

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 al 16 Luglio 2015

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali e per l'Integrazione
Servizio Assistenza Territoriale
- Area Farmaco -

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)
Iemmolo R.M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena)
Massari M. (Azienda Ospedaliera di Reggio-Emilia)
Morelli C. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)
Verucchi G. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)
Villa E. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena)

Farmacisti

Carati D. (Area Farmaco e Dispositivi Medici, Servizio Assistenza Territoriale RER)
Pasi E. (Area Farmaco, Servizio Assistenza Territoriale RER)
Trapanese M. (Area Farmaco e Dispositivi Medici, Servizio