

DOCUMENTO DI INDIRIZZO
*per la definizione delle strategie terapeutiche
da applicare sul breve termine per:*

Antivirali diretti nella terapia dell'epatite C cronica

A cura del Gruppo multidisciplinare sui farmaci per l'epatite C cronica
della Regione Emilia-Romagna

Aggiornamento maggio 2018

Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare
Servizio Assistenza Territoriale
- Area Farmaco -

Gruppo di lavoro multidisciplinare sui farmaci per l'epatite cronica C RER

Epatologi/Infettivologi

Pietro Andreone (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)
Giorgio Ballardini (Azienda USL Romagna)
Paolo Bassi (Azienda USL Romagna)
Veronica Bernabucci (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena)
Giorgio Cioni (Azienda USL di Modena)
Alberto Faggi (Azienda USL di Piacenza)
Carlo Ferrari (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma)
Fabio Fornari (Azienda USL di Piacenza)
Francesco G. Foschi (Azienda USL Romagna)
Marco Massari (Azienda USL di Reggio-Emilia)
Maria Cristina Morelli (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)
Fernanda Mori (Azienda USL Romagna)
Salvatore Ricca Rosellini (Azienda USL Romagna)
Laura Sighinolfi (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara)
Gabriella Verucchi (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)
Erica Villa (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena)

Farmacisti

Cristina Puggioli (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)
Maria Trapanese (Area Farmaco e Dispositivi Medici, Servizio Assistenza Territoriale RER)
Nilla Viani (Azienda USL di Modena)

Metodologia e coordinamento

Anna Maria Marata (Area Farmaco, Servizio Assistenza Territoriale RER)
Roberta Giroidini (Area Farmaco, Servizio Assistenza Territoriale RER)
Elisabetta Pasi (Area Farmaco, Servizio Assistenza Territoriale RER)

© Regione Emilia-Romagna 2018
Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Regionale del Farmaco e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico dell'Area Farmaco del Servizio Assistenza Territoriale.

Il presente documento va citato come:

Gruppo multidisciplinare sui farmaci per l'epatite C cronica. *Antivirali diretti nella terapia dell'epatite C cronica. Documento di indirizzo per la definizione delle strategie terapeutiche da applicare sul breve termine. Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare - Regione Emilia-Romagna. Aggiornamento maggio 2018*

Aggiornamento previsto: Luglio 2018

Contenuti

I destinatari di questo documento sono i medici specialisti dei Centri autorizzati alla prescrizione dei farmaci antivirali per l'epatite C, le Direzioni sanitarie, i Servizi farmaceutici aziendali, le segreterie e i membri dei Comitati etici della Regione Emilia-Romagna.

Lo scopo è quello di produrre un documento di indirizzo regionale che definisca le strategie terapeutiche da applicare sul breve termine per il trattamento dell'epatite C cronica utilizzando gli antivirali ad azione diretta (DAA - Direct Antiviral Agents) disponibili; in particolare si dovranno analizzare le problematiche legate al loro utilizzo nella pratica clinica. Il Gruppo di Lavoro si riunirà circa mensilmente per monitorare l'utilizzo dei DAA prescritti ed eventualmente adeguare le strategie terapeutiche ai farmaci che via via saranno resi disponibili in Italia, alle limitazioni d'uso definite a livello nazionale anche al fine di garantire il miglior rapporto costo/efficacia/opportunità.

Il documento si articola come riportato di seguito.

Indice dei contenuti

Premessa <ul style="list-style-type: none">- Farmaci antivirali diretti disponibili in Europa per il trattamento dell'epatite cronica C- I DAA disponibili in Italia ad oggi- I costi dei DAA- I criteri di utilizzo dei DAA	Pag. 4-12
Le decisioni operative <ul style="list-style-type: none">- Scopo del documento- Le indicazioni del gruppo di lavoro- Decisioni cliniche e organizzative- Le indicazioni per i ritrattamenti	Pag. 13-17
Allegati <ul style="list-style-type: none">- Allegato 1 Modulistica per il ritrattamento con i DAA	Pag. 18
Bibliografia	Pag. 19

Premessa

L'infezione da virus della epatite C (HCV) è la più comune causa di malattia cronica epatica; l'evoluzione della malattia è generalmente lenta, dell'ordine di decenni (10-20 anni). Gli esiti a lungo termine sono molto variabili, e vanno da alterazioni istologiche minime fino alla cirrosi epatica e all'epatocarcinoma. In un'elevata percentuale di casi la malattia è asintomatica fino alle fasi più avanzate; circa il 70% delle persone infette non sa di esserlo.

Stime epidemiologiche indicano che in Italia la prevalenza media della epatite C, che mostra un gradiente crescente nord-sud (ECDC 2010), si aggira tra il 2,4% (Alberti 2002) e il 3,3% (Campello 2002, Mazzeo 2003) della popolazione generale. Stime su campioni relativamente ridotti di migranti mostrano una prevalenza di anticorpi anti-HCV massima tra gli immigrati clandestini dall'Africa sub-Sahariana (2,2%) (Majori 2008) e inferiore all'1% nelle altre minoranze etniche di rifugiati in Italia (Chironna 2000, Chironna 2001, Chironna 2003).

Sulla base dei dati sopra riportati si può stimare che nella Regione Emilia Romagna le persone infette da virus della epatite C siano tra 100.000 e 130.000 e che di queste solo 30.000 - 40.000 sappiano di esserlo.

Non esistono studi epidemiologici eseguiti sull'intero territorio nazionale che stimano i soggetti candidati al trattamento di eradicazione, ma alcune stime sembrano indicare in un massimo di 600.000 le persone con diagnosi di epatite cronica C, in cui pianificare la terapia eradicante; l'attuale Piano Nazionale di eradicazione della epatite C, prevede che nel triennio 2017-2019 vengano trattati 250.000 pazienti con malattia cronica.

Esistono 6 genotipi del virus della epatite C, che si presentano con frequenze diverse a seconda delle zone geografiche. Nel nostro Paese è prevalente il genotipo 1 (in particolare 1b), che si riscontra in circa il 50% delle persone infette. Anche i genotipi 2, 3 e 4, più comuni in aree geografiche dove la prevalenza dell'infezione è elevata (Paesi asiatici, Est Europa ed Egitto), mostrano una frequenza in aumento in Italia a causa dei flussi migratori.

Le principali alterazioni istologiche dell'infezione cronica da virus C sono rappresentate da un'attività infiammatoria che può evolvere in una fibrosi epatica progressiva, e ciò indipendentemente dal genotipo e dalla carica virale. La progressione della fibrosi si verifica generalmente nell'arco di decenni e può essere accelerata da diversi cofattori, quali: consu-

mo di alcolici, diabete mellito (al quale la stessa epatite C cronica sembra predisporre), età a cui l'infezione è stata contratta, coinfezione con virus HIV o con un altro virus epatotropo. La fibrosi evolve in cirrosi nel 10-40% dei pazienti con epatite cronica C. La mortalità annua da complicanze della cirrosi HCV-associata è circa del 4% (EASL 2011).

Il carcinoma epatocellulare (HCC) rappresenta il 90% dei tumori maligni primitivi epatici, e la cirrosi è tra i più importanti fattori di rischio (Blum 1994, El-Serag 2012).

Tra i pazienti cirrotici l'incidenza annuale di HCC è compresa tra 1% e 7%, a seconda della gravità della malattia e della etnia (El-Serag 2012, Fattovich 2004, EASL 2016). A 5 anni, nei pazienti cirrotici, è stata osservata una incidenza cumulativa di HCC del 17% nei paesi occidentali e del 30% in Giappone (Fattovich 2004). La mortalità associata a HCC è del 33% nel primo anno dopo la diagnosi (EASL 2011). Tra i pazienti che presentano HCC la prevalenza di positività per il virus dell'epatite C varia dal 64% al 75% (ECDC 2010).

A differenza di quanto si osserva nei pazienti con epatite B, nei quali l'insorgenza di HCC si può avere anche in assenza di cirrosi, nei pazienti con epatite C il fattore di rischio maggiormente associato con lo sviluppo di HCC è la presenza di cirrosi (Kwon 2011).

