

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

Nuovi 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 settembre 2016

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)
Massimo Arlotti (Azienda USL Romagna)
Giorgio Ballardini (Azienda USL Romagna)
Paolo Bassi (Azienda USL Romagna)
Veronica Bernabucci (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena)
Sergio Boccia (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara)
Claudio Cancellieri (Azienda USL Romagna)
Giorgio Cioni (Azienda USL di Modena)
Carlo Ferrari (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma)
Fabio Fornari (Azienda USL di Piacenza)
Francesco G. Foschi (Azienda USL Romagna)
Marco Massari (Azienda Ospedaliera di Reggio-Emilia)
Maria Cristina Morelli (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)
Salvatore Ricca Rosellini (Azienda USL Romagna)
Daria Sacchini (Azienda USL di Piacenza)
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 Giroladini (Area Farmaco, Servizio Assistenza Territoriale RER)
Elisabetta Pasi (Area Farmaco, Servizio Assistenza Territoriale RER)



© Regione Emilia-Romagna 2016
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. *Nuovi 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 Settembre 2016

Aggiornamento previsto: Dicembre 2016

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">- Nuovi farmaci antivirali diretti disponibili in Europa per il trattamento dell'epatite cronica C- I "nuovi" DAA disponibili in Italia ad oggi- I costi dei DAA- I criteri di utilizzo dei DAA	Pag. 4-9
Le decisioni operative <ul style="list-style-type: none">- Scopo del documento- Le indicazioni del gruppo di lavoro- Le indicazioni per i ritrattamenti	Pag. 10-14
Nuovi antivirali per la cura dell'epatite C ed uso compassionevole	Pag. 15
Allegati <ul style="list-style-type: none">- Allegato 1 Censimento dei pazienti con epatite C cronica -Dicembre 2014- Allegato 2 Censimento dei pazienti con epatite C cronica Criterio 1-Settembre 2015- Allegato 3 Modulistica per il ritrattamento con nuovi DAA	Pag. 16-18
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 subsahariana (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. Tuttavia è prevedibile che l'attenzione mediatica suscitata dall'arrivo dei nuovi farmaci aumenterà il bacino di potenziali candidati al trattamento.

Non esistono studi epidemiologici eseguiti sull'intero territorio nazionale che stimano i soggetti candidati al trattamento; alcune analisi eseguite a partire dai consumi di ribavirina stimano in un massimo di 600.000 i soggetti da trattare.

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: consumo 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 4%, a seconda della gravità della malattia e della etnicità (El-Serag 2012, Fattovich 2004). 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).

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

Negli ultimi 3 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. Sono da utilizzare in 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 aggiungono a quelli dell'interferone e della ribavirina ne ha limitato l'utilizzo clinico.

Da gennaio 2014 sono stati commercializzati in Europa una lunga serie di nuovi 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 precostituita di **sofosbuvir + ledipasvir** (inibitore della proteina NS 5A (Gilead Sciences)).
- l'associazione precostituita di **paritaprevir/ritonavir/ombitasvir** da associare quando necessario a **dasabuvir** (AbbVie). Paritaprevir condivide il meccanismo d'azione con simeprevir ed è busterato con ritonavir; ombitasvir appartiene alla stessa classe di daclatasvir e ledipasvir. Dasabuvir è un inibitore non nucleosidico della RNA polimerasi NS 5B.

La **Figura 1** schematizza la classificazione dei DAA in commercio in Italia 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 compromes-

si 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).

Anche per i DAA, durante il trattamento, esiste la 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.

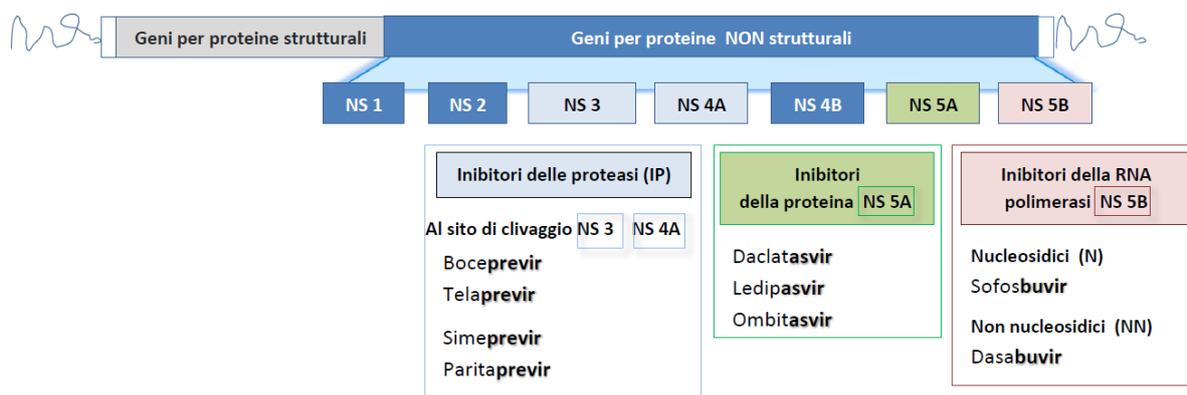
L'isolamento delle varianti resistenti e la caratterizzazione delle mutazioni possono rappresentare un elemento conoscitivo utile anche se ad oggi sono scarse le conoscenze delle ricadute cliniche dei risultati ottenuti in vitro.

