabilito la **distribuzione diretta** da parte delle strutture pubbliche afferenti alle Aziende Sanitarie (cfr. prot. 223866/72AE del 14 dicembre 2012).

I farmacisti aziendali qualora rilevassero al momento della richiesta di erogazione dei farmaci un piano terapeutico redatto in maniera difforme rispetto alle modalità prescrittive definite, rinverranno il paziente al centro prescrittore.

In ottemperanza alle attuali procedure definite dall’AIFA, trattandosi di farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo, i professionisti operanti nei singoli centri prescrittori devono accreditarsi presso la stessa Agenzia Italiana del Farmaco, tramite posta elettronica certificata, e compilare, per l’arruolamento dei pazienti, le schede di raccolta dati informatizzate contenenti i criteri di eleggibilità e le schede di follow-up, per la specialità prescritta, e la scheda di farmacovigilanza, allegate quali parti integrante del presente percorso. (scheda n.1 (Telaprevir), n.2 (Boceprevir) e n.3 (Farmacovigilanza)

N.B. La compilazione della scheda di monitoraggio AIFA è obbligatoria ai fini della erogazione del farmaco a carico del SSN e può essere effettuata anche successivamente alla prescrizione del farmaco al paziente, purchè in tempi molto rapidi e sempre che la procedura risulti correttamente tracciata, sia per quanto riguarda la eleggibilità dei pazienti e sia per quanto riguarda i singoli trattamenti.

I centri prescrittori individueranno un percorso clinico per l’arruolamento dei pazienti da sottoporre a terapia conformemente alle tabelle di monitoraggio AIFA tab n.1 (INCIVO) e tab.n.2 (VICTRELIS)

monitoraggio dei risultati

La Regione Basilicata opererà una verifica annuale dei risultati ottenuti sui pazienti trattati con riferimento a:

- *numero totale pazienti trattati,*
- *numero pazienti con risposta virologica sostenuta (SVR), stratificati in base ai principali fattori predittivi di risposta (grado di fibrosi, genotipo 1a vs 1b, carica virale, genotipo IL-28b quando disponibile, tipo di risposta al precedente trattamento)*
- *numero di pazienti che interrompono anticipatamente il trattamento (droup-out) e descrizione delle cause,*
- *numero di pazienti con effetti collaterali severi(*)*

(*)il passaggio dai clinical trials alla pratica clinica vedono intanto incrementare il bacino di pazienti con la possibilità che emergano nuovi affetti collaterali (che non possono essere verificati durante i trials visto il limitato numero di persone arruolate)

Impatto sul sistema sanitario regionale

Nel 2012 è stato pubblicato da Cammà et altri (6), uno studio indipendente di costo - efficacia condotto informando le principali variabili con dati nazionali (es. probabilità di transizione, costi delle terapie farmacologiche e terapie ospedaliere) con l'obiettivo di valutare la cost-effectiveness della triplice terapia nei pazienti "naive" con epatite cronica del genotipo 1 dell'HCV e che ha dimostrato il rapporto costo efficacia favorevole per l'uso degli inibitori delle proteasi per HCV.

Il Gruppo tecnico Regionale avvierà una attività di monitoraggio sui pazienti trattati quale elemento di valutazione dell'impatto dell'uso di tali nuovi farmaci, ivi compreso le valutazioni farmaco economiche, nell'ottica che l'outcome della terapia, laddove determina la eradicazione del virus, riducendo l'impatto di cirrosi ed epatocarcinoma, riduca anche tutti i costi indiretti determinati da queste malattie e questo comporta vantaggi economici per il SSR.

In considerazione che, dalla letteratura, emerge che i genotipi HCV 1a e 1b sono responsabili nel mondo di circa il 60% dei casi di epatite e che in Europa e in Italia la percentuale attribuibile al genotipo 1, si attesta su valori intorno al 50%, **appare ipotizzabile per la Basilicata una platea di pazienti potenzialmente trattabili con triplice terapia, di circa 60 casi, per una spesa incrementale presunta di circa 1.200.000,00 € per la sola terapia con inibitori delle proteasi.**

Al momento non appare quantizzabile ad esempio il costo di terapie che dovessero rendersi necessarie in ragione degli effetti indesiderati possibili, quali anemie od dermopatie.