Farmaci antivirali diretti disponibili in Europa per il trattamento dell'epatite C cronica

Negli ultimi anni si è assistito a un radicale cambiamento delle prospettive terapeutiche per i malati di epatite C. Fino a pochi anni fa lo standard di cura era costituito dalla associazione di interferone peghilato e ribavirina, che, pur consentendo la guarigione in una discreta percentuale di casi, provocava effetti collaterali in una quota non trascurabile di pazienti, di grado tale da comportare la sospensione prematura del trattamento nel 10-20% dei soggetti trattati. Nel 2011 sono stati commercializzati i primi antivirali ad azione diretta (DAA) appartenenti alla classe degli inibitori delle proteasi: boceprevir e telaprevir che inibiscono la proteasi che determina il clivaggio fra i frammenti NS3 e NS 4A della poliproteina virale. Il loro utilizzo prevedeva l'associazione con interferone e ribavirina nei pazienti con epatite C di genotipo 1 (con l'esclusione dei pazienti con cirrosi scompensata). La loro efficacia, associata però ad effetti collaterali importanti che si aggiungevano a quelli dell'interferone e della ribavirina, e la commercializzazione dei nuovi antivirali ad azione

diretta (DAA) ne ha limitato l'utilizzo clinico; boceprevir non è più commercializzato a partire da agosto 2016; telaprevir è stato classificato in classe C SSN da marzo 2015.

Da gennaio 2014 sono stati commercializzati in Europa una lunga serie di DAA:

- **sofosbuvir**, inibitore nucleosidico della RNA polimerasi NS 5B e prodotto dalla ditta americana Gilead Sciences;
- **simeprevir** (Janssen-Cilag) che appartiene alla stessa classe di boceprevir e telaprevir;
- **daclatasvir** (BMS) inibitore della proteina NS 5A;
- l'associazione preconstituita di **sofosbuvir + ledipasvir**, inibitore della proteina NS 5A (Gilead Sciences).
- l'associazione preconstituita di **paritaprevir/ritonavir/ombitasvir** da associare quando necessario a **dasabuvir** (AbbVie). Paritaprevir condivide il meccanismo d'azione con simeprevir ed è boosterato con ritonavir; ombitasvir appartiene alla stessa classe di daclatasvir e ledipasvir. Dasabuvir è un inibitore non nucleosidico della RNA polimerasi NS 5B.
- a luglio 2016 è stata commercializzata l'associazione preconstituita di **elbasvir** (inibitore della proteina NS5A) + **grazoprevir** (inibitore delle proteasi) della Merck-Sharp-Dome (MSD);
- a maggio 2017 è stata commercializzata l'associazione preconstituita di **sofosbuvir + velpatasvir** (inibitore della proteina NS5A della Gilead Sciences. Si tratta del primo farmaco pangenotipico disponibile.
- ad ottobre 2017 è stata commercializzata l'associazione preconstituita **glecaprevir + pibrentasvir**

(inibitore delle proteasi + inibitore della proteina NS5A) della AbbVie. Si tratta di un'ulteriore associazione di farmaci pangenotipica;

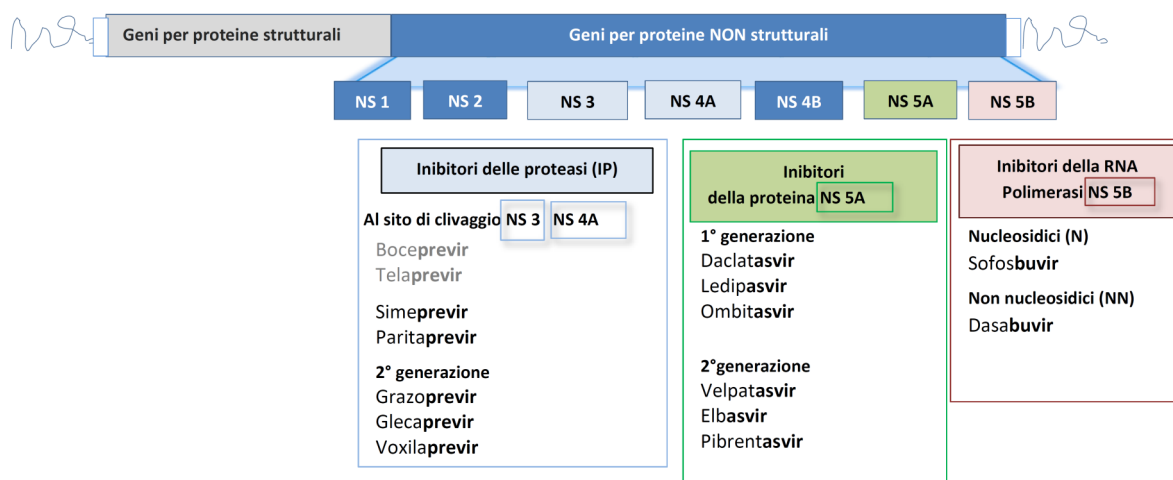
- ad aprile 2018 è stata commercializzata l'associazione preconstituita di **sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir** (inibitori della proteina NS5A, inibitori dell'RNA polimerasi NS5B e della proteasi virale NS3-NS4A) secondo pangenotipico della Gilead Sciences.

La **Figura 1** schematizza la classificazione dei DAA sulla base del loro meccanismo d'azione.

In base ai risultati degli studi clinici attualmente disponibili i regimi terapeutici a base di questi farmaci sembrano consentire la guarigione (definita come risposta virale sostenuta, o SVR) in un'alta percentuale di casi (dal 70% ad oltre il 90%), variabile a seconda del genotipo, del grado di fibrosi e della progressione della epatopatia. Inoltre, tali regimi sembrano essere al tempo stesso più tollerabili e sicuri rispetto a quelli contenenti gli inibitori delle proteasi della precedente generazione (boceprevir e telaprevir). La possibilità di utilizzare combinazioni di DAA senza l'aggiunta di interferone e in alcuni casi anche di ribavirina, aumenta sensibilmente le probabilità di guarigione, riduce la tossicità della terapia e ne aumenta la compliance. Ciò consente di trattare efficacemente anche i genotipi più difficili ed i pazienti maggiormente compromessi compresi quelli che non hanno risposto a regimi a base di interferone o che non lo tollerano o non possono assumerlo per la presenza di controindicazioni (AISF 2014). I nuovi regimi permettono, inoltre, in alcune categorie di pazienti, trattamenti di durata minore.

Anche per i DAA, durante il trattamento, esiste la

Figura 1 La figura rappresenta il genoma del virus dell'epatite C e i bersagli della poliproteina virale non strutturale in base ai quali sono classificati i DAA [modificato da Myers RP 2015]. La parte terminale del nome del farmaco identifica il meccanismo d'azione e quindi la classe di appartenenza: per convenzione gli inibitori della proteasi al sito di clivaggio NS 3/NS 4A terminano in "previr", gli inibitori della proteina NS 5A terminano in "asvir", gli inibitori dell'RNA polimerasi NS 5B terminano in "buvir".



possibilità di selezionare varianti virali resistenti che possono rendersi responsabili di un fallimento terapeutico. I vari DAA differiscono infatti per l'entità della barriera genetica e le varianti genetiche del virus per la capacità di adattamento e la velocità di replicazione (viral fitness).

Dalla interazione fra tali fattori deriva la maggiore o minore probabilità di fallimento terapeutico.

Di fronte ad un fallimento è quindi di estrema importanza, al fine di definire una nuova strategia terapeutica, valutare l'anamnesi farmacologica del singolo paziente in rapporto alla sua condizione clinica.

L'isolamento delle varianti resistenti e la caratterizzazione delle mutazioni possono rappresentare un elemento conoscitivo utile anche se ad oggi sono scarse le conoscenze delle ricadute cliniche dei risultati ottenuti in vitro.

I DAA disponibili in Italia

In Italia **sofosbuvir (Sovaldi®)**, il primo DAA commercializzato (GU n. 283 del 5 dicembre 2014), è stato disponibile per l'acquisto in regime SSN dal 7 gennaio 2015 al 1 giugno 2017.

A partire dal 15 maggio 2015 è stata commercializzata e rimborsata dal SSN (classe A, PHT) anche l'associazione **sofosbuvir + ledipasvir (Harvoni®)** (GU n. 109 del 13 maggio 2015).