I "nuovi" DAA disponibili in Italia ad oggi

In Italia **sofosbuvir (Sovaldi®)**, il primo DAA commercializzato (GU n. 283 del 5 dicembre 2014), è disponibile per l'acquisto dal 7 gennaio 2015 col nome di sovaldi®. La spesa per questo farmaco incide sul fondo dei medicinali innovativi istituito dalla Legge n. 190/2014

La negoziazione tra Gilead Sciences e AIFA è durata quasi un anno durante il quale la stessa ditta, dal giugno 2014, ha reso disponibile il farmaco per uso compassionevole per 1200 pazienti secondo i criteri suggeriti da EMA (nota AIFA dell'11 giugno 2014 e del 25 settembre 2014).

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 attualmente in commercio in Italia [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".



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 di marzo 2015.

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.

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.

A partire dal 15 maggio 2015 sono inoltre disponibili in commercio:

- **daclatasvir (Daklinza®)** (BMS) (GU n. 101 del 4 maggio 2015)
- **sofosbuvir + ledipasvir (Harvoni®)** (Gilead Sciences) (GU n. 109 del 13 maggio 2015);

A partire dal 29 maggio 2015 anche:

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

Tutti questi farmaci sono collocati in classe di rimborsabilità A PHT, a tutti è stato riconosciuto il requisito dell'innovatività terapeutica, tutti tranne simeprevir (Olysio®) incidono sul fondo dei farmaci innovativi istituito dalla Legge n. 190/2014.

Per tutti è previsto un meccanismo di pay back per il rimborso della spesa sostenuta dalle Aziende sanitarie per le confezioni necessarie al completamento dei trattamenti oltre la dodicesima settimana (flat rate).

La prescrizione a carico del SSN è limitata ai centri individuati dalle Regioni e avviene tramite la compilazione di un piano terapeutico web-based 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 (al 1 ottobre 2016)

Sofosbuvir

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

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

Nella determina AIFA si fa riferimento ad uno sconto obbligatorio per le strutture pubbliche sul prezzo ex factory e ad una durata dell'accordo negoziale di 18 mesi senza presentarne i particolari.

La ditta Gilead, in una lettera indirizzata alle direzioni di tutte le farmacie ospedaliere, ha comunicato che:

- il costo per le strutture pubbliche di una terapia completa con sofosbuvir (Sovaldi®) è di 37.000 euro (IVA esclusa)
- Il costo per trattamento è lo stesso a prescindere dalla durata (flat rate) che può essere di 12, 24 o 48 settimane (o fino al trapianto).

La negoziazione con AIFA è stata eseguita utilizzando la modalità prezzo/volume che prevede un numero finito di trattamenti ad un prezzo che diminuisce man mano che aumentano i volumi di farmaco utilizzato. I termini della negoziazione non sono però noti in quanto secretati.

Il 27 giugno 2016 è stato raggiunto, a livello nazionale, il quarto scaglione di sconto della negoziazione prezzo/volume (P/V) e pubblicata in GU la determina di ripartizione regionale del pay-back a carico della Gilead (GU 177 del 30 luglio 2016).

Al raggiungimento del **1° scaglione di sconto** Gilead ha restituito direttamente alla Regione Emilia Romagna 5.998.008 euro mediante accredito bancario (GU 169 del 23 luglio 2015)

Al raggiungimento del **2° scaglione di sconto** Gilead ha restituito, questa volta direttamente alle Aziende sanitarie e mediante nota di credito, la cifra di 12.992.610 euro (+ IVA 10%) (GU 264 del 12 novembre 2015)

Al raggiungimento del **3° scaglione di sconto** Gilead ha restituito alle Aziende sanitarie della Regione Emilia Romagna, mediante nota di credito, 10.470.452 euro (+ IVA 10%) (GU 72 del 26 marzo 2016).

Al raggiungimento del **4° scaglione di sconto nazionale** Gilead ha restituito alle Aziende sanitarie della Regione Emilia Romagna, mediante nota di credito, 17.237.435 euro (+ IVA 10%)

Si stima che al 19 settembre 2016 nella nostra Regione sia stato completato il 4° scaglione e si stia entrando nel 5° e ultimo scaglione di sconto.

È sempre utile ricordare che mentre il passaggio da uno scaglione all'altro è determinato dal numero di pazienti che sono stati avviati al trattamento a livello nazionale, il payback sul prezzo/volume viene calcolato sulla base delle confezioni acquisite per questi trattamenti. Lo sconto applicato è quello attribuito allo scaglione in cui ogni trattamento è stato iniziato.

Simeprevir

Sulla base del prezzo a confezione riportato sulla determina AIFA, 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).