Strategie di implementazione del PDTA

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

Si ritiene condivisibile il percorso di seguito esposto

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

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

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

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

appropriatezza ricoveri: (si fa riferimento alla corretta codifica dei codici V sulla SDO)

N. DRg per epatite C/N. DRg per Epatiti

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

N. prime visite epatologiche e gastroenterologiche/ totale visite

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

- Anti HCV core totale (si presume che debba essere eseguito solo una volta e non più ripetuto)

- (1) Rizzetto M. Storia naturale dell'infezione da HCV: dall'epatite cronica, alla cirrosi, al carcinoma epatocellulare. Avere fegato , una questione di cervello.
- TECHNICAL REPORT hepatitis B and c in the EU neighbourhood, burden of disease and screening policies. September 2010.
- Expert Consensus Conference. Lo screening per infezione da virus C negli adulti in Italia. Istituto Superiore di Sanità 5- 6 maggio 2005 (a cura di A. Mele, A. Mariano, L. Sampaolo, F. D'Angelo – Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza, e Promozione della Salute).
- (2) Alberti A. Epidemiologia dell'infezione cronica HCV: screening versus “case finding”
- (3) Craxi A. prospettive di cambiamento dell'algoritmo di gestione del paziente HCV
- (4) Gaeta G. Modello organizzativo per la gestione del paziente affetto da HCV
- (5) Parere dell'Associazione Italiana per lo studio del fegato (AISF) sull'uso della triplice terapia (Peg-Inf+ ribavirina + inibitore delle proteasi di prima generazione) per il trattamento dei pazienti con epatite cronica da HCV genotipo 1
- (6) C. Cammà et altri – Boceprevir e telaprevir in casi di epatite C cronica di genotipi 1 non trattati: indagine costo –efficacia
- Schede AIFA

SCHEDA DI MONITORAGGIO AIFA

ELEGGIBILITA' E DATI CLINICI PER IL TELAPREVIR

Diagnosi	Epatite C cronica di genotipo 1 Epatite C cronica di genotipo 1b
Paziente	<ul style="list-style-type: none"> • Naive (1) • Null responder alla duplice terapia con interferone e ribavirina (2) • Relapser alla duplice terapia con interferone e ribavirina (3) • Partial responder alla terapia con interferone e ribavirina (4) • Non esistono dati sufficienti per classificare il paziente nelle quattro categorie sopra (5)
Il paziente è cirrotico	Si/ No
Grado di fibrosi (fibrosan) in kPa	(valori da 0-99) il cutoff tra F0-F2 e F3-F4 è 8,7 kPa
Data dell'ultimo esame con fibrosan	giorno/mese/anno
Esame istologico (se è stato effettuato la biopsia)	Vedere tabella 1
Data dell'esame istologico (se è stato effettuato la biopsia)	giorno/mese/anno
Genotipo IL28B (se disponibile)	CC/ CT/ TT
Il paziente ha effettuato 4 settimane di Peg-IFN/RBV?	Si (6) No (7)
Se si, indicare se:	<ul style="list-style-type: none"> • HCV RNA ancora rilevabile alla 4°ST di trattamento Peg-IFN/RBV (8) • Diminuzione di HCV RNA \geq 1log rispetto al basale alla 4°ST di trattamento (9) • Diminuzione di HCV RNA $<$ 1log rispetto al basale alla 4°ST di trattamento (10)
Ulteriori condizioni cliniche del paziente	<ul style="list-style-type: none"> • Co-infezione di HIV (O) • In dialisi (E) • Ha subito trapianto d'organo (E) • Sindrome crioglobulinemica severa (E)

ELEGGIBILITA' TRIPLICE		
F0-F2	F3-F4	F0-F2 e F3-F4
1+6+8	1	3
2+6+9	2	4
5+6+9	5	

GRADI DI FIBROSI IN BASE ALLA CLASSIFICAZIONE METAVIR/ishak

	METAVIR	ishak
Non o minima fibrosi	F0-F1	0-2
Fibrosi portale	F2	3
Fibrosi "a ponte"	F3	3,0-4,0
cirrosi	F4	>5

SCHEDA AIFA
FINE TRATTAMENTO

Settimane somministrate
Data R1	giorno/mese/anno
Data R2.. etc	giorno/mese/anno
HCV-RNA (UI/ml) all'ultima R	
Prosegue con la duplice?	Si/ No
Motivi di chiusura del trattamento:	Fine regolare del trattamento Fallimento terapeutico Tossicità Trasferimento Perso al follow up Decesso del paziente Non somministrazione
Se tossicità	Se si indicare il codice del RNFV (RNFV = Rete Nazionale FV)
Se decesso indicare se la causa:	Malattia Tossicità Altro (specificare)
Se decesso indicare la data	mese/anno