Dal 2 giugno 2017 entrambi i farmaci sono stati riclassificati in fascia C e quindi non sono più rimborsati dal SSN (GU 126 del 1 giugno 2017). Essi continueranno ad essere disponibili sul mercato italiano alle condizioni di vendita descritte successivamente e i relativi registri rimarranno comunque sulla piattaforma web per mantenere attivo il monitoraggio delle future prescrizioni (*Comunicazione AIFA del 6 giugno 2017*)

Simeprevir (Olysio®) è stato autorizzato alla rimborsabilità nel febbraio 2015 (GU n. 44 del 23 febbraio 2015) ed è disponibile per l'acquisto dal 3 marzo 2015.

A partire dal 15 maggio 2015 sono stati commercializzati in regime di rimborsabilità SSN (classe A, PHT):

- **daclatasvir (Daklinza®)** (BMS) (GU n. 101 del 4 maggio 2015)

a partire dal 29 maggio 2015:

- **paritaprevir/ritonavir/ombitasvir (Viekirax®)** e **dasabuvir (Exviera®)** entrambi prodotti da AbbVie (GU 118 del 23 maggio 2015).

a partire dal 4 febbraio 2017:

- **elbasvir/grazoprevir (Zepatier®)** prodotto da MSD (GU 28 del 3 febbraio 2017).

a partire dal 12 maggio 2017:

- **sofosbuvir + velpatasvir (Epclusa®)**, il primo pangenotipico prodotto da Gilead Sciences (GU n. 96 del 26 aprile 2017)

a partire dal 6 ottobre 2017:

- **glecaprevir + pibrentasvir (Maviret®)**, il primo pangenotipico prodotto da AbbVie (GU n. 226 del 27 settembre 2017)

a partire dal 13 aprile 2018:

- **sofosbuvir + ledipasvir (Harvoni®)**, per i pazienti di età compresa fra 12 e 18 anni, viene fornito (intero trattamento di 12 settimane) direttamente da Gilead al prezzo simbolico di 1 euro alle Aziende Sanitarie che ne fanno richiesta. Le richieste saranno svincolate dal registro AIFA, dovranno originare dalla prescrizione dei centri individuati da AIFA (per la nostra Regione sono le Aziende Ospedaliere di Bologna, Ferrara e Parma) e dovranno contenere un codice identificativo del paziente e l'anno di nascita. Per la nostra regione si dovrà comunque compilare il PT regionale ed utilizzare il codice di tale PT.

e a partire dal 19 aprile 2018:

- **sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir (Vosevi®)**, il primo pangenotipico che associa le tre classi di DAA, prodotto da Gilead (GU n. 90 del 18 aprile 2018).

A tutti i DAA al momento della prima negoziazione in AIFA è stato riconosciuto il requisito dell'innovatività terapeutica e incidono sul fondo dei farmaci innovativi istituito dalla Legge n. 190/2014.

Per tutti (tranne che per i trattamenti con Sovaldi® e Harvoni® avviati dopo la loro riclassificazioni in fascia C) è previsto un meccanismo di pay back per il rimborso della spesa sostenuta dalle Aziende sanitarie per le confezioni necessarie al completamento dei trattamenti che superano in durata il numero di settimane concordato nella negoziazione più recente (*flat price*). La prescrizione a carico del SSN è limitata ai centri individuati dalle Regioni e avviene tramite la compilazione di un registro web-based AIFA che definisce i criteri di eleggibilità.

Al fine di effettuare un monitoraggio in tempo reale delle terapie intraprese a livello regionale sia per i residenti sia per i non residenti, è stato implementato un Piano Terapeutico regionale informatizzato che raccoglie le informazioni principali sulla patologia, sulla strategia terapeutica e sul follow-up.

I costi dei DAA (a maggio 2018)

Sofosbuvir e Sofosbuvir + ledipasvir

Per le condizioni negoziali concluse (2015-2016) si rimanda alle versioni precedenti di questo documento disponibili all'indirizzo:

<http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/ptr/ptr/archivio>

In seguito alla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della determina di riclassificazione in classe C, Gilead ha inviato a tutti i Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie del SSN una nota dove sono descritte le nuove condizioni di vendita di Sovaldi® e Harvoni®.

In questa nota viene comunicato che:

1. per i trattamenti avviati a partire dalla fine del precedente accordo (dal 7 dicembre 2016 al 1 giugno 2017) Gilead ha negoziato con AIFA un rimborso con nota di credito alle Aziende sanitarie della differenza fra il prezzo pagato ed il prezzo medio maturato nel corso del precedente contratto. Una prima quota di questo rimborso è stata formalizzata con GU n. 159 del 10 luglio 2017; il saldo con GU n. 297 del 21.12.2017. Anche per questi pazienti è stato mantenuto il meccanismo di capping (*flat price*) per i trattamenti oltre le 12 settimane.
2. per i pazienti/ritrattamenti avviati a partire dal 2 giugno 2017, Gilead applicherà, sul prezzo ex-factory, uno sconto che porterà il costo di un trattamento al costo medio di una terapia di 12 settimane sostenuto dal SSN nel periodo di validità del contratto precedente. Tale sconto verrà erogato alle Aziende sanitarie come rimborso trimestrale in fattura. In questo caso Gilead non riconoscerà più il meccanismo di capping, quindi il costo di un trattamento sarà proporzionale alla sua durata.

Simeprevir

Il primo accordo negoziale con la ditta produttrice (Janssen Cilag), si è basato su una misura di delisting, ovvero sulla riclassificazione in classe C del telaprevir, prodotto dalla stessa Azienda, e sua sostituzione con simeprevir; la copertura finanziaria per la commercializzazione di simeprevir era rappresentata dal residuo di un tetto di fatturato a 24 mesi mai raggiunto. Il telaprevir contestualmente riclassificata in fascia C garantendo, comunque, la continuità terapeutica per i pazienti già in trattamento. Per tale ragione il simeprevir non ha inciso sul fondo dei farmaci innovativi istituito dalla Legge n. 190/2014.

Sulla base del prezzo a confezione riportato sulla determina AIFA di 1° negoziazione, il costo per 12 settimane di trattamento è il seguente:

- 27.000 euro (calcolato da prezzo ex factory),
- 44.561 euro (calcolato da prezzo al pubblico).

Al raggiungimento del tetto di fatturato residuo del telaprevir, il simeprevir è stato oggetto di un nuovo accordo negoziale (GU 146 del 26 giugno 2015) che ha:

- eliminato il tetto di spesa;
- inserito simeprevir nel fondo 20% dei medicinali innovativi (Legge n. 222/2007);
- concordato un nuovo sconto obbligatorio per le Strutture pubbliche.

Alla scadenza di questo secondo contratto, AIFA ha negoziato di nuovo il prezzo di simeprevir con Janssen Cilag concordando un ulteriore sconto (GU 268 del 17 novembre 2015); tale contratto ha una validità di 24 mesi.

Tenendo conto dell'ultimo sconto concordato, il costo effettivo di una terapia completa con simeprevir (Olysio®) è ora:

- 10.000 euro (IVA esclusa)

Dal 24 febbraio 2018 ha perso il requisito dell'innovatività terapeutica

Daclatasvir

Sulla base del prezzo a confezione riportato sulla determina AIFA, il costo per 12 settimane di trattamento (30 o 60 mg/die) è il seguente:

- 30.000 euro (calcolato da prezzo ex factory),
 - 49.512 euro (calcolato da prezzo al pubblico)
- raddoppia se utilizzato il dosaggio di 90 mg/die.

A gennaio 2016 AIFA ha rinegoziato con la ditta BMS il prezzo del farmaco e gli sconti obbligatori per le strutture pubbliche sul prezzo ex-factory (GU n.76 del 1 aprile 2016); la durata di questo accordo negoziale è di 24 mesi.

Il primo sconto è entrato in vigore a partire dal 1 giugno 2016, il secondo sconto a partire dal 1 ottobre 2016.