Tenendo conto dell'ultimo sconto concordato con AIFA e comunicato dalla ditta Janssen-Cilag alle strutture pubbliche, il costo effettivo di una terapia completa con simeprevir (Olysio®) è ora:

- 10.000 euro (IVA esclusa)

Nella nostra Regione è possibile eseguire il test per la ricerca della mutazione Q80K di NS3 rivolgendosi all'UO di Microbiologia dell'AOU di Bologna.

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 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).

Sofosbuvir + ledipasvir

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

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

Nella determina AIFA si fa riferimento ad uno sconto obbligatorio per le strutture pubbliche sul

prezzo ex factory e ad una durata dell'accordo negoziale di 18 mesi decorrenti dalla prima commercializzazione di Sovaldi® (19/12/2014) senza presentarne i particolari. Per questa specialità è previsto lo stesso modello di accordo negoziale e lo stesso fondo già concordato per Sovaldi® (sofosbuvir).

La ditta Gilead ha comunicato che il costo iniziale effettivo per le strutture pubbliche di una terapia completa con sofosbuvir + ledipasvir (Harvoni®) è rispettivamente di:

- 40.700 euro (IVA esclusa) per 12 settimane,
- 27.133 euro (IVA esclusa) per 8 settimane.

Per quanto riguarda la negoziazione prezzo/volume, sofosbuvir + ledipasvir concorre al raggiungimento degli scaglioni di sconto definiti nella contrattazione di sofosbuvir.

Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir e dasabuvir

Sulla base del prezzo a confezione riportato sulla determina AIFA, il costo per 12 settimane di trattamento con l'associazione Viekirax® + Exviera® (genotipo 1) è di:

- 42.000 euro (calcolato dal prezzo ex factory)
- 69.317 euro (calcolato da prezzo al pubblico)

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

- 38.640 euro (calcolato dal prezzo ex factory)
- 63.771 euro (calcolato da prezzo al pubblico)

Nella determina AIFA si fa riferimento ad uno sconto obbligatorio per le strutture pubbliche sul prezzo ex factory e alla durata dell'accordo negoziale (prezzo/volume) di 24 mesi senza presentarne i particolari.

A partire dal 29 febbraio 2016 il costo effettivo per le strutture pubbliche di un trattamento di 12 settimane è stato, rispettivamente, di:

- 18.967 euro (IVA esclusa) con la associazione Viekirax® + Exviera® (genotipo 1)
- 17.449 euro (IVA esclusa) con il solo Viekirax® (genotipo 4).

Tale costo ha tenuto conto degli sconti concordati con AIFA durante la negoziazione della rimborsabilità SSN e dell'ulteriore sconto applicato a partire dal 29 febbraio 2016 su decisione della AbbVie che prevedeva la cessione gratuita di una confezione ogni 6 confezioni acquistate.

Ciò in realtà ha determinato per i trattamenti della durata di 24 settimane uno sconto del 33% e per quelli della durata di 12 settimane del 16,7%. Tale ulteriore sconto è stato applicato fino al superamento del 1° scaglione prezzo/volume.

Il 28 luglio 2016 è stato completato a livello nazionale il primo scaglione di 10.000 pazienti trattati.

Da tale data AbbVie, secondo l'accordo negoziale

con AIFA, rende disponibili 2.000 cicli di trattamento che verranno integralmente rimborsati con note di credito alle Aziende sanitarie; ciò però avverrà solo in seguito al loro completamento su base nazionale e alla pubblicazione in GU della Determina di AIFA che notificherà per ogni Regione la quota di rimborso. Quindi per i trattamenti completamente rimborsati le aziende dovranno anticipare il costo del farmaco corrispondente a quello attuale (ovvero quello del secondo scaglione del contratto con AIFA). Poiché il numero di trattamenti rimborsati al 100% spettanti a ciascuna Regione è proporzionale agli arruolamenti effettuati dai suoi Centri prescrittori nel 1° scaglione, si stima che alla nostra Regione spetteranno circa 200 trattamenti.

Per il 2° scaglione, il prezzo di cessione alle Strutture pubbliche del SSN per 12 settimane di trattamento con l'associazione Viekirax® + Exviera® (genotipo 1) è di:

- 11.666,70 (IVA esclusa)

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

- 10.733,36 (IVA esclusa)

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.

I criteri di eleggibilità definiti da AIFA sono i seguenti:

Criterio 1: Pazienti con cirrosi in classe di Child A o B e/o con HCC con risposta completa a terapie resettive chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapianto epatico nei quali la malattia epatica sia determinante per la prognosi.

Criterio 2: tale criterio è stato fino al 25 giugno 2015 il seguente: recidiva di epatite dopo trapianto di fegato con fibrosi METAVIR ≥ 2 (o corrispondente ISHAK) o fibrosante colestatica.

Attualmente è stato così modificato:

epatite ricorrente HCV-RNA positiva del fegato trapiantato in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione.