SCHEDA DI MONITORAGGIO AIFA

ELEGGIBILITA' E DATI CLINICI PER IL BOCEPREVIR

Diagnosi	Epatite C cronica di genotipo 1 Epatite C cronica di genotipo 1b
Paziente	<ul style="list-style-type: none"> • Naive (1) • Null responder alla duplice terapia con interferone e ribavirina (2) • Relapser alla duplice terapia con interferone e ribavirina (3) • Partial responder alla terapia con interferone e ribavirina (4) • Non esistono dati sufficienti per classificare il paziente nelle quattro categorie sopra (5)
Il paziente è cirrotico	Si (11) No (12)
Grado di fibrosi (fibroscan) in kPa	(valori da 0-99) il cutoff tra F0-F2 e F3-F4 è 8,7 kPa
Data dell'ultimo esame con fibroscan	giorno/mese/anno
Esame istologico (se è stato effettuato la biopsia)	Vedere tabella 1
Data dell'esame istologico (se è stato effettuato la biopsia)	giorno/mese/anno
Genotipo IL28B (se disponibile)	CC/ CT/ TT/NON DISPONIBILE
Il paziente ha effettuato 4 settimane di Peg-IFN/RBV?	Si (6) No (7)
Se si, indicare se:	<ul style="list-style-type: none"> • HCV RNA ancora rilevabile alla 4°ST di trattamento Peg-IFN/RBV (8) • Diminuzione di HCV RNA \geq 1log rispetto al basale alla 4°ST di trattamento (9) • Diminuzione di HCV RNA $<$ 1log rispetto al basale alla 4°ST di trattamento (
Il paziente ha effettuato il lead -in (4 settimane di Peg-IFN/RBV)?	SI (13) NO(14)
Ulteriori condizioni cliniche del paziente	<ul style="list-style-type: none"> • Co-infezione di HIV • In dialisi • Ha subito trapianto d'organo • Sindrome crioglobulinemica severa

ELEGGIBILITA' TRIPLICE		
F0-F2	F3-F4	F0-F2 e F3-F4
1+6+8	1+13	3+13
2+6+9	2 +13	4+13
5+6+9	5 +13	

GRADI DI FIBROSI IN BASE ALLA CLASSIFICAZIONE METAVIR/ishak

	METAVIR	ishak
Non o minima fibrosi	F0-F1	0-2
Fibrosi portale	F2	3
Fibrosi "a ponte"	F3	3,0-4,0
cirrosi	F4	>5

SCHEDA AIFA
FINE TRATTAMENTO

Settimane somministrate
Data R1	giorno/mese/anno
Data R2.. etc	giorno/mese/anno
HCV-RNA (UI/ml) all'ultima R	
Prosegue con la duplice?	Si/ No
Motivi di chiusura del trattamento:	Fine regolare del trattamento Fallimento terapeutico Tossicità Trasferimento Perso al follow up Decesso del paziente Non somministrazione
Se tossicità	Se si indicare il codice del RNFV (RNFV = Rete Nazionale FV)
Se decesso indicare se la causa:	Malattia Tossicità Altro (specificare)
Se decesso indicare la data	mese/anno



Ricerca e Sperimentazione Clinica
Unità dei Registri per il monitoraggio protocolli dei farmaci – gestione dati esperti AIFA

Tabella riassuntiva sulle schede di monitoraggio Incivo

Caso 1: Naive o Relapser non cirrotici 24ST

N°	RF valida per ST:	RV alla ST:	Dettagli
1	4	4	Valori > 1000 interrompere trattamento
2	1 (se RV1 non disponibile in time)	-	-
3	4 (se RV1 non disponibile e RF2=0)	-	-
4	4 (se RF2=0 e RF3=4)		RV1 e RV4 (o RV5 o RV6) ≤ 25 Fine regolare trattamento triplice. Prosegue per altri 12ST di Peg-IFN/RBV.
5	7 (se RF2=1 e RF3=0 e RF4=0)	12	
6	8 (se RV1 disponibile in time e quindi RF2=RF3=RF4=RF5=0)		Valori > 1000 interrompere trattamento.
		24	
7		48	

Legenda

RF, Richiesta Farmaco

RV, Rivalutazione (HCV-RNA UI/ml)

ST, Settimane

Nell'inserimento dati all'interno del Tool la numerazione rimane inalterata. Per esempio se la RF3=0, la richiesta successiva diventa comunque RF4. Lo stesso ragionamento vale per le RV.

Naive, paziente che non ha effettuato nessun trattamento precedente;

Null, paziente che durante il precedente trattamento Peg-IFN/RBV ha avuto una riduzione di HCV-RNA < -log10 alla 12ST rispetto ai valori di partenza e che non hanno mai raggiunto la negatività di HCV-RNA sierico misurata con rtPCR;

Relapser, paziente che alla fine del precedente trattamento con Peg-IFN/RBV ha la negativizzazione di HCV-RNA sierico e dopo la fine della terapia ha ripresentato positività di HCV-RNA sierico;

Partial, paziente che durante il precedente trattamento Peg-IFN/RBV ha avuto una riduzione di HCV-RNA ≥ 2 log10 alla 12ST rispetto ai valori di partenza e che non hanno mai raggiunto la negatività di HCV-RNA sierico misurata con rtPCR;

Non classificabile, paziente che durante il precedente trattamento con Peg-IFN/RBV non è disponibile il valore di HCV-RNA basale, alla 12ST, 24ST e fine trattamento.

