

DOCUMENTO DI INDIRIZZO
per la definizione delle priorità d'uso sul breve termine

Sofosbuvir e altri antivirali diretti nell'epatite C cronica

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

Agosto 2014

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

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

Epatologi/Infettivologi

Andreone P. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)
Arlotti M. (Azienda USL di Rimini)
Ballardini G. (Azienda USL di Rimini)
Cioni G. (Azienda USL di Modena)
Ferrari C. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma)
Massari M. (Azienda Ospedaliera di Reggio-Emilia)
Verucchi G. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)
Villa E. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena)

Farmacisti

Pasi E. (Agenzia sanitaria e sociale regionale RER)

Metodologia e coordinamento

Nonino F. (Agenzia sanitaria e sociale regionale RER)
Magrini N. (Agenzia sanitaria e sociale regionale RER)
Marata A.M. (Agenzia sanitaria e sociale regionale RER)

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali – Regione Emilia Romagna

Trapanese M. (Servizio Politica del Farmaco)

.....

© Regione Emilia-Romagna 2014

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 Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico dell'Area Valutazione del Farmaco dell'Agenzia Sanitaria e Sociale in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco.

Impaginazione: Barbara Paltrinieri, Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale RER

Il presente documento va citato come:

Gruppo multidisciplinare sui farmaci per l'epatite C cronica. Sofosbuvir e altri antivirali diretti nella epatite C cronica. Documento di indirizzo per la definizione delle priorità d'uso sul breve termine. Direzione generale sanità e politiche sociali - Regione Emilia-Romagna. Agosto 2014

Aggiornamento previsto: gennaio 2015

(salvo diverse necessità che rendano necessario un aggiornamento in tempi più brevi)

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 priorità d'uso dei nuovi antivirali per il trattamento dell'epatite C (DAA - Direct Antiviral Agents) sul breve termine (entro dicembre 2014) ed analizzi le problematiche legate al loro attuale utilizzo nella pratica clinica compreso il ricorso all'uso compassionevole.

Il Gruppo di Lavoro elaborerà successivamente un documento più completo ed esaustivo relativamente alla strategia a lungo termine del trattamento della infezione da HCV.

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- Sofosbuvir: la situazione in Italia al 31 luglio 2014- Sofosbuvir e altri antivirali diretti: raccomandazioni per uso compassionevole al 31 luglio 2014	Pag 4-6
Scopo del documento <ul style="list-style-type: none">- I criteri di priorità terapeutica nel breve termine della Regione Emilia Romagna- Nuovi antivirali per la cura dell'epatite C: il ruolo dei Comitati etici	Pag 7-8
Riassunto delle priorità terapeutiche e schema di raccolta dati per il censimento dei candidati al trattamento	Pag 9
Bibliografia	Pag 10

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 gli inibitori delle proteasi boceprevir e telaprevir 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 cui efficacia si associava però ad effetti collaterali importanti che si aggiungevano a quelli dell'interferone e della ribavirina.

Dal 17 gennaio 2014 in Europa è stato autorizzato

alla commercializzazione sofosbuvir, un nuovo anti-virale inibitore delle polimerasi prodotto dalla ditta americana Gilead Sciences che in base ai risultati degli studi clinici attualmente disponibili sembra 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 e della condizione clinica, e sembra essere al tempo stesso più tollerabile e sicuro di tutte le altre terapie utilizzate finora grazie alla minore frequenza di eventi avversi, a una minore durata del trattamento (12-24 settimane) e alla possibilità in alcune situazioni di essere utilizzato nell'ambito di regimi terapeutici senza interferone. Sofosbuvir, infatti, si è dimostrato efficace sia in combinazione con interferone e ribavirina, sia (per alcune categorie di pazienti) in regimi "interferon-free" con altri nuovi inibitori delle proteasi: simeprevir, ledipasvir e daclatasvir, la cui disponibilità nel nostro Paese è prevedibile nel breve termine. La possibilità di utilizzare combinazioni di antivirali diretti senza l'aggiunta di interferone aumenta sensibilmente le probabilità di guarigione e riduce la tossicità della terapia, consentendo di trattare efficacemente e con rischi decisamente minori anche i pazienti maggiormente compromessi che non tollerano l'interferone e quelli che non possono assumerselo per la presenza di controindicazioni.