Nel post-trapianto di fegato si estende così l'eleggibilità al trattamento ai pazienti con stadiazione della fibrosi F0 e F1 (secondo METAVIR). *“Tale modifica è collegata all’impatto favorevole dell’eradicazione del virus HCV anche in condizioni di malattia epatica non particolarmente avanzata, alla disponibilità di nuovi farmaci e dati di evidenza scientifica, ed infine alla modifica progressiva della popolazione con recidiva di epatite C post-trapianto”.* (comunicato AIFA del 25 giugno 2015)

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

Criterio 4: Epatite cronica con fibrosi METAVIR = 3 (o corrispondente ISHAK). Fa eccezione il sofosbuvir in cui il criterio prevede un grado di fibrosi METAVIR ≥ 3

Criterio 5: In lista per trapianto di fegato con cirrosi MELD <25 e/o con HCC all'interno dei criteri di Milano con la possibilità di una attesa in lista di almeno 2 mesi.

Criterio 6: Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo con fibrosi METAVIR ≥ 2 (o corrispondente ISHAK).

Solo per il **simeprevir** è previsto un ulteriore criterio:

Criterio 7: Epatite cronica con fibrosi METAVIR F0 -F2 (o corrispondente ISHAK).

Altre Modifiche relative ai Registri AIFA per i medicinali per il trattamento dell'epatite C cronica

Dal 25/06/2015

- **Risposta virologica prima del completamento dello schema terapeutico scelto**

È stata aggiunta tra le cause di Fine Trattamento una opzione specifica per i trattamenti che abbiano dimostrato una risposta virologica prima della fine regolare dello schema prescelto all'inizio terapia.

- **Inserimento dell'informazione dell'avvio trattamento prima dell'inizio del monitoraggio AIFA**

È stata aggiunta nella scheda di eleggibilità e dati clinici il campo 'Paziente già in trattamento', per consentire la raccolta esatta dei dati ai fini dei controlli di appropriatezza e follow up per i singoli medicinali. Per il Registro Olysio tale modifica è in fase di test e verrà rilasciata nelle prossime settimane.

Dal 31/07/2015

Registro DAKLINZA

- Ampliamento degli schemi terapeutici per pazienti con HCV genotipo 4
Sono stati integrati alcuni schemi terapeutici selezionabili per i pazienti con criterio 2 o 3 o 4 e genotipo 4.

Registro OLYSIO

- Prolungamento dello schema terapeutico SimSof fino a 24 settimane
Per i pazienti cirrotici o non tolleranti alla ribavirina è stata inserita la possibilità, secondo il giudizio clinico, di prolungare il trattamento di simeprevir in associazione a sofosbuvir fino a 24 settimane.
- Inserimento dell'informazione dell'avvio trattamento prima dell'inizio del monitoraggio AIFA.
Come per gli altri Registri, è stata aggiunta nella scheda di Eleggibilità e dati clinici (EDC) il campo 'Paziente già in trattamento', per consentire la raccolta esatta dei dati ai fini dei controlli di appropriatezza prescrittiva e follow up dei trattamenti.

Dal 23/12/2015

Registro DAKLINZA

Per il pazienti con genotipo 3 modifica della durata degli schemi terapeutici (DCV+SOF± RBV): criterio 1 solo 24 settimane, criterio 4 solo 12 settimane, criteri 2-3-5-6 sono consentiti sia i trattamenti di 12 che di 24 settimane.

Per i pazienti con genotipo 2 è consentita l'associazione DAC+SOF soltanto nel caso di concomitanza di anemia basale o di intolleranza/effetti collaterali secondari a ribavirina nel corso di precedenti trattamenti.

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 via via messi in commercio, le reali necessità dei pazienti della Regione Emilia Romagna, sia in termini numerici, sia in termini di caratteristiche cliniche al fine di poter fare una programmazione dei trattamenti necessari, definirne il relativo impegno economico e la conseguente sostenibilità anche in considerazione delle sole parziali conoscenze dei criteri di negoziazione in particolare per sofosbuvir e sofosbuvir + ledipasvir.

Per raccogliere le informazioni necessarie nel dicembre 2014 è stato eseguito un primo censimento che ha consentito di conoscere per ogni criterio AIFA e per ogni genotipo il numero dei pazienti candidati al trattamento seguiti dai centri (Allegato 1). Tra ottobre e dicembre 2015, tale censimento è stato aggiornato per il solo criterio AIFA 1 (pazienti cirrotici) al fine di includere i nuovi casi osservati nel 2015 (Allegato 2).

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 2015 [EASL 2015] 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 e 2).

Nel presente aggiornamento del documento, ed in particolare della Tab. 1, per la definizione del rapporto costo/opportunità non è stata utilizzata la simbolistica precedentemente adottata.

Nella tab. 2 è riportata una stima del costo attuale dei trattamenti con DAA di durata \geq a 12 settimane, considerando tutti gli sconti noti o presunti al 1 giugno 2016.