Quindi a partire dal 1 ottobre il costo di una terapia completa con daclatasvir (Daklinza®) è:

- 9.000 euro (IVA esclusa)
- nel caso si renda necessaria la somministrazione di 90 mg/die (una cpr da 30 mg + 1 cpr da 60 mg) il costo del trattamento è di 18.000 euro (IVA esclusa).

Dal 5 maggio 2018 ha perso il requisito dell'innovatività terapeutica.

Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir e dasabuvir

Per le condizioni negoziali concluse (2015-2017) si rimanda alle versioni precedenti di questo documento disponibili all'indirizzo:

<http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/ptr/ptr/archivio>

A seguito della negoziazione e commercializzazione dei nuovi farmaci Zepatier® (MSD) ed Eplusa® (Gilead), AbbVie ha abbassato il prezzo dei sui farma-

ci e successivamente, alla scadenza del contratto ha concordato con AIFA nuove condizioni negoziali (GU 139 del 17 giugno 2017).

Sulla base del prezzo a confezione riportato sulla nuova determina AIFA e dell'accordo negoziale che prevede il pagamento di 8 settimane di terapia (a prescindere dall'effettiva durata), il costo di un trattamento con l'associazione Viekirax® + Exviera® (genotipo 1) è di:

- 28.000 euro (calcolato dal prezzo ex factory)
- 46.211 euro (calcolato da prezzo al pubblico)

e con il solo Viekirax® (genotipo 4) è di:

- 25.760 euro (calcolato dal prezzo ex factory)
- 42.514 euro (calcolato da prezzo al pubblico)

In questa determina AIFA si fa riferimento ad uno sconto obbligatorio per le strutture pubbliche sul prezzo ex-factory e alla durata dell'accordo negoziale di 12 mesi, senza presentarne i particolari.

Il nuovo prezzo, in vigore dall'8 maggio 2017 come strategia commerciale (ratificato successivamente con GU 139 del 17 giugno 2017), comunicato da AbVie è rispettivamente:

- 5.999,40 (IVA esclusa) per Viekirax® + Exviera® ;
- 5.519,45 (IVA esclusa) per il solo Viekirax® .

Dal 24 maggio 2018 hanno perso il requisito dell'innovatività terapeutica.

Elbasvir/Grazoprevir

Sulla base del prezzo a confezione riportato sulla determina AIFA, il costo per 12 settimane di trattamento è di:

- 45.000 euro (calcolato da prezzo ex factory),
- 74.268 euro (calcolato da prezzo al pubblico).

AIFA ha negoziato con la ditta MSD un accordo prezzo/volume che prevede, per i primi 15.000 pazienti trattati, uno sconto obbligatorio alle Strutture pubbliche del SSN pari al 77,84% sul prezzo ex factory al netto delle riduzioni di legge; tale accordo ha una validità di 36 mesi e comporta che il costo di un trattamento sia pari a:

- 9.000 euro (IVA esclusa).

A partire dal 15 febbraio 2018 e fino al 30 aprile 2018 MSD ha concordato con AIFA un aumento della scontistica sul prezzo ex-factory che da 80,30% è passata a 85,23%.

Ad aprile 2018 MSD ha comunicato che tale scontistica verrà mantenuta fino al 30 settembre 2018.

Di conseguenza il costo di un trattamento di 12 settimane ora è:

- 6.000 euro (IVA esclusa).

Sofosbuvir/velpatasvir

Sulla base del prezzo a confezione riportato sulla determina AIFA, il costo per 12 settimane di trattamento con il DAA pangenotipico Epclusa® è di:

- 50.000 euro (calcolato da prezzo ex factory),
- 82.520 euro (calcolato da prezzo al pubblico).

AIFA ha negoziato con Gilead un accordo prezzo/volume della durata di 3 anni che prevede 3 scaglioni/anno (calcolati sul n. di pazienti avviati alla terapia con qualsiasi DAA a livello nazionale), a partire da maggio 2017. Tale accordo è stato siglato nel contesto del Piano Nazionale di eradicazione del virus dell'epatite C per circa 250.000 pazienti in tre anni.

Per il **1° anno** l'accordo prevede:

- l'applicazione di uno sconto fisso sul prezzo ex-factory che verrà rimborsato alle Aziende sanitarie mensilmente mediante nota di credito, riferita alla fattura emessa per ciascun ordine;
- 3 scaglioni (n. di pazienti avviati alla terapia con qualsiasi DAA a livello nazionale) con uno sconto aggiuntivo al superamento di ogni scaglione di pazienti che verrà rimborsato alle Aziende Sanitarie a conguaglio alla fine dell'anno (aprile 2018).
- un meccanismo di capping (*flat-price*) oltre le 12 settimane con rimborso a fine anno.

Inoltre, in un accordo integrativo successivo, con validità di un anno, AIFA ha concordato con Gilead, un numero prestabilito di **ritrattamenti** allo stesso costo di una terapia di 12 settimane, con lo stesso meccanismo di rimborso mensile (sconto fisso) e meccanismo di capping con rimborso annuale. Tale condizione è limitata a pazienti per i quali sia fallito un regime contenente un altro inibitore NS5A per i quali venga prescritto un regime di Epclusa® + RBV per 24 settimane, a rischio di progressione di malattia e che non hanno alternative terapeutiche (condizioni specificate al paragrafo 4.4 dell'RCP e dalla scheda di registro AIFA).

Nel **2° anno** l'accordo prevede che si riparta dal prezzo medio raggiunto il primo anno e che:

- venga mantenuto lo sconto fisso sul prezzo ex-factory al quale si aggiunge la differenza dal prezzo medio raggiunto nell'anno precedente. Entrambi verranno rimborsati alle Aziende sanitarie mensilmente mediante nota di credito, riferita alla fattura emessa per ciascun ordine;
- 3 scaglioni con uno sconto aggiuntivo al superamento di ogni scaglione di pazienti che verrà rimborsato alle Aziende Sanitarie a conguaglio alla fine del 2° anno (aprile 2019).

Nel **3° anno** dell'accordo si procede come negli anni

precedenti.

Dal secondo anno in poi non è previsto il meccanismo di capping a 12 settimane per i ritrattamenti della durata di 24 settimane.

Il meccanismo dei rimborsi (scontistica fissa + prezzo/volume) è stato comunicato in via confidenziale direttamente da AIFA alle Regioni al fine di favorire la programmazione della spesa.

Il 17 ottobre 2017 è stato superato il 1° scaglione. In tale occasione Gilead ha comunicato alle Aziende sanitarie che:

- la differenza tra il prezzo praticato al momento dell'acquisto del farmaco ed il prezzo finale concordato con AIFA relativo al 2° scaglione viene rimborsata alle Aziende sanitarie, per le confezioni acquistate dal 17 ottobre al 30 novembre 2017, solo alla fine del primo anno mobile del contratto (cioè a partire da maggio 2018);
- per gli acquisti di Eplusa® effettuati a partire dal 1 dicembre 2017, tale differenza viene rimborsata in tempo reale attraverso note di credito emesse mensilmente a fronte degli acquisti del farmaco avvenuti nel mese di riferimento.

Il 5 febbraio 2018 siamo entrati nel 3° scaglione. In questo caso il prezzo all'acquisto del farmaco non è variato dallo scaglione precedente.

A conclusione del 1° anno mobile di contratto (11 maggio 2018) le Aziende Sanitarie riceveranno quindi:

- la nota di credito per le confezioni comprate dall'1 all'11 maggio 2018;
- Il payback di conguaglio fra il prezzo pagato ed il prezzo medio calcolato su tutto l'anno mobile;
- il rimborso del capping dalla 12° alla 24° settimana per i ritrattamenti eseguiti con Eplusa® nel 1° anno mobile di contratto.

Dal 12 maggio 2018 (inizio del 2° anno mobile), il prezzo di Eplusa® è stato ricalcolato sulla base del prezzo medio pagato nell'anno precedente.

Glecaprevir/pibrentasvir

Sulla base del prezzo a confezione riportato sulla determina AIFA, il costo per 8 settimane di trattamento (a prescindere dall'effettiva durata), con il DAA pangenotipico Maviret® è di:

- 28.000 euro (calcolato da prezzo ex factory),
- 46.211 euro (calcolato da prezzo al pubblico).