Un grosso problema legato all'utilizzo di sofosbuvir è il costo. Negli USA un ciclo di trattamento di 12 settimane costa 84.000 U.S.\$ (circa 61.000 Euro), mentre nel Regno Unito, Germania e Francia il costo varia da 41.900 a 56.000 Euro circa. Nei Paesi dove la prevalenza della malattia è maggiore (Egitto, India, Mozambico) è stato concordato un costo di 660 Euro che, se pur notevolmente inferiore, pone ugualmente gravi problemi di sostenibilità in relazione alle risorse economiche di queste nazioni.

Alla luce di queste problematiche, dopo la commercializzazione in Europa del sofosbuvir le Agenzie di numerosi paesi europei hanno prodotto documenti volti a individuare le priorità di trattamento in base al genotipo virale e alla gravità del quadro clinico. La Francia, ad esempio, nel settembre 2013 ha concesso per i pazienti più gravi (in attesa di trapianto di fegato o trapiantati con attesa di vita inferiore ad un anno) una autorizzazione temporanea di utilizzo a carico del Sistema Sanitario dando mandato alla Agenzia Sanitaria Francese (HAS 2014) di produrre un documento (pubblicato nel maggio 2014) comprendente dati epidemiologici, analisi delle prove di efficacia e raccomandazioni d'uso. Nel periodo aprile-giugno 2014, oltre alla Francia, anche Scozia, Ger-

mania e Regno Unito hanno definito priorità di trattamento sulla base del livello di gravità e l'OMS ha prodotto una linea guida.

Sofosbuvir. La situazione in Italia al 31 luglio 2014

Nel febbraio 2014 Gilead ha depositato il dossier del sofosbuvir presso la Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) al fine di negoziarne la commercializzazione nel nostro Paese. Il 10 marzo la Commissione Tecnico-Scientifica di AIFA (CTS) ha esaminato per la prima volta il dossier. Da allora si sono susseguiti numerosi incontri tra le commissioni di AIFA (Commissione Tecnico Scientifica e Commissione Prezzi e Rimborsi) e Gilead.

Agli inizi di giugno Gilead, non realizzandosi una intesa con AIFA, ha richiesto una sospensione ("stop clock") della negoziazione di 30 giorni, di cui AIFA ha dato notizia in una nota dell'11 giugno 2014. Al fine di garantire la disponibilità del farmaco nei casi più urgenti durante questo periodo, AIFA e Gilead hanno concordato un programma di erogazione gratuita secondo le modalità previste dal D.M. 08/05/2003 sull'uso terapeutico (definito generalmente "uso compassionevole"). [AIFA 2014a]

Il 9 luglio 2014 AIFA ha comunicato che Gilead non si è presentata ad un incontro negoziale programmato in previsione del termine dei 30 giorni di sospensione della trattativa, e ha richiesto una ulteriore sospensione fino al 29 settembre 2014. [AIFA 2014b]

Al momento in cui questo documento è stato scritto, le trattative sono ancora in corso, pertanto il prezzo di vendita del farmaco in Italia non è stato definito.

Se tuttavia il prezzo del farmaco per l'Italia dovesse allinearsi a quello già negoziato negli altri Paesi europei (*vedi paragrafo precedente*), l'impatto economico sul bilancio della farmaceutica della nostra Regione sarebbe notevolissimo, considerando che il numero di persone potenzialmente candidabili al trattamento è dell'ordine di diverse migliaia.

In questa situazione si configura quindi la stringente esigenza di produrre un documento che definisca gli usi prioritari del sofosbuvir nei pazienti con maggiore urgenza di cura, e che comprenda gli usi compassionevoli del farmaco concordati per il nostro Paese fra AIFA e Gilead.

Sofosbuvir e altri antivirali diretti: raccomandazioni per uso compassionevole al 31 luglio 2014

Stanti le notevoli opportunità terapeutiche rappresentate dai nuovi antivirali, nel 2013 EMA, su richiesta della Svezia e prima dell'inizio della commercializzazione del sofosbuvir in Europa, ha prodotto alcune raccomandazioni riguardanti programmi di uso compassionevole implementabili a livello di singoli Stati membri della Comunità Europea che prevedono l'uso di sofosbuvir, da solo o in combinazione con altri antivirali diretti. Va ricordato che l'uso compassionevole, precedendo l'autorizzazione all'immissione in commercio, prevede la fornitura gratuita del farmaco da parte dell'azienda produttrice, e che le raccomandazioni EMA in tal senso non sono vincolanti per l'azienda, che può decidere se e come concederlo.