Tabella 1. Schemi terapeutici considerati dal gruppo di lavoro con i farmaci in commercio in Italia al 01/10/2016. La tabella attuale prevede esclusivamente strategie terapeutiche raccomandate dalle LG EASL e consentite dal registro AIFA.

	genotipo 1	genotipo 4 [♦]	genotipo 2	genotipo 3
Pz. cirrotici (Child A/B) criteri 1 e 5	PTVr/OBV+DSV \pm RBV	PTVr/OBV + RBV		SOF + DCV [▲] \pm RBV
Pz. Intolleranti o con controindicazioni a PINF	SOF+LDP \pm RBV	SOF+LDP \pm RBV		SOF + RBV
Pz. non responder ad un 1° tratt. con PINF	SOF+SIM \pm RBV	SOF + DCV \pm RBV		
	SOF+DCV [▲] \pm RBV	SOF+SIM \pm RBV	SOF + RBV SOF + DCV [#]	
Pz. non cirrotici criterio 2, 3, 4 e 6	SIM+RBV + PIFN [◆] PTVr/OBV+DSV \pm RBV SOF+RBV \pm PIFN [*] SOF+LDP SOF+SIM \pm RBV SOF+DCV [▲] + RBV	PTVr/OBV + RBV SOF+LDP SOF + RBV \pm PIFN [*] SIM+RBV + PIFN [◆] SOF + DCV \pm RBV SOF+SIM \pm RBV		SOF + RBV \pm PIFN [*] SOF + DCV [▲]

[♦] le prove di efficacia disponibili nei pz. con cirrosi sono scarse o assenti pur in presenza di un razionale clinico; per le associazioni SOF + DCV + RBV e SOF+SIM + RBV; per SOF+LDP + RBV sono unicamente presenti gli esiti di un'analisi ad interim di uno studio di fase IIa su 21 pz. per il 40% cirrotici (NIAID Synergy) e per PTVr/OBV + RBV è in corso uno studio di fase III esclusivamente su pz. cirrotici (AGATE 1).

^{*} nel criterio 6 l'interferone è controindicato, nel criterio 2 il gruppo di lavoro non ne consiglia l'uso.

[▲] l'uso del DCV a 90 mg/die nei paz. coinfezti raddoppia il costo del trattamento.

[◆] solo criteri 3 e 4 in assenza della mutazione Q80K.

[#] solo in pazienti con anemia basale o con intolleranza/effetti collaterali secondari a RBV nel corso di precedenti trattamenti

Il gruppo di lavoro ritiene che il criterio 4 non comprenda i pazienti con diagnosi clinica di cirrosi.

In grigio i trattamenti con prove di efficacia non considerate sovrapponibili rispetto agli altri trattamenti presenti.

PINF: PEGinterferon, **RBV:** ribavirina, **SOF:** sofosbuvir, **SIM:** simeprevir; **PTVr/OBV:** paritaprevir/ritonavir/ombitasvir; **DSV:** dasabuvir, **DCV:** daclatasvir.

Tabella 2. stima del costo (comprensivo di IVA) dei trattamenti con DAA di durata ≥ 12 settimane, considerando gli sconti noti e non noti al **01 ottobre 2016**.

La **2° colonna** della tabella riporta il costo calcolato sulla base del prezzo ex factory pubblicato in Gazzetta Ufficiale al netto degli sconti obbligatori per la cessione alle strutture pubbliche.

La **3° colonna** riporta gli sconti noti o, per i farmaci Gilead, stimati, applicati in ottemperanza agli accordi negoziali.

La **4° colonna** riporta il costo finale stimato, al netto di tutti gli sconti applicati e dei rimborsi del *flat price*.

I costi riportati non comprendono quelli relativi a PEG-interferon e ribavirina, per gli

schemi terapeutici che comprendono questi farmaci. In particolare:

- per **Interferone** il costo di 12 settimane di terapia con PEG-interferon, calcolato sul prezzo di acquisizione in seguito ad aggiudicazione della gara farmaci Intercent-ER è 2.100-2.200 € circa a seconda del fatto che venga utilizzato il PEG-interferon alfa 2b o alfa 2a.
- 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 €.

[§] Per i farmaci AbbVie il superamento del 1° scaglione (10.000 pazienti) a livello nazionale è avvenuto alla fine di luglio 2016. L'accordo P/V prevede che i successivi 2000 trattamenti (su base nazionale), pagati al prezzo del 2° scaglione, vengano rimborsati al 100% attraverso note di credito alle Aziende sanitarie una volta completato l'arruolamento dei 2.000 pazienti. Si stima che alla nostra Regione spetteranno circa 200 trattamenti completamente rimborsati.

* Sofosbuvir e sofosbuvir+ledipasvir, sono attualmente nella 5° scaglione di sconto (6° fascia) e non è certo se tale scaglione verrà completato entro il raggiungimento del nuovo accordo negoziale con AIFA. A livello Regionale si stima che al 19 settembre 2016 sia stato completato il 4° scaglione e si stia entrando nel 5°.