Le 4ST di Peg-IFN/RBV oppure il Test di sensibilità all'IFN prima della triplice terapia con Telaprevir sono rese obbligatorie nei F0-F2: Naive, Null responder e Pazienti per i quali non esistono dati sufficienti per la classificazione. Tutti gli altri (Partial, Relapser e tutti F3-F4) vanno direttamente alla triplice PR.

Il cut-off per la fibrosi epatica misurata tramite Fibroscan è 8,7kPa. Per valori ≥ 8,7 il paziente viene classificato come F3-F4, per valori < 8,7 è F0-F2. L'esame istologico, se disponibile, si può inserire secondo la classificazione METAVIR e ISHAK. Ai fini dell'eleggibilità è sufficiente uno dei valori.

Caso 2: Naive o Relapser non cirrotici 48ST

<i>N°</i>	<i>RF valida per ST:</i>	<i>RV alla ST:</i>	<i>Dettagli</i>
1	4	4	Valori > 1000 interrompere trattamento
2	1 (se RV1 non disponibile)	-	-
3	4 (se RV1 non disponibile e RF2=0)	-	-
4	4 (se RF2=0 e RF3=4)		RV1 oppure RV4 (o RV5 o RV6) > 25 Fine regolare trattamento triplice.
5	7 (se RF2=1 e RF3=0 e RF4=0)	12	Prosegue per altri 36ST di Peg-IFN/RBV
6	8 (se RV1 disponibile in time e quindi RF2=RF3=RF4=RF5=0)		Valori > 1000 interrompere trattamento
		48	
7		72	

Legenda

RF, Richiesta Farmaco

RV, Rivalutazione (HCV-RNA UI/ml)

ST, Settimane

Nell'inserimento dati all'interno del Tool la numerazione rimane inalterata. Per esempio se la RF3=0, la richiesta successiva diventa comunque RF4. Lo stesso ragionamento vale per le RV.

Naive, paziente che non ha effettuato nessun trattamento precedente;

Null, paziente che durante il precedente trattamento Peg-IFN/RBV ha avuto una riduzione di HCV-RNA < -log10 alla 12ST rispetto ai valori di partenza e che non hanno mai raggiunto la negatività di HCV-RNA sierico misurata con rtPCR;

Relapser, paziente che alla fine del precedente trattamento con Peg-IFN/RBV ha la negativizzazione di HCV-RNA sierico e dopo la fine della terapia ha ripresentato positività di HCV-RNA sierico;

Partial, paziente che durante il precedente trattamento Peg-IFN/RBV ha avuto una riduzione di HCV-RNA $\geq 2 \log_{10}$ alla 12ST rispetto ai valori di partenza e che non hanno mai raggiunto la negatività di HCV-RNA sierico misurata con rtPCR;

Non classificabile, paziente che durante il precedente trattamento con Peg-IFN/RBV non è disponibile il valore di HCV-RNA basale, alla 12ST, 24ST e fine trattamento.

Le 4ST di Peg-IFN/RBV oppure il Test di sensibilità all'IFN prima della triplice terapia con Telaprevir sono rese obbligatorie nei F0-F2: Naive, Null responder e Pazienti per i quali non esistono dati sufficienti per la classificazione. Tutti gli altri (Partial, Relapser e tutti F3-F4) vanno direttamente alla triplice PRI.

Il cut-off per la fibrosi epatica misurata tramite Fibroscan è 8,7kPa. Per valori $\geq 8,7$ il paziente viene classificato come F3-F4, per valori < 8,7 è F0-F2. L'esame istologico, se disponibile, si può inserire secondo la classificazione METAVIR e ISHAK. Ai fini dell'eleggibilità è sufficiente uno dei valori.

Caso 3: Partial responder, Null responder, Cirrotici 48ST

N°	RF valida per ST:	RV alla ST:	Dettagli
1	4	4	Valori > 1000 interrompere trattamento
2	1 (se RV1 non disponibile)	-	-
3	4 (se RV1 non disponibile e RF2=0)	-	-
4	4 (se RF2=0 e RF3=4)		Fine regolare trattamento triplice. Prosegue per altri 36ST di Peg-IFN/RBV
5	7 (se RF2=1 e RF3=0 e RF4=0)	12	Valori > 1000 interrompere trattamento
6	8 (se RV1 disponibile in time e quindi RF2=RF3=RF4=RF5=0)		
		48	
7		72	

Legenda

RF, Richiesta Farmaco

RV, Rivalutazione (HCV-RNA UI/ml)

ST, Settimane

Nell'inserimento dati all'interno del Tool la numerazione rimane inalterata. Per esempio se la RF3=0, la richiesta successiva diventa comunque RF4. Lo stesso ragionamento vale per le RV.