Il 25 ottobre 2013 EMA raccomandava di concedere **sofosbuvir** per uso compassionevole ai pazienti in attesa di trapianto di fegato e ai trapiantati con reinfezione aggressiva ad alto rischio di scompenso epatico o di morte entro 12 mesi se non trattati. [EMA 2013a]

Il 22 novembre 2013 EMA raccomandava l'uso compassionevole combinato di **sofosbuvir e daclatasvir** in pazienti adulti con epatite C genotipo 1 con alto rischio di scompenso epatico o di decesso a 12 mesi se non trattati. Nel documento EMA si afferma che il farmaco si è dimostrato efficace anche in pazienti che non hanno risposto a un precedente trattamento con boceprevir o telaprevir. [EMA 2013b]

Con una nuova nota il 21 febbraio 2014 EMA raccomandava l'uso compassionevole combinato di **sofosbuvir e ledipasvir** nei pazienti adulti con epatite cronica C da virus di genotipo 1 e cirrosi ad alto rischio di scompenso epatico o di morte nell'arco di 12 mesi se non trattati. Nel documento EMA si afferma che il farmaco si è dimostrato efficace anche in pazienti che non hanno risposto a un precedente trattamento con boceprevir o telaprevir. [EMA 2014]

Tenuto conto delle problematiche connesse alla mancata reperibilità del medicinale nel nostro Paese a causa del protrarsi delle trattative negoziali, al fine di garantire un accesso alle cure per i pazienti più gravi, AIFA - in accordo con Gilead - ha emanato un comunicato (n. 367 dell'11 giugno 2014) che prevede una fornitura gratuita di **sofosbuvir** 400 mg compresse da parte di Gilead nei casi più urgenti, nello specifico a pazienti con:

- *recidiva severa di epatite dopo trapianto di fegato (epatite fibrosante colestatica o epatite cronica con grado di fibrosi >F2 METAVIR)*
- *cirrosi scompensata in lista per trapianto epatico (MELD < 25).*

Gilead fornirà il medicinale, in base a quanto previsto dalla Commissione Prezzi e Rimborsi (CPR) di AIFA, secondo le modalità previste dal D.M. 08/05/2003, previa valutazione della appropriatezza delle richieste pervenute.

A tal proposito Gilead ha attivato un indirizzo di posta elettronica (epatitec@gilead.com) cui solo i medici potranno inoltrare le richieste per i pazienti che rientrano nei criteri indicati. Ove la gravità del quadro clinico del paziente lo richieda, è possibile attribuire alle procedure il carattere d'urgenza, così come previsto dallo stesso D.M. 08/05/2003 [AIFA 2014a]. La quantità di trattamenti completi che Gilead si è impegnata a fornire è di 1.200.

Scopo del documento

Scopo di questo documento è individuare le **priorità di trattamento**, condivise con i clinici prescrittori della Regione Emilia Romagna, **che:**

- **pongano in primo piano la salute dei pazienti più bisognosi di cure indipendentemente dal futuro esito della negoziazione sul prezzo del farmaco, e che**
- **consentano di soddisfare i bisogni di cura dei pazienti che necessitano di un trattamento nei prossimi 4 mesi (fino a dicembre 2014) da applicare appena sarà disponibile il sofosbuvir**
- **considerino, in attesa di ciò, la possibilità di accedere alle terapie con i nuovi DAA attraverso il ricorso all'uso compassionevole.**

La necessità di condividere criteri prioritari di trattamento è dettata non solo da principi etici, ma anche da aspetti logistici e organizzativi: tenendo conto delle stime di prevalenza della malattia riportate nelle pagine precedenti, il potenziale bacino di pazienti che nella Regione Emilia Romagna potrebbero beneficiare della terapia è dell'ordine di molte migliaia. È quindi necessario - indipendentemente dall'onere economico legato alla rimborsabilità del farmaco - prevedere l'impatto che una tale richiesta di cure potrà avere sui Servizi Sanitari Regionali e programmare una strategia terapeutica sostenibile che garantisca priorità di accesso alle cure per i pazienti con le necessità più urgenti.

L'aspetto temporaneo di questo documento di indirizzo è motivato dal desiderio di garantire da subito la migliore possibilità di cura attualmente disponibile per i pazienti che ne hanno maggiore bisogno e dalla considerazione che è prevedibile a breve l'arrivo sul mercato di altri farmaci antivirali diretti, da utilizzare in combinazione col sofosbuvir o fra loro, potenzialmente ancora più efficaci e meglio tollerabili. Ciò renderà necessario aggiornare le modalità di approccio terapeutico e potrà anche determinare meccanismi concorrenziali sul mercato con conseguente calo dei prezzi.