[#] Per daclatasvir il costo di un trattamento di 12 settimane è, a decorrere dal 1 ottobre 2016, di 9.900 € IVA inclusa (19.800 € in caso di utilizzo del dosaggio di 90 mg/die), per effetto della applicazione dell'ulteriore sconto negoziato con AIFA pari al 7,27%. Complessivamente dal 1° giugno 2016 il prezzo del farmaco si riduce del 30,77%.

Trattamento	Costo (+ IVA) di un trattamento con DAA (12 sett.) €	Sconto P/V calcolato sulla fascia in vigore al 01.10.2016 in RER	Costo finale (+ IVA) di un trattamento con DAA (12 settimane) al 01.10.2016 in RER €
SOF + (RBV+PIFN)	40.700	non noto, $> 85\%^*$	< 6.105
SOF + (RBV)	40.700	non noto, $> 85\%^*$	< 6.105
SOF+LDP \pm (RBV)	44.770	non noto, $> 85\%^*$	< 6.715
SOF+DCV \pm (RBV)	55.000/69.300 [se 90mg/die]	---	$< 16.005^{\#}$ $< 25.905^{\#}$ [se 90mg/die]
PTVr/OBV+DSV \pm (RBV)	29.700	56,8%	~ 200 tratt. rimborsati al 100% tratt. successivi: 12.833 [§]
PTVr/OBV + (RBV)	27.324	56,8%	terminati i rimborsi al 100% tratt. successivi: 11.807 [§]
SOF+SIM \pm (RBV)	51.700	---	< 17.105
SIM + (RBV+PIFN)	11.000	---	11.000

Impatto dei differenti accordi negoziali sulle procedure di acquisizione dei DAA, sui costi e sulla pianificazione della spesa.

I dettagli della negoziazione P/V di Gilead con AIFA sono, per accordo tra le parti, secretati. Ciò comporta che al momento della stipula del contratto di fornitura, le Aziende sanitarie non conoscono il prezzo definitivo di acquisizione dei farmaci, che vengono pagati inizialmente a prezzo intero; ciò comporta difficoltà nella programmazione della spesa.

A fronte di un importante esborso iniziale, infatti, la scontistica che verrà applicata successivamente, sotto forma di payback, dipende:

- dallo scaglione di sconto raggiunto a livello nazionale;
- dallo scaglione di sconto raggiunto a livello regionale e dal numero di pazienti trattati in quello scaglione
- dai tempi con cui AIFA comunica alla Ditta il numero di trattamenti intrapresi.

Per i commenti vedi tab. 2.

Per quanto riguarda AbbVie gli accordi negoziali P/V non sono secretati e la Ditta li ha comunicati in modo trasparente alle Aziende sanitarie al momento della stipula del contratto di fornitura dei farmaci.

Per i farmaci AbbVie il prezzo iniziale di commercializza-

zione in Italia era più basso rispetto a quello dei farmaci Gilead.

Lo sconto P/V così come gli ulteriori sconti decisi dalla ditta successivamente alla negoziazione, vengono applicati direttamente in fattura all'atto dell'acquisto (vedi tab. 2). Di conseguenza l'impegno economico iniziale per le Aziende Sanitarie è inferiore e sono minori le difficoltà a programmare la spesa a livello locale.

Anche per i farmaci AbbVie l'accesso allo sconto previsto per i 2 scaglioni è subordinato al completamento a livello nazionale del 1° scaglione e ai tempi con cui AIFA comunica alla Ditta il numero di trattamenti intrapresi.

Con il superamento del 1° scaglione (costituito da 10.000 pazienti) sono garantiti a livello nazionale 2.000 trattamenti rimborsati al 100%, attribuiti alle Regioni in proporzione ai consumi.

Una volta esauriti i trattamenti totalmente rimborsati lo sconto P/V sarà pari al 56,8%.

Per tutti i nuovi DAA attualmente in commercio è previsto, per i trattamenti che superano le 12 settimane di durata, il rimborso totale delle confezioni necessarie a coprire le settimane oltre la 12° (flat price o capping). Per tutte le Ditte, sono state concordate con AIFA procedure amministrative analoghe per la richiesta di rimborso.

Decisioni cliniche e organizzative

Il GdL, sulla base delle considerazioni sopra esposte, delle caratteristiche e della numerosità della casistica da trattare rilevate con i censimenti effettuati (*Allegati 1 e 2*) ha concordato le seguenti decisioni cliniche:

1. di privilegiare, fra gli schemi terapeutici attualmente disponibili, quello/i che, a parità di efficacia, sicurezza e tollerabilità, presentano il **miglior rapporto costo/opportunità**;
2. in presenza di alternative terapeutiche di usare preferenzialmente trattamenti che non comprendono inibitori delle proteasi NS3 - 4A nei pazienti con mancata risposta o resistenza a boceprevir, telaprevir o simeprevir.
3. di effettuare a breve un nuovo censimento dei pazienti ancora da trattare secondo i criteri AIFA da 1 a 6 e dei pazienti F0-F2 in carico presso ciascun centro ai fini di favorirne la programmazione futura.
4. di valutare durante gli incontri mensili eventuali richieste per singoli pazienti con fibrosi F0-F2 rispetto all'indicazione ad iniziare il trattamento, nel rispetto dei criteri di rimborsabilità definiti da AIFA (criterio 7 del Registro del simeprevir). La decisione finale di trattare immediatamente oppure attendere, dovrà comunque essere presa dal prescrittore tenendo conto della stabilità del quadro clinico e della prossima commercializzazione di nuovi antivirali diretti con un miglior profilo di efficacia/sicurezza.
5. di gestire centralmente i ritrattamenti ed i test di resistenza al fine di individuare caso per caso la strategia diagnostica e terapeutica più appropriata non essendo attualmente disponibili solide prove in particolare sul significato delle mutazioni virali.

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 3*),
- 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 organizzare, a livello provinciale riunioni periodiche per condividere con tutti i professionisti dei centri prescrittori l'andamento della prescrizione e le decisioni prese;
- 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:
segreteriaicrf@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*

Nuovi antivirali per la cura dell'epatite C ed uso compassionevole

I criteri generali per l'uso compassionevole sono espressi in un documento EMA che prevede il ricorso ad un farmaco non autorizzato/non in commercio:

- quando si deve trattare una malattia cronica o gravemente invalidante o a rischio di vita per la quale non esiste alcun farmaco autorizzato;
- non è possibile inserire il paziente in uno studio clinico;

nel rispetto della normativa vigente nel singolo paese.

L'accesso a medicinali (fuori indicazione) al di fuori di un contesto sperimentale in Italia è stato regolamentato nel corso del tempo attraverso alcune leggi/decreti: Legge 648/1996, Legge n. 94/1998, D.M. dell'11/02/1997, D.M. 08/05/2003).

Nello specifico, l'uso compassionevole (definito dopo il DM 8 maggio 2003, uso terapeutico) di medicinali al di fuori della sperimentazione clinica quando non esista valida alternativa terapeutica per il trattamento di patologie gravi, o di malattie rare o di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita è normato dal D.M. 8 maggio 2003 che prevede si realizzino tutte le seguenti condizioni:

- il medicinale deve essere già oggetto, nella medesima specifica indicazione terapeutica di studi clinici sperimentali, in corso o conclusi;
- gli studi debbono essere di fase III o, in particolari condizioni di malattia che pongano il paziente in pericolo di vita, di fase II già conclusi.

Il DM 8 maggio 2003 risponde alla necessità di regolamentare gli studi nazionali ed internazionali definiti "expanded access" ovvero protocolli di "accesso allargato" per i seguenti casi:

- per singolo caso (uso nominale)
- per gruppi di pazienti (programma)
- per gruppi di pazienti che hanno partecipato a una sperimentazione clinica che ha dimostrato un

profilo di efficacia e tollerabilità tale da configurare la necessità, per coloro che hanno partecipato al trial, di fruire con la massima tempestività dei suoi risultati.

Per accedere all'uso compassionevole è necessario che il clinico proponente invii una richiesta all'Azienda produttrice del farmaco, la quale valuta se le caratteristiche del paziente sono congrue con l'utilizzo richiesto e con le politiche di uso compassionevole da lei definite e in caso positivo fornisce un assenso alla richiesta. Una volta ottenuta dall'Azienda la disponibilità a fornire gratuitamente il farmaco, il protocollo di cura proposto deve essere approvato dal Comitato Etico di competenza; solo dopo tale approvazione il farmaco potrà essere fornito dall'Azienda.

Il rationale dell'uso compassionevole dei nuovi antivirali per l'epatite C si fonda sulla necessità di trattare tempestivamente i pazienti in condizioni cliniche gravi, la cui prognosi potrebbe essere sfavorevole nell'arco di un anno (criterio definito da EMA) per i quali non esiste alcun trattamento disponibile considerato efficace in assenza della opportunità di accedere ad uno studio clinico.

È quindi evidente che per garantire un tempestivo accesso gratuito ai farmaci nel rispetto della normativa vigente i Comitati Etici devono essere adeguatamente informati riguardo alle problematiche relative ai nuovi antivirali per l'epatite C, in modo da favorire comportamenti omogenei sul territorio regionale e rapidità nella formalizzazione delle decisioni.

I programmi per l'uso compassionevole e gli utilizzi per il singolo caso cessano alla messa in commercio del farmaco nel nostro paese.