AIFA ha negoziato con AbbVie un accordo prezzo/volume della durata di circa 2,5 anni (fino ad aprile 2020). Sul 1° scaglione di pazienti (avviati alla terapia con qualsiasi DAA a livello nazionale) al costo ex factory di un trattamento verrà applicato uno sconto con nota di credito alle Aziende sanitarie. Anche il meccanismo di capping per i trattamenti oltre le 8 settimane prevede il rimborso con note di credito.

Il 30 aprile 2018 è stato superato il 1° scaglione che porta il costo di un trattamento a 4.000 euro (IVA esclusa). Dal 1° maggio 2018 e fino al 27 settembre 2018 (fine del 1° anno mobile di contratto) il prezzo di Maviret® all'acquisto rimarrà quello dello scaglione precedente. Successivamente AbbVie rimborserà alle Aziende sanitarie la differenza rispetto al costo stabilito per i trattamenti del 2° scaglione (4.000 €, IVA esclusa).

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

Sulla base del prezzo a confezione riportato sulla determina AIFA, il costo per 12 settimane di trattamento con il DAA pangenotipico Vosevi® è di:

- 49.046 euro (calcolato dal prezzo ex factory a cui, per scelta della Gilead sono stati sottratti gli sconti di legge del -5%,-5%);
- 80.946 euro (calcolato come sopra a partire dal prezzo al pubblico).

La rimborsabilità a carico del SSN è limitata ai pazienti HCV positivi con precedente fallimento a trattamenti con DAA di seconda generazione, inclusi soggetti falliti a un inibitore NS 5A. AIFA ha negoziato con Gilead uno sconto obbligatorio confidenziale per le strutture pubbliche sul prezzo ex-factory da applicarsi con l'emissione di note di credito alle aziende sanitarie su base mensile.

Vedi Tabella 2 per i dettagli.

I criteri di utilizzo dei DAA

Le Agenzie europee hanno definito i criteri di utilizzo di questi farmaci e negoziato il prezzo in rapporto alle modalità tipiche di ognuno dei sistemi sanitari nazionali.

Nel nostro paese AIFA ha deliberato che la prescrizione dei nuovi DAA a carico del SSN deve essere effettuata da parte di centri specificamente individuati dalle Regioni, attraverso il Registro web based.

Nella GU 75 del 30 marzo 2017 AIFA ha pubblicato i nuovi criteri di eleggibilità, allargando di fatto il trattamento a carico SSN a tutti i portatori di epatite cronica HCV positivi, a prescindere dal grado di fibrosi. Ad oggi non sono stati definiti a livello nazionale criteri di priorità per l'accesso ai trattamenti. La legge di Stabilità per il 2017 ha confermato lo stanziamento per il fondo dei farmaci innovativi pari a 500 milioni di euro in cui oltre ai DAA è presente il farmaco ivacaftor per il trattamento della fibrosi cistica.

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 deter-

minante per la prognosi.

Criterio 2: Epatite ricorrente HCV-RNA positiva del fegato trapiantato in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione.

Criterio 3: Epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV-correlate (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B, insufficienza renale).

Criterio 4: Epatite cronica con fibrosi METAVIR F3 (o corrispondente Ishack).

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 in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione.

Criterio 7: Epatite cronica con fibrosi METAVIR F2 (o corrispondente Ishack) e/o comorbilità a rischio di progressione del danno epatico [coinfezione HBV, coinfezione HIV, malattie croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento farmacologico, obesità (body mass index ≥ 30 kg/m²), emoglobinopatie e coagulopatie congenite].

Criterio 8: Epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-F1 (o corrispondente Ishack) e/o comorbilità a rischio di progressione del danno epatico [coinfezione HBV, coinfezione HIV, malattie croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento farmacologico, obesità (body mass index ≥ 30 kg/m²), emoglobinopatie e coagulopatie congenite].

Criterio 9: Operatori sanitari infetti.

Criterio 10: Epatite cronica o cirrosi epatica in paziente con insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico.

Criterio 11: Epatite cronica nel paziente in lista d'attesa per trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo.

Modifiche relative ai Registri AIFA per i medicinali per il trattamento dell'epatite C cronica (a partire dal 20/06/2017)

Comunicato AIFA del 10 maggio 2018

Registro Zepatier®

Al fine di garantire una gestione del monitoraggio del medicinale più flessibile, la scheda del Registro web-based ZEPATIER per il trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) negli adulti è stata semplificata con le seguenti modifiche:

- Eliminazione in scheda di Eleggibilità e Dati Clinici dei seguenti campi: profilo di RAVs, genotipo IL-28, sezione funzione renale, controindicazioni a IFN
- Eliminazione dell'obbligatorietà della rivalutazione a 4-6 settimane dall'inizio del trattamento
- Eliminazione dell'obbligatorietà della SVR a 24 settimane dalla fine del trattamento
- Si specifica che le modifiche sopra descritte hanno effetto retroattivo, pertanto anche i trattamenti già inseriti a sistema sono oggetto delle modifiche.

Comunicato AIFA del 3 maggio 2018

Registro Epclusa®

Al fine di garantire una gestione del monitoraggio del medicinale più flessibile, la scheda del Registro web-based EPCLUSA per il trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) negli adulti è stata semplificata con le seguenti modifiche:

- Eliminazione in scheda di Eleggibilità e Dati Clinici dei seguenti campi: presenza di NS5A RAVs, genotipo IL-28, sezione funzione renale, controindicazioni a IFN
- Eliminazione dell'obbligatorietà della rivalutazione a 4-6 settimane dall'inizio del trattamento
- Eliminazione dell'obbligatorietà della SVR a 24 settimane dalla fine del trattamento

Si specifica che le modifiche sopra descritte hanno effetto retroattivo, pertanto anche i trattamenti già inseriti a sistema sono oggetto delle modifiche

Comunicato AIFA del 20 febbraio 2018

Registri Viekirax®/Exviera®

Facendo seguito alla comunicazione del 21/06/2017, si informano gli utenti dei Registri di Monitoraggio che, a partire dal 20/02/2018, il Registro web-based VIEKIRAX/EXVIERA è stato aggiornato con l'implementazione delle seguenti modifiche:

- Riduzione a 12 settimane della durata dello schema terapeutico per i pazienti con criterio 5 e genotipo 4;
- Inserimento dello schema a 12 settimane per i pazienti con criterio 9-11, genotipo 1a e stadiazione METAVIR F0-F3. Lo schema a 24 settimane (già presente) sarà selezionabile solo per i pazienti con stadiazione F4;
- Inserimento dello schema senza ribavirina per i pazienti con criterio 5 e genotipo 1b.

Comunicato AIFA del 23 gennaio 2018

Facendo seguito alla comunicazione del 08/05/2017, si informano gli utenti dei Registri Farmaci sottoposti a Monitoraggio che è stata attivata, nel Registro DAKLINZA, la funzionalità che permette l'inserimento dei trattamenti con un'associazione di almeno due farmaci antivirali ad azione diretta di seconda generazione (Direct Acting Agents-DAAs) in seguito al fallimento di regimi terapeutici senza interferone. Si specifica che tale funzionalità è attualmente attiva per i seguenti Registri:

- Harvoni® in associazione a Olysio®
- Epclusa® in associazione a Olysio®
- Zepatier® in associazione a Sovaldi®
- Daklinza® in associazione a Sovaldi® e Olysio®

Comunicato AIFA del 29 agosto 2017

Facendo seguito alla comunicazione del 08/05/2017, si informano gli utenti dei Registri Farmaci sottoposti a Monitoraggio che è stata attivata la funzionalità che permette l'inserimento dei trattamenti con un'associazione di almeno due farmaci antivirali ad azione diretta di seconda generazione (Direct Acting Agents-DAAs) in seguito al fallimento di regimi terapeutici senza interferone. Si specifica che tale funzionalità è attualmente attiva per i seguenti Registri:

- Epclusa® (per l'uso in associazione con Olysio®)
- Zepatier® (per l'uso in associazione a Sovaldi® *)

*per tale utilizzo è previsto per Sovaldi®, attualmente in classe C SSN, l'applicazione del prezzo medio pagato nel periodo dicembre 2016 - giugno 2017. Per tale utilizzo l'acquisto da parte delle Aziende sanitarie deve avvenire secondo le modalità comunicate da Gilead per gli ordini effettuati dopo l'esclusione del farmaco dalla rimborsabilità.