L'aggiornamento di questo documento è pertanto previsto entro **gennaio 2015**, o prima di tale data nel caso in cui modifiche della attuale normativa e/ o la disponibilità di nuove prove di efficacia renda necessaria una rivalutazione delle prospettive terapeutiche dei malati di epatite cronica C.

I criteri di priorità terapeutica nel breve termine della Regione Emilia-Romagna

Sono stati prodotti e condivisi con gli specialisti

della Regione Emilia-Romagna, già organizzati in un gruppo di lavoro stabile della Commissione Regionale del Farmaco, criteri di priorità terapeutica nel breve termine basati sui seguenti elementi:

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

I criteri sono stati prodotti attraverso discussione e consenso informale nel corso di incontri del Gruppo di lavoro, in considerazione delle normative vigenti e delle prove scientifiche disponibili, con lo scopo di individuare i pazienti più gravi, per i quali anche un ritardo di pochi mesi potrebbe avere un impatto prognostico negativo.

Purtroppo alcune situazioni, se pur clinicamente gravi, non presentano al momento una soluzione terapeutica percorribile, se non nell'ottica della futura commercializzazione di nuovi antivirali che potrà aprire nuove prospettive di cura.

Le evidenze attualmente disponibili provengono infatti prevalentemente da pazienti senza cirrosi e ciò va tenuto in considerazione nel valutare gli usi clinici di questi farmaci nei pazienti reali.

Le categorie di pazienti con la necessità più urgente di cura e le relative opzioni terapeutiche, sulla base delle prove scientifiche disponibili, sono sintetizzate nella tabella a pagina 10.

In essa vengono considerati esclusivamente i pazienti che nell'immediato presentano una maggiore gravità clinica di malattia, definita da un **grado di fibrosi F4** secondo il punteggio METAVIR (Bedossa, 1996). Nell'ambito di questi pazienti, un parametro che determina una ulteriore maggiore urgenza di trattamento è costituito dalla compromissione della funzionalità epatica (pazienti "scompensati"), definita secondo la classificazione Child-Pugh.

Per quanto riguarda i pazienti con grado di fibrosi F3 si dovrà comunque a breve, e cioè nel prossimo aggiornamento di questo documento, definire la strategia di trattamento in quanto tale stadio di fibrosi è da considerare potenzialmente evolutivo nel breve termine.

La tabella sintetizza le opzioni terapeutiche disponibili, comprese quelle attualmente possibili/auspicabili per uso compassionevole, a seconda del genotipo virale e della risposta a eventuali precedenti trattamenti con interferone + ribavirina e, per il genotipo 1, con interferone + ribavirina + bocepre

vir o telaprevir, in quanto i dati disponibili per queste categorie di pazienti sono diversi a seconda del genotipo considerato.

Infine, indipendentemente dal genotipo virale, vengono riportate sia le condizioni già previste dall'accordo AIFA - Gilead dell'11 giugno 2014 per uso compassionevole (vedi pagina precedente), sia situazioni in cui sono presenti gravi manifestazioni extra - epatiche dell'infezione da HCV (linfomi, complicanze legate alla crioglobulinemia, ecc.), nelle quali la prognosi è sfavorevole indipendentemente dal grado di fibrosi epatica.

La possibilità di associare sofosbuvir con daclatasvir, ledipasvir o simeprevir o di associare simeprevir con daclatasvir è determinata dalla presenza di evidenze scientifiche ed è in sintonia con le raccomandazioni EMA per i programmi di uso compassionevole precedentemente citati.

Rispetto alle categorie di pazienti definiti nel gruppo di lavoro e riassunti nella tabella di pag. 10 è stato inoltre deciso di inviare a tutti i Centri della regione autorizzati alla prescrizione un questionario al fine di eseguire una ricognizione del numero di casi candidati al trattamento secondo i criteri definiti. Sono, inoltre, stati coinvolti anche i Centri trapianto di fegato della Regione.

Nuovi antivirali per la cura dell'epatite C: ruolo dei Comitati etici

I criteri generali per l'uso compassionevole sono espressi in un documento EMA [EMA 2007] 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 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 di fase III in corso o conclusi, oppure, di fase II già conclusi, se particolari condizioni di malattia pongono il paziente in pericolo di vita;
- i dati provenienti da questi studi clinici sperimentali devono comunque essere tali da formulare un giudizio favorevole sull'efficacia e tollerabilità del farmaco richiesto.