Allegato 1. Censimento dei pazienti con epatite C cronica seguiti dai Centri della Regione E-R (inclusi i pazienti coinfecti HCV – HIV– HBV) che al dicembre 2014, secondo i criteri AIFA, sono candidati ad iniziare un trattamento a carico del SSN con un DAA utilizzato negli schemi terapeutici ad oggi possi-

Scenari clinici/criteri per cui è previsto il prossimo uso a carico del SSN del sofosbuvir	Genotipo 1 (generico)		Genotipo 1a		Genotipo 1b		Genotipo 2		Genotipo 3		Genotipo 4		Genotipo 5		Genotipo 6		TOTALE
	n.	Residenti in RER	n.	Residenti in RER	n.	Residenti in RER	n.	Residenti in RER	n.	Residenti in RER	n.	Residenti in RER	n.	Residenti in RER	n.	Residenti in RER	
Paz. con cirrosi in classe Child A o B e/o con HCC con risposta completa a terapie resettive chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapianto epatico nei quali la malattia epatica sia determinante per la prognosi	137	179	307	98	153	80	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	Residenti in RER 817
	---	50	137	30	31	20	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	Non residenti 268
Recidiva di epatite dopo trapianto di fegato con fibrosi METAVIR ≥ 2 (o corrispondente Ishack) o fibrosante colestatica	---	15	33	2	10	6	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	Residenti in RER 66
	---	9	32	4	1	1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	Non residenti 47
Epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV correlate (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B)	10	28	77	27	22	7	1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	Residenti in RER 162 +
	---	5	19	9	2	2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	Non residenti 37
Epatite cronica con fibrosi METAVIR ≥3 (corrispondente Ishack)	48	180	297	85	149	70	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	Residenti in RER 781
	---	31	77	18	16	7	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	Non residenti 149
Pazienti 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	3	15	26	7	9	5	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	Residenti in RER 62 + 3 Gen 1 (generico)
	---	9	14	4	5	5	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	Non residenti + 3 senza genotipo
Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo con fibrosi METAVIR ≥2 (o corrispondente Ishack)	2	4	8	3	1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	Residenti in RER 16 + 2 Gen 1 (generico)
	---	3	2	1	1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	Non residenti 7
TOTALE	200	421	748	222	344	168	1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	Residenti in RER 1.904 +
	---	107	281	66	56	35	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	Non residenti 545

Allegato 2. Censimento al settembre 2015 dei pazienti appartenenti al criterio 1 dei Registri AIFA e in attesa di trattamento seguiti dai Centri della Regione E-R (inclusi pz. coinfecti HCV – HIV/HBV) che presentano il criterio 1 per l'uso a carico del SSN dei nuovi DAA

VERUCCHI/ANDREONE/SACCHINI/MASSARI/BALLARDINI/FERRARI/FOSCHI/CANCELLIERI/BOCCIA-LIBABORE/ARLOTTI/FUSAROLI/PEDRETTI/BORGHI/ABBATI/FORNACIARI/BOLONDI-LENZI/VILLA/RICCA-ROSSELLINI/LEVANTESI/MAZZELLA/MORELLI/FORNARI/BASSI/ROMAGNOLI/BOLONDI-CRESPI

a. Pazienti già censiti a dicembre 2014 e non ancora trattati:

Criterio 1:	Genotipo 1 (generico)		Genotipo 1a		Genotipo 1b		Genotipo 2		Genotipo 3		Genotipo 4		Genotipo 5		Genotipo 6		TOTALE
	Residenti in RER	Non residenti	Residenti in RER	Non residenti	Residenti in RER	Non residenti	Residenti in RER	Non residenti	Residenti in RER	Non residenti	Residenti in RER	Non residenti	Residenti in RER	Non residenti	Residenti in RER	Non residenti	
Paz. con cirrosi in classe Child A o B e/o con HCC con risposta completa a terapie resettive chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapianto epatico nei quali la malattia epatica sia determinante per la prognosi	67	0	68	0	139	0	64	0	84	0	41	0	0	0	0	0	463
	1	0	15	0	46	0	12	0	14	0	9	0	0	0	0	0	97

b. Nuovi pazienti afferiti ai Centri a partire da gennaio 2015 (non inclusi nel precedente censimento):

Criterio 1:	Genotipo 1 (generico)		Genotipo 1a		Genotipo 1b		Genotipo 2		Genotipo 3		Genotipo 4		Genotipo 5		Genotipo 6		TOTALE
	Residenti in RER	Non residenti	Residenti in RER	Non residenti	Residenti in RER	Non residenti	Residenti in RER	Non residenti	Residenti in RER	Non residenti	Residenti in RER	Non residenti	Residenti in RER	Non residenti	Residenti in RER	Non residenti	
Paz. con cirrosi in classe Child A o B e/o con HCC con risposta completa a terapie resettive chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapianto epatico nei quali la malattia epatica sia determinante per la prognosi	70	0	125	0	294	0	99	0	144	0	59	0	0	0	0	0	791
	5	0	23	0	74	0	16	0	21	0	12	0	0	0	0	0	151

Allegato 3. Modulistica per il ritrattamento con nuovi 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 i nuovi 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: _____			
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
Sì, allegare esito del test	

Commenti _____

Data _____

_____ firma del Medico prescrittore

La scheda regionale deve essere compilata dai Professionisti dei Centri individuati dalla RER per la prescrizione dei nuovi 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 2015. *Journal of Hepatology* DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.025> [accesso: 07 maggio 2015]
- [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_BC%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.