Naïve, paziente che non ha effettuato nessun trattamento precedente;

Null, paziente che durante il precedente trattamento Peg-IFN/RBV ha avuto una riduzione di HCV-RNA $< -\log_{10}$ alla 12ST rispetto ai valori di partenza e che non hanno mai raggiunto la negatività di HCV-RNA sierico misurata con rtPCR;

Relapser, paziente che alla fine del precedente trattamento con Peg-IFN/RBV ha la negativizzazione di HCV-RNA sierico e dopo la fine della terapia ha ripresentato positività di HCV-RNA sierico;

Partial, paziente che durante il precedente trattamento Peg-IFN/RBV ha avuto una riduzione di HCV-RNA $\geq 2 \log_{10}$ alla 12ST rispetto ai valori di partenza e che non hanno mai raggiunto la negatività di HCV-RNA sierico misurata con rtPCR;

Non classificabile, paziente che durante il precedente trattamento con Peg-IFN/RBV non è disponibile il valore di HCV-RNA basale, alla 12ST, 24ST e fine trattamento.

Le 4ST di Peg-IFN/RBV oppure il Test di sensibilità all'IFN prima della triplice terapia con Telaprevir sono rese obbligatorie nei FO-F2: Naïve, Null responder e Pazienti per i quali non esistono dati sufficienti per la classificazione. Tutti gli altri (Partial, Relapser e tutti F3-F4) vanno direttamente alla triplice PRI.

Il cut-off per la fibrosi epatica misurata tramite Fibroscan è 8,7kPa. Per valori $\geq 8,7$ il paziente viene classificato come F3-F4, per valori $< 8,7$ è FO-F2. L'esame istologico, se disponibile, si può inserire secondo la classificazione METAVIR e ISHAK. Ai fini dell'eleggibilità è sufficiente uno dei valori.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Ricerca e Sperimentazione Clinica

Unità dei Registri per il monitoraggio protocolli dei farmaci – gestione dati esperti AIFA

Tabella riassuntiva sulle schede di monitoraggio VICTRELIS

Caso 1: Naive non cirrotico 28 ST (4ST PR + 24ST PRV)

N°	Rivalutazioni (ST)	Richieste (RF)	Condizioni
1	4	8	≤ 25
2	4	12	Per valori ≥ 100 interrompere la triplice
3	1 (oppure zero se la RV2 non disponibile)	-	-
4	12	24	≤ 25 (Per valori ≥ 25 interrompere la triplice)
5	3 (oppure 4 se RF3 = 0)	28	Fine regolare del trattamento
6		52	

Legenda

RF, Richiesta Farmaco

RV, Rivalutazione (HCV-RNA UI/ml)

ST, Settimane

Le RV tengono in considerazione le 4ST di Lead-in oppure del Test di IFN.

Nell'inserimento dati all'interno del Tool la numerazione rimane inalterata. Per esempio se la RF3=0, la richiesta successiva diventa comunque RF4. Lo stesso ragionamento vale per le RV.

Naive, paziente che non ha effettuato nessun trattamento precedente;

Null, paziente che durante il precedente trattamento Peg-IFN/RBV ha avuto una riduzione di HCV-RNA <-log10 alla 12ST rispetto ai valori di partenza e che non hanno mai raggiunto la negatività di HCV-RNA sierico misurata con rtPCR;

Relapser, paziente che alla fine del precedente trattamento con Peg-IFN/RBV ha la negativizzazione di HCV-RNA sierico e dopo la fine della terapia ha ripresentato positività di HCV-RNA sierico;

Partial, paziente che durante il precedente trattamento Peg-IFN/RBV ha avuto una riduzione di HCV-RNA ≥ 2 log10 alla 12ST rispetto ai valori di partenza e che non hanno mai raggiunto la negatività di HCV-RNA sierico misurata con rtPCR;

Non classificabile, paziente che durante il precedente trattamento con Peg-IFN/RBV non è disponibile il valore di HCV-RNA basale, alla 12ST, 24ST e fine trattamento.

Le 4ST di Peg-IFN/RBV oppure il Test di sensibilità all'IFN prima della triplice terapia con Boceprevir sono rese obbligatorie nei F0-F2: Naive, Null responder e Pazienti per i quali non esistono dati sufficienti per la classificazione. Per tutti gli altri (Partial, Relapser e tutti F3-F4) è obbligatorio la fase di Lead-in.