Dal 21/06/2017

Registri Viekirax®/Exviera®

Le modifiche apportate sono le seguenti:

- riduzione a 12 settimane della durata dello schema terapeutico per i pazienti con criterio 5 e genotipo 4;
- inserimento dello schema a 12 settimane per i pazienti con criterio 9-11, genotipo 1a e stadiazione METAVIR F0-F3. Lo schema a 24 settimane (già presente) sarà selezionabile solo per i pazienti con stadiazione F4;
- inserimento dello schema senza ribavirina per i pazienti con criterio 5 e genotipo 1b.

Le modifiche sopra riportate non sono attualmente disponibili nel Registro di monitoraggio web-based, pertanto, nelle more della loro implementazione online, si invita a fare riferimento alle **schede cartacee** pubblicate sul sito istituzionale.

Dal 20/06/2017

Registro Epclusa®

Le modifiche apportate a sistema sono relative all'eliminazione dei blocchi all'eleggibilità per i pazienti con *criterio 2* (Epatite ricorrente HCV-RNA positiva del fegato trapiantato in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione) e con *criterio 6* (Epatite cronica dopo trapianto di organo solido - non fegato - o di midollo in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione).

Le decisioni operative

Le decisioni operative

Scopo del documento

Scopo di questo documento è definire nell'ambito dei criteri di trattamento previsti da AIFA per i DAA, le priorità cliniche e organizzative al fine di:

1. poter programmare i trattamenti tenendo conto delle caratteristiche (gravità clinica e genotipo) dei pazienti afferenti ad ogni Centro e delle potenzialità di presa in carico e di gestione del follow-up
2. definire i criteri di scelta fra i trattamenti disponibili che considerino oltre gli aspetti clinici anche quelli di sostenibilità al fine di trattare a pari risorse il maggior numero di pazienti.

Le indicazioni del Gruppo di lavoro

Rapporto costo opportunità

Il GdL, sulla base delle prove di efficacia ad oggi disponibili e per ogni criterio AIFA ha definito gli schemi terapeutici da considerare di scelta rispetto a:

- genotipo virale,
- gravità della malattia,
- risposta a precedenti cure.

A tal fine ha recepito le LG EASL 2016 [EASL 2016] e nell'ambito delle opzioni terapeutiche raccomandate e considerate clinicamente sovrapponibili per efficacia e sicurezza ne ha considerato i costi, calcolati sulla base delle offerte comunicate formalmente dalle Ditte titolari dell'AIC o presunti al momento della stesura del documento e dei successivi aggiornamenti (tab. 1, 2).

Nella tab. 2 è riportato il costo attuale dei trattamenti con i DAA rimborsati dal SSN, considerando gli sconti noti o calcolabili al 1 luglio 2017.

Inoltre nella tab.3 è riportato il costo dei trattamenti contenenti sofosbuvir e sofosbuvir/ledipasvir attualmente non rimborsati dal SSN ma ancora in commercio in Italia.

Tabella 1. Schemi terapeutici considerati dal gruppo di lavoro che comprendono i farmaci rimborsati in Italia al 31/05/2018 attraverso il fondo dei farmaci innovativi non oncologici.

La tabella prevede le principali strategie terapeutiche raccomandate dalle LG EASL 2018 e consentite dai registri AIFA.

Pazienti con infezione cronica da HCV	genotipo 1a e 1b	genotipo 4	genotipo 2	genotipo 3
con cirrosi compensata (Child A) monoinfetti o coinfetti Criteri 1, 9, 10, 5	GZR/EBR * SOF/VEL GLE/PIB	GZR/EBR * SOF/VEL GLE/PIB	SOF/VEL GLE/PIB	SOF/VEL + RBV ^ GLE/PIB
senza cirrosi monoinfetti o coinfetti Criteri 3, 4,7,8,9,10,11	GZR/EBR * SOF/VEL GLE/PIB	SOF/VEL GZR/EBR * GLE/PIB		SOF/VEL GLE/PIB
con cirrosi scompensata [§] Criterio 1 (Child B) Criterio 5 (Child B e C)	SOF/VEL + RBV #			
post trapianto Criteri 2 e 6	SOF/VEL ** GLE/PIB ^^			

* lo schema con aggiunta di ribavirina deve essere considerato nei pazienti con Genotipo 1a se HCV RNA >800.000 (5.9 log) IU/ml e/o sono presenti polimorfismi specifici di NS5A che causano una riduzione di almeno 5 volte dell'attività di elbasvir al fine di minimizzare il rischio di fallimento del trattamento; nei pazienti con Genotipo 4 in caso di carica virale di HCV RNA al basale >800.000 UI/ml.

** è prevista l'aggiunta di RBV solo per i cirrotici scompensati (Child B e C).

^ il Gruppo di Lavoro ha concordato di mantenere lo schema raccomandato dalle LG EASL 2016 in quanto quello indicato nell'aggiornamento 2018 (SOF/VEL/VOX) è attualmente rimborsato in Italia dal SSN solo per i ritrattamenti.

^^ solo nei pazienti senza cirrosi o con cirrosi Child A e eGFR <30 ml/min/1.73 m²

nei pazienti intolleranti alla RBV la durata del trattamento RBV free dovrà essere di 24 settimane

§ le LG raccomandano l'inclusione della RBV nel regime terapeutico. Regimi senza RBV sono raccomandati solo nei pazienti intolleranti o che presentano controindicazioni.

Per tutti i criteri AIFA le formulazioni contenenti un inibitore proteasi sono controindicate per cirrosi Child B.

RBV: ribavirina, **GZR:** grazoprevir, **EBR:** elbasvir, **VEL:** velpatasvir; **GLE/PIB:** glecaprevir/pibrentasvir; **SOF/VEL/VOX:** sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

Tabella 2.

Stima del costo (comprensivo di IVA) dei trattamenti con i DAA rimborsati dal SSN attraverso il fondo dei farmaci innovativi non oncologici, al 31 maggio 2018.
Il costo è indipendente dalla durata del trattamento, per effetto del meccanismo di flat price.

Trattamento	Costo sulla base del prezzo ex-factory (+ IVA) di un trattamento con DAA (€)	Sconto calcolato al 31.05.2018 Sul prezzo ex factory	Costo (+ IVA) di un trattamento con DAA al 31.05.2018 (€)
GZR/EBR ± (RBV) Zepatier®	44.674	85,23% [§]	6.600
SOF + VEL ± (RBV) Epclusa®	55.000	sconto confidenziale° (1° scaglione del 2° anno mobile)	7.356
GLEC + PIBR Maviret®	30.800	74,55% (2° scaglione del 1° anno mobile)°	7.837 [‡]
SOF + VEL + VOX* Vosevi®	59.780	sconto confidenziale	11.220

La **2° colonna** della tabella riporta il costo calcolato sulla base del prezzo ex factory (exF) pubblicato in Gazzetta Ufficiale + IVA. Tale costo è stato calcolato, per i farmaci AbbVie, in base al nuovo contratto, su 8 settimane di trattamento; per gli altri farmaci su 12 settimane indipendentemente dall'effettiva durata.

La **3° colonna** riporta gli sconti noti, l'anno mobile in corso e lo scaglione raggiunto.

La **4° colonna** riporta il costo di un trattamento con DAA (calcolabile da fattura), al netto degli sconti applicati e dei rimborsi del *flat price*. I costi riportati non comprendono quelli relativi a ribavirina, per gli schemi terapeutici che comprendono questo farmaco. Per **ribavirina** il costo di 12 settimane, a seconda che il peso del paziente sia <75 kg oppure ≥75 kg è rispettivamente di 37,88 € oppure 46,20 €.

* Il farmaco è **rimborso dal SSN esclusivamente per i ritrattamenti**. Il costo di un trattamento è stato calcolato sulla base delle fatture e delle relative note di credito conseguenti all'acquisto del farmaco .

§ Sconto applicato sugli ordini effettuati dalle Aziende sanitarie dal 15 febbraio al 30 settembre 2018.

° lo sconto applicato è il risultato di uno sconto fisso + uno sconto legato al contratto P/V. Quest'ultimo viene calcolato sulla prescrizione nazionale annuale di tutti i DAA rimborsati.

‡ al termine del 1° anno mobile (dal 27.09.2018), AbbVie rimborserà alle Aziende sanitarie la differenza fra il prezzo di acquisto (7.837 euro/trattamento IVA inclusa) e il prezzo del trattamento previsto per il 2° scaglione (4.400 euro/trattamento IVA inclusa).

Per l'associazione **sofosbuvir/velpatasvir** le condizioni negoziali sono state comunicate confidenzialmente da AIFA alle Regioni al fine di favorire la programmazione della spesa. Il 5 febbraio 2018 è iniziato il 3° scaglione previsto dall'accordo e quindi il costo di un trattamento si è ridotto. L'11 maggio 2018 si è concluso il primo anno mobile di contratto di Epclusa®. La differenza fra il prezzo per le confezioni acquistate dalle Aziende Sanitarie nel 1° anno mobile (da maggio 2017 a 11 maggio 2018) e il prezzo medio ponderato, calcolato nel medesimo periodo, verrà rimborsata da Gilead alle Aziende sanitarie nei prossimi mesi attraverso note di credito. Il costo indicato in tabella rappresenta il costo medio del 1° anno di contratto ed è stato calcolato sulla base di quanto comunicato da Gilead rispetto all'incremento dell'importo mensile delle note di credito conseguenti all'acquisto di una confezione di Epclusa® a partire dal 12 maggio 2018 (secondo anno mobile di commercializzazione).

Tabella 3. Classe di rimborsabilità e costo (comprensivo di IVA) degli schemi terapeutici contenenti i farmaci usciti dal fondo degli innovativi non oncologici.

* il farmaco sarà pagato al prezzo ex-factory riportato in tabella e, attraverso un payback trimestrale, verrà rimborsata la differenza dal prezzo medio raggiunto nell'ultimo anno di permanenza nel fondo (maggiore di 15.000 € a trattamento).

° per questi farmaci non è più previsto il meccanismo di *flat price*, quindi il costo è proporzionale alla durata del trattamento.

Trattamento	Classe di rimborsabilità	Costo (+ IVA) di un trattamento con DAA al netto degli sconti (€) (calcolato sul prezzo ex-F)
SOF°	C	40.700 *
SOF/LDP°	C	44.770 *
SOF° + DCV	C,A	40.700** + 14.300
PTVr/OBV+DSV	A	5.957
PTVr/OBV	A	5.480

Decisioni cliniche e organizzative

Il GdL, in seguito al recente allargamento dei criteri di rimborsabilità, alla disponibilità di nuovi trattamenti e ai nuovi accordi negoziali per i farmaci disponibili, sulla base delle caratteristiche e della numerosità della casistica da trattare ha stabilito di:

a. definire criteri omogenei di arruolamento dei pazienti, con l'obiettivo di:

- **garantire**, sia per i pazienti già in carico ai singoli Centri che per i pazienti incidenti, **l'accesso alla terapia nel più breve tempo possibile a tutti coloro che ne hanno maggiore necessità clinica;**
- **programmare**, in occasione del controllo ambulatoriale periodico, **per tutti i pazienti afferenti al singolo Centro la tempistica del trattamento.**

b. confermare le seguenti decisioni di carattere generale:

1. privilegiare, fra gli schemi terapeutici attualmente disponibili, quello/i che, a parità di efficacia, sicurezza e tollerabilità, presentano il **miglior rapporto costo/opportunità;**
2. **continuare a gestire centralmente i ritrattamenti ed i test di resistenza** al fine di rendere più omogenee le scelte terapeutiche individuando caso per caso quelle più appropriate. Il GdL raccomanda che i campioni per la esecuzione del test vengano inviati al Laboratorio Unico Metropolitano di Bologna, che è stato individuato dalla Regione come laboratorio di riferimento, allo scopo di garantire una valutazione omogenea attraverso l'applicazione di una unica metodologia di analisi (DGR n. 1712 del 2016);

c. adottare le seguenti ulteriori strategie rispetto alla terapia:

1. **valutare la siero/virologia per epatite B prima di iniziare il trattamento con DAA**, e nel caso il paziente risulti positivo, attenersi per la gestione alle raccomandazioni riportate nelle linee guida EASL 2016, per evitare la riattivazione del virus HBV.

Le indicazioni per i ritrattamenti

Al fine di uniformare l'invio delle informazioni necessarie e per rendere trasparenti i criteri utilizzati nella valutazione delle richieste, il GdL ha:

- predisposto una modulistica da allegare alle richieste di ritrattamento (*Allegato 1*),
- definito criteri sulla base dei quali individuare i pazienti eleggibili a ritrattamento. Tali criteri indentificano 2 differenti scenari clinici a seconda della condizione di urgenza o di stabilità clinica del paziente (*vedi pagina successiva*).

Il GdL chiede che i centri autorizzati alla prescrizione si attengano in modo rigoroso alle raccomandazioni concordate periodicamente in sede regionale e che in caso di mancato rispetto delle raccomandazioni stesse sia motivato da una relazione dettagliata.

Il gruppo di lavoro in fine, ha adottato le seguenti soluzioni organizzative:

- a. di continuare a riunirsi periodicamente per monitorare l'andamento della prescrizione ed apportare le necessarie modifiche alla strategia individuata;
- b. di condividere in ambito provinciale o aziendale le decisioni prese in ambito regionale con tutti i professionisti dei centri prescrittori;
- c. per tutti i pazienti che hanno terminato il trattamento di chiudere il piano terapeutico regionale inserendo i dati di follow-up, al fine di consentire il monitoraggio dell'esito del trattamento stesso.

Al fine di favorire un più vasto confronto ed una più capillare diffusione delle decisioni assunte, il GdL è stato allargato ad includere almeno un professionista per ogni provincia a partire da ottobre 2015.

Tutte le richieste per singolo caso dovranno pervenire al seguente indirizzo:

segreteria@regione.emilia-romagna.it

L'aggiornamento del presente documento dovrà essere approvato dalla Commissione Regionale del Farmaco e diffuso a tutti i centri prescrittori della Regione, alle Direzioni Sanitarie e ai Dipartimenti/Servizi Farmaceutici.

Scenario clinico 1. Condizioni di urgenza clinica

Eseguire il test di resistenza* nell'immediato

Stoccare **SEMPRE** un campione di plasma al momento del fallimento terapeutico di un primo ciclo con nuovi DAA. Nel caso si decida di fare il test di resistenza questo sarà fatto su quello stoccato e su un campione di plasma prelevato quando si decide di ritrattare il paziente con altri DAA.

Un secondo trattamento con i nuovi DAA **prima di 6 mesi dal fallimento di un primo ciclo di terapia** può essere preso in considerazione se sono soddisfatti entrambi i seguenti criteri:

- Urgenza clinica definita come la presenza di 1 o più dei seguenti criteri:
 - Pazienti in lista di trapianto
 - MELD > 13
 - Child B
 - Rapido peggioramento clinico rispetto al termine della terapia (passaggio da child A a B o peggioramento di 2 punti di MELD)
- Disponibilità di un trattamento potenzialmente efficace (da definire in base all'anamnesi farmacologica e al profilo di resistenza)

NB Per i pz in lista di trapianto la decisione di ritrattare dovrà essere legata al timing del trapianto e condivisa con il centro trapianti.

Tale raccomandazione è frutto del parere di esperti; non sono attualmente disponibili studi che confrontano differenti strategie terapeutiche e i risultati di singole strategie sono basati su studi in vitro o su casistiche di scarsissima numerosità.

**(a livello locale dovrà essere definita la modalità di gestione del primo prelievo scegliendo fra lo stoccaggio in loco o l'invio subito alla virologia dell'Ospedale che effettuerà il test di resistenza).*

Scenario clinico 2. Condizioni di stabilità clinica

(in assenza dei criteri di urgenza definiti per il ritrattamento prima di 6 mesi dal fallimento di un primo ciclo di terapia con nuovi DAA)

Il paziente che si mantiene clinicamente stabile potrà essere valutato rispetto alla decisione di sottoporlo ad un ritrattamento non prima di 6 mesi dalla diagnosi di fallimento terapeutico.