Il DM 8 maggio 2003 (ex uso compassionevole) 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
- 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, soprattutto in previsione

del periodo estivo durante il quale le attività istituzionali tendono a rallentare.

L'esigenza di tempestività nel valutare le richieste di inserimento nel programma di accesso gratuito ai farmaci è stata ribadita anche dall'AlFA nella comunicazione del 9 luglio 2014.

L'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale si è pertanto attivata convocando le segreterie dei Comitati etici della Regione Emilia Romagna in data 17 luglio 2014, con lo scopo di fornire loro informazioni sulla complessa problematica clinica e di favorire una valutazione puntuale e tempestiva dei protocolli clinici che riceveranno.

Tabella 1 . Censimento dei pazienti in stadio F4 Metavir seguiti dai Centri della Regione E-R (inclusi i pazienti coinfeziti HCV – HIV) da trattare entro il 2014 con sofosbuvir o da avviare a programmi di uso compassionevole (con sofosbuvir o altri DAA da soli o associati)

Genotipo	Tipologia pazienti		candidabili a SOF + RBV	candidabili a SOF + IFN+ RBV	candidabili a SOF + SIM/ DACLA/LED**	Numero pazienti	
1	Trattati con BOCE/TELA	Non-responder			✓		
	Non trattati con BOCE/TELA	Scompensati naive			✓		
		Compensati intolleranti a BOCE/TELA		✓ (12 sett.)			
		Scompensati non-responder a IFN-RBV				✓	
		Compensati non-responder a IFN-RBV (<i>non prioritari</i>)		✓		✓	
Totale:							
2,3,4,5,6	Scompensati non-responder IFN-RBV		✓*				
	Compensati non-responder IFN-RBV (<i>non prioritari</i>)		✓*	✓ (genotipo 3 e 4)	✓***		
	Scompensati che non hanno tollerato IFN-RBV		✓*		✓***		
	Compensati che non hanno tollerato IFN-RBV (<i>non prioritari</i>)		✓*		✓***		
Totale:							
Tutti i genotipi	Scompensati in lista per trapianto (MELD <25)		✓		✓		
	Trapiantati con recidiva (epatite fibrosante colestatica o epatite cronica con grado di fibrosi >F2 METAVIR)		✓		✓		
	Manifestazioni extraepatiche gravi, indipendentemente dallo stadio di fibrosi		✓				
Totale:							

Legenda

DACLA = daclatasvir; **IFN** = interferone peghilato; **LED** = ledipasvir; **SIM** = simeprevir; **SOF** = sofosbuvir; **RBV** = ribavirina.

Note.

* La durata della terapia varia a seconda del genotipo: se genotipo 2 è di 12 settimane; per tutti gli altri genotipi (3-6) è di 24 settimane

** Ad uso compassionevole; SOFOSBUVIR + LEDIPASVIR solo per pz con infezione da genotipo 1

*** SOFOSBUVIR+DACLATASVIR: genotipo 2 e 3

BIBLIOGRAFIA

- [AIFA 2014a] AIFA. Comunicato 367 del 11/06/2014. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/comunicatistampa/comunicato_AIFA_n367.pdf
- [AIFA 2014b] AIFA. Avviso del 09/07/2014. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/epatite-c-procedura-negoziale-sovaldi-sofosbuvir-e-accesso-gratuito-al-farmaco-0>
- [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 2011] EASL- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2011;55:245-264
- [El-Serag 2012] El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012;142:1264-73
- [EMA 2007] 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. 19 July 2007. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004075.pdf
- [EMA 2013a] EMA. European Medicines Agency. Summary on compassionate use for Sofosbuvir Gilead. 24 October 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/12/WC500156825.pdf
- [EMA 2013b] EMA. European Medicines Agency. Summary on compassionate use for Daclatasvir, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. 21 November 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/02/WC500160499.pdf
- [EMA 2014] EMA. European Medicines Agency. Summary on compassionate use for Ledipasvir/Sofosbuvir. 20 February 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/04/WC500164418.pdf
- [ECDC 2010] 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%20_EU_neighbourhood.pdf
- [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.
- [HAS 2014] HAS Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments anti-viraux à action directe (AAD). Recommandation du collège. Juin 2014 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/hepatite_c_prise_en_charge_anti_viraux_aad.pdf
- [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 randomized 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
- WHO World Health Organisation. Guidelines for the screening, care and treatment of persons infected with hepatitis C infection. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1