Il cut-off per la fibrosi epatica misurata tramite Fibroscan è 8,7kPa. Per valori ≥ 8,7 il paziente viene classificato come F3-F4, per valori < 8,7 è F0-F2. L'esame istologico, se disponibile, si può inserire secondo la classificazione METAVIR e ISHAK. Ai fini dell'eleggibilità è sufficiente uno dei valori.

Caso 2: Naive non cirrotico 48 ST (4ST PR + 32ST PRV + 12ST PR)

№	RF valida per ST	RV alla ST	Dettagli
1	4	8	> 25
2	4	12	(Per valori ≥ 100 interrompere la triplice)
3	1 (oppure zero se la RV2 non disponibile)	-	-
4	12	24	≤ 25 (Per valori ≥ 25 interrompere la triplice)
5	3 (oppure 4 se RF3 = 0)	28	Facoltativa
6	8	36	Fine regolare della triplice. Prosegue con successivi 12ST di duplice
7		72	

Legenda

RF, Richiesta Farmaco

RV, Rivalutazione (HCV-RNA UI/ml)

ST, Settimane

Le RV tengono in considerazione le 4ST di Lead-in oppure del Test di IFN.

Nell'inserimento dati all'interno del Tool la numerazione rimane inalterata. Per esempio se la RF3=0, la richiesta successiva diventa comunque RF4. Lo stesso ragionamento vale per le RV.

Naive, paziente che non ha effettuato nessun trattamento precedente;

Null, paziente che durante il precedente trattamento Peg-IFN/RBV ha avuto una riduzione di HCV-RNA $< -\log_{10}$ alla 12ST rispetto ai valori di partenza e che non hanno mai raggiunto la negatività di HCV-RNA sierico misurata con rtPCR;

Relapser, paziente che alla fine del precedente trattamento con Peg-IFN/RBV ha la negativizzazione di HCV-RNA sierico e dopo la fine della terapia ha ripresentato positività di HCV-RNA sierico;

Partial, paziente che durante il precedente trattamento Peg-IFN/RBV ha avuto una riduzione di HCV-RNA $\geq 2 \log_{10}$ alla 12ST rispetto ai valori di partenza e che non hanno mai raggiunto la negatività di HCV-RNA sierico misurata con rtPCR;

Non classificabile, paziente che durante il precedente trattamento con Peg-IFN/RBV non è disponibile il valore di HCV-RNA basale, alla 12ST, 24ST e fine trattamento.

Le 4ST di Peg-IFN/RBV oppure il Test di sensibilità all'IFN prima della triplice terapia con Boceprevir sono rese obbligatorie nei FO-F2: Naive, Null responder e Pazienti per i quali non esistono dati sufficienti per la classificazione. Per tutti gli altri (Partial, Relapser e tutti F3-F4) è obbligatorio la fase di Lead-in.

Il cut-off per la fibrosi epatica misurata tramite Fibroscan è 8,7kPa. Per valori $\geq 8,7$ il paziente viene classificato come F3-F4, per valori $< 8,7$ è FO-F2. L'esame istologico, se disponibile, si può inserire secondo la classificazione METAVIR e ISHAK. Ai fini dell'eleggibilità è sufficiente uno dei valori.

Caso 3: Null, Cirrotico 48 ST (4ST PR + 44ST PRV)

N°	RF valida per ST	RV alla ST	Dettaglio
1	4	8	Facoltativa
2	4	12	Per valori ≥ 100 interrompere la triplice
3	1 (oppure zero se la RV2 non disponibile)	-	-
4	12	24	Per valori ≥ 25 interrompere la triplice
5	11 (oppure 12 se RF3 = 0)	36	Facoltativa
6	12	48	Fine regolare del trattamento
7		72	

Legenda

RF, Richiesta Farmaco

RV, Rivalutazione (HCV-RNA UI/ml)

ST, Settimane

Le RV tengono in considerazione le 4ST di Lead-in oppure del Test di IFN.

Nell'inserimento dati all'interno del Tool la numerazione rimane inalterata. Per esempio se la RF3=0, la richiesta successiva diventa comunque RF4. Lo stesso ragionamento vale per le RV.