Stoccare **SEMPRE** un campione di plasma al momento del fallimento terapeutico di un primo ciclo con nuovi DAA. Nel caso si decida di fare il test di resistenza* questo sarà fatto su quello stoccato e su un campione di plasma prelevato quando si decide di ritrattare il paziente con altri DAA

Un secondo trattamento con i nuovi DAA in un paziente clinicamente stabile può essere preso in considerazione **trascorsi 6 mesi dal fallimento di un primo ciclo di terapia**, nel rispetto dei criteri AIFA e delle regole concordate a livello regionale al fine di applicare una strategia di trattamento equa [Doc RER n. 229]

- avendo verificato la disponibilità di un trattamento potenzialmente efficace (da definire in base all'anamnesi farmacologica e/o al profilo di resistenza)
- e in particolare nei pazienti con HCC eradicato (in assenza di recidiva) non candidabili al trapianto

Nella scelta della strategia terapeutica per un ritrattamento si dovranno inoltre considerare la/e opportunità terapeutiche di prossima commercializzazione e le tempistiche della loro disponibilità nel nostro Paese. Tale scelta dovrà essere condivisa con il/la paziente dopo adeguata informazione.

Tale raccomandazione è frutto del parere di esperti; non sono attualmente disponibili studi che confrontano differenti strategie e tempistiche di inizio del ritrattamento in rapporto al risultato clinico. Inoltre i risultati di singole strategie di ritrattamento sono basati su studi in vitro o su casistiche di scarsissima numerosità.

** a livello locale dovrà essere definita la modalità di gestione del primo prelievo scegliendo fra lo stoccaggio in loco o l'invio subito alla virologia dell'Ospedale che effettuerà il test di resistenza*

Allegato 1. Modulistica per il ritrattamento con DAAFile disponibile su richiesta all'indirizzo: segreteriaicrf@regione.emilia-romagna.it

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

**Scheda regionale per la richiesta di ritrattamento
con gli antivirali per l'Epatite C cronica**

Unità Operativa _____	Medico proponente (nome e cognome) _____
Tel. _____	email _____

Paziente (iniziali) _____	Data di nascita _____	Residente a _____
AUSL di residenza _____	Regione _____	

Schema proposto per il ritrattamento: _____ per n. settimane _____

Genotipo virale: _____	Coinfezione: HBV <input type="checkbox"/>	HIV <input type="checkbox"/>	OLT: SI <input type="checkbox"/> data __/__/__/ NO <input type="checkbox"/>
Patologie associate _____			
Dati clinici e strumentali	Prima del 1° trattamento Data __/__/__/	Alla sospensione Data __/__/__/	Alla richiesta di ritrattamento Data __/__/__/
Livello di fibrosi (METAVIR)			
Cirrosi clinica (sì, no)			
Ascite (assente, controllata da diuretici, moderata nonostante i diuretici)			
Encefalopatia (nessuna, 1-2, 3-4)			
Child-Turcotte-Pugh			
Emorragia digestiva (sì, no)			
Episodi di peritonite batterica(sì,no)			
Controindicazioni al trapianto(sì,no)			
HCC (no, sì: trattato, attivo, non attivo)			
Viremia			
Bilirubina tot.			
Creatinina			
PT (INR)			
MELD			
Piastrine			
Hb			
Albumina			
GOT/GPT			
Alfa 1 fetoproteina			

Anamnesi farmacologica	
DAA utilizzati nel primo trattamento _____	associato a: ribavirina: <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
	interferone <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Data inizio trattamento: __/__/__/	Data fine trattamento: __/__/__/ N. settimane: _____
HCV-RNA alla fine del trattamento:	<input type="checkbox"/> negativo alla settimana: _____ <input type="checkbox"/> positivo
<input type="checkbox"/> relapser in data __/__/__/	<input type="checkbox"/> breakthrough in data __/__/__/
Testato per resistenza ai farmaci:	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No

Commenti _____
 Data _____

firma del Medico prescrittore

La scheda regionale deve essere compilata dai Professionisti dei Centri individuati dalla RER per la prescrizione dei farmaci per il trattamento dell'epatite C, in accordo con le raccomandazioni formulate nel DOCUMENTO REGIONALE DI INDIRIZZO sui nuovi antivirali diretti nella terapia dell'epatite C cronica.

BIBLIOGRAFIA

- AASLD-IDSA HCV Guidance: Initial treatment. Published on Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C (<http://www.hcvguidelines.org>) (ultimo accesso 07.09.2015)
- AASLD-IDSA HCV Guidance: Retreatment of person in whom prior therapy has failed. Published on Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C (<http://www.hcvguidelines.org>) (ultimo accesso 07.09.2015)
- AIFA. Comunicato 367 del 11/06/2014. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/comunicatistampa/comunicato_AIFA_n367.pdf
- AISF Documento di indirizzo dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato per l'uso razionale di antivirali diretti di seconda generazione nelle categorie di pazienti affetti da epatite C cronica ammesse alla rimborsabilità in Italia AISF 17 dicembre 2014 <http://www.webaisf.org/pubblicazioni/documento-aisf-hcv-2014.aspx>
- [Alberti 2002] Alberti A, Noventa F, Benvegna L et al. Prevalence of liver disease in a population of asymptomatic persons with hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 2002;137:961-4.
- [Bedossa 1996] Bedossa P, Poynard T. French METAVIR Cooperative Study Group "An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C". *Hepatology* 1996;24:289-293.
- [Blum 1994] Blum HE. Does hepatitis C virus cause hepatocellular carcinoma? *Hepatology* 1994;19:251-5.
- [Campello 2002] Campello C, Poli A, Dal MG et al. Seroprevalence, viremia and genotype distribution of hepatitis C virus: a community-based population study in northern Italy. *Infection* 2002;30:7-12.
- [Chironna 2000] Chironna M, Germinario C, Lopalco PL et al. HBV, HCV and HDV infections in Albanian refugees in Southern Italy (Apulia region). *Epidemiol Infect* 2000;125:163-7.
- [Chironna 2001] Chironna M, Germinario C, Lopalco PL et al. Prevalence of hepatitis virus infections in Kosovar refugees. *Int J Infect Dis* 2001;5:209-13.
- [Chironna 2003] Chironna M, Germinario C, Lopalco PL et al. Prevalence rates of viral hepatitis infections in refugee Kurds from Iraq and Turkey. *Infection* 2003;31:70-4.
- EASL - European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *Journal of Hepatology* 2018 in press <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2018> [accesso: 31 maggio 2018]
- [El-Serag 2012] El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012;142:1264-73.
- EMA. European Medicines Agency. Summary on compassionate use for Sofosbuvir Gilead. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/12/WC500156825.pdf
- EMA. European Medicines Agency. Summary on compassionate use for Ledipasvir/Sofosbuvir http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/04/WC500164418.pdf
- EMA. European Medicines Agency. Summary on compassionate use for Daclatasvir, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/02/WC500160499.pdf
- EMA. European Medicines Agency. Committee for medicinal product for human use (CHMP) Guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to article 83 of regulation (EC) No 726/2004 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004075.pdf
- ECDC European Center for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C in the EU neighborhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm: ECDC; 2010. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/TER_100914_Hep_B_C%20EU_neighbourhood.pdf (ultimo accesso 13/05/2013)
- [Fattovich 2004] Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35-50.
- [Fried 2002] Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
- [Hadziyannis 2004] Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
- [Kwon 2011] Kwon H, Lok AS. Does antiviral therapy prevent hepatocellular carcinoma? *Antivir Ther* 2011;16: 787-95.
- [Majori 2008] Majori S, Baldo V, Tommasi I et al. Hepatitis A, B, and C infection in a community of sub-Saharan immigrants living in Verona (Italy). *J Travel Med* 2008;15:323-7.
- [Manns 2001] Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
- [Mazzeo 2003] Mazzeo C, Azzaroli F, Giovanelli S et al. Ten year incidence of HCV infection in northern Italy and frequency of spontaneous viral clearance. *Gut* 2003;52(7):1030-4.
- [Myers RP 2015] AMeyers RP et al. An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29(1):19-34.