Naïve, paziente che non ha effettuato nessun trattamento precedente;

Null, paziente che durante il precedente trattamento Peg-IFN/RBV ha avuto una riduzione di HCV-RNA $< -\log_{10}$ alla 12ST rispetto ai valori di partenza e che non hanno mai raggiunto la negatività di HCV-RNA sierico misurata con rtPCR;

Relapser, paziente che alla fine del precedente trattamento con Peg-IFN/RBV ha la negativizzazione di HCV-RNA sierico e dopo la fine della terapia ha ripresentato positività di HCV-RNA sierico;

Partial, paziente che durante il precedente trattamento Peg-IFN/RBV ha avuto una riduzione di HCV-RNA $\geq 2 \log_{10}$ alla 12ST rispetto ai valori di partenza e che non hanno mai raggiunto la negatività di HCV-RNA sierico misurata con rtPCR;

Non classificabile, paziente che durante il precedente trattamento con Peg-IFN/RBV non è disponibile il valore di HCV-RNA basale, alla 12ST, 24ST e fine trattamento.

Le 4ST di Peg-IFN/RBV oppure il Test di sensibilità all'IFN prima della triplice terapia con Boceprevir sono rese obbligatorie nei F0-F2: Naïve, Null responder e Pazienti per i quali non esistono dati sufficienti per la classificazione. Per tutti gli altri (Partial, Relapser e tutti F3-F4) è obbligatorio la fase di Lead-in.

Il cut-off per la fibrosi epatica misurata tramite Fibroscan è 8,7kPa. Per valori $\geq 8,7$ il paziente viene classificato come F3-F4, per valori $< 8,7$ è F0-F2. L'esame istologico, se disponibile, si può inserire secondo la classificazione METAVIR e ISHAK. Ai fini dell'eleggibilità è sufficiente uno dei valori.

Caso 4: Partial, relapser, non-classificabili Non cirrotici 48 ST (4ST PR + 32ST PRV + 12ST PR)

N°	RF valida per ST	RV alla ST	Dettaglio
1	4	8	Facoltativa
2	4	12	Per valori ≥ 100 interrompere la triplice
3	1 (oppure zero se la RV2 non disponibile)	-	-
4	12	24	Per valori ≥ 25 interrompere la triplice
5	11 (oppure 12 se RF3 = 0)	36	Fine regolare della triplice. Prosegue con successivi 12ST di duplice
6		72	

Legenda

RF, Richiesta Farmaco

RV, Rivalutazione (HCV-RNA UI/ml)

ST, Settimane

Le RV tengono in considerazione le 4ST di Lead-in oppure del Test di IFN.

Nell'inserimento dati all'interno del Tool la numerazione rimane inalterata. Per esempio se la RF3=0, la richiesta successiva diventa comunque RF4. Lo stesso ragionamento vale per le RV.

Naïve, paziente che non ha effettuato nessun trattamento precedente;

Null, paziente che durante il precedente trattamento Peg-IFN/RBV ha avuto una riduzione di HCV-RNA $< -\log_{10}$ alla 12ST rispetto ai valori di partenza e che non hanno mai raggiunto la negatività di HCV-RNA sierico misurata con rtPCR;

Relapser, paziente che alla fine del precedente trattamento con Peg-IFN/RBV ha la negativizzazione di HCV-RNA sierico e dopo la fine della terapia ha ripresentato positività di HCV-RNA sierico;

Partial, paziente che durante il precedente trattamento Peg-IFN/RBV ha avuto una riduzione di HCV-RNA $\geq 2 \log_{10}$ alla 12ST rispetto ai valori di partenza e che non hanno mai raggiunto la negatività di HCV-RNA sierico misurata con rtPCR;

Non classificabile, paziente che durante il precedente trattamento con Peg-IFN/RBV non è disponibile il valore di HCV-RNA basale, alla 12ST, 24ST e fine trattamento.

Le 4ST di Peg-IFN/RBV oppure il Test di sensibilità all'IFN prima della triplice terapia con Boceprevir sono rese obbligatorie nei F0-F2: Naïve, Null responder e Pazienti per i quali non esistono dati sufficienti per la classificazione. Per tutti gli altri (Partial, Relapser e tutti F3-F4) è obbligatorio la fase di Lead-in.

Il cut-off per la fibrosi epatica misurata tramite Fibroscan è 8,7kPa. Per valori $\geq 8,7$ il paziente viene classificato come F3-F4, per valori $< 8,7$ è F0-F2. L'esame istologico, se disponibile, si può inserire secondo la classificazione METAVIR e ISHAK. Ai fini dell'eleggibilità è sufficiente uno dei valori.



SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)
A cura del medico e degli altri operatori sanitari. Indicare il nome e la dose di farmaci, condizioni della gravidanza e allattamento (gli indicatori del rischio possono essere segnalati in caso di ADR con gravità clinica o conseguenze non fatali)



1. INIZIALI PAZIENTE <i>Nome - Cognome</i>	2. DATA di NASCITA o ETÀ	3. SESSO M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	4. DATA INSORGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	CODICE SEGNALAZIONE
---	--------------------------	---	-----------------------------	-------------------	---------------------

1.a. PESO (kg)	1.b. ALTEZZA (cm)	1.c. DATA ULTIMA MESTRUAZIONE	1.d. GRAVIDANZA <input type="checkbox"/> sconosciuta <input type="checkbox"/> 1° trimestre <input type="checkbox"/> 2° trimestre <input type="checkbox"/> 3° trimestre	1.e. ALLATTAMENTO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
----------------	-------------------	-------------------------------	--	--

6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI (*se il segnalatore è un medico)

7. INDICARE SE LA REAZIONE OSSERVATA DERIVA DA: <input type="checkbox"/> INTERAZIONE <input type="checkbox"/> ERRORE TERAPEUTICO <input type="checkbox"/> ABUSO <input type="checkbox"/> MISUSO <input type="checkbox"/> OFF LABEL <input type="checkbox"/> OVERDOSE <input type="checkbox"/> ESPOSIZIONE PROFESSIONALE	8. GRAVITA' DELLA REAZIONE: GRAVE <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO <input type="checkbox"/> INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE/DEFICIT NEL NEONATO <input type="checkbox"/> ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE <input type="checkbox"/> NON GRAVE
---	--

9. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR (riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti):

10. ESITO DATA:
 RISOLUZIONE COMPLETA ADR
 RISOLUZIONE CON POSTUMI
 MIGLIORAMENTO
 REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA
 DECESSO
 dovuto alla reazione avversa
 il farmaco può avere contribuito
 non dovuto al farmaco
 causa sconosciuta
 NON DISPONIBILE

11. AZIONI INTRAPRESE (specificare):

In caso di sospensione compilare i campi da 17 a 20

INFORMAZIONI SUI FARMACI

12. FARMACO/I SOSPETTO/I (indicare il nome della specialità medicinale o del generico*). Riportare il numero di lotto per vaccini e medicinali biologici

A)	13. LOTTO	14. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE	16. DURATA DELL'USO: DAL	AL
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	20. SONO RICOMPARI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
B)	13. LOTTO	14. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE	16. DURATA DELL'USO: DAL	AL
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	20. SONO RICOMPARI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
C)	13. LOTTO	14. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE	16. DURATA DELL'USO: DAL	AL
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	20. SONO RICOMPARI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	

* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo, l'ora e il sito della somministrazione

21. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO (le lettere fanno riferimento ai farmaci indicati precedentemente):

A:

B:

C:

22. FARMACO/IL CONCOMITANTE¹¹ (indicare il nome della specialità medicinale o del generico*). Riportare il numero di lotto per vaccini e medicinali biologici

A) 23. LOTTO 24. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)

25. VIA DI SOMMINISTRAZIONE 26. DURATA DELL'USO: DAL AL

27. IL FARMACO È STATO SOSPESO? SI NO 28. LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? SI NO

29. IL FARMACO È STATO RIPRESO? SI NO 30. SONO RICOMParsi I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? SI NO

B) 23. LOTTO 24. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)

25. VIA DI SOMMINISTRAZIONE 26. DURATA DELL'USO: DAL AL

27. IL FARMACO È STATO SOSPESO? SI NO 28. LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? SI NO

29. IL FARMACO È STATO RIPRESO? SI NO 30. SONO RICOMParsi I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? SI NO

* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo, l'ora e il sito della somministrazione

31. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO (le lettere fanno riferimento ai farmaci indicati qui sopra):

A:

B:

32. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ecc. (specificare):

33. CONDIZIONI PREDISPONENTI e/o CONCOMITANTI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)

34. ALTRE INFORMAZIONI

INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE E SUL SEGNALATORE

35. INDICARE SE LA REAZIONE È STATA OSSERVATA NELL'AMBITO DI: Progetto di Farmacovigilanza Attiva Registro Farmaci

Studio Osservazionale, specificare: titolo studio

tipologia

numero

36. QUALIFICA DEL SEGNALATORE MEDICO OSPEDALIERO
 MEDICO MEDICINA GENERALE PEDIATRA LIBERA SCELTA
 SPECIALISTA MEDICO DISTRETTO
 FARMACISTA INFERMIERE
 CAV ALTRO (specificare):

37. DATI DEL SEGNALATORE (i dati del segnalatore sono trattati in modo confidenziale)

NOME E COGNOME:

INDIRIZZO:

TEL E FAX:

E-MAIL:

38. ASL DI APPARTENENZA:

39. REGIONE:

40. DATA DI COMPILAZIONE:

41. FIRMA DEL SEGNALATORE

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

IL SEGRETARIO

IL PRESIDENTE

Si attesta che copia conforme della presente deliberazione è stata trasmessa in data 16-4-13
al Dipartimento interessato al Consiglio regionale

L'IMPIEGATO ADDETTO

F. Luony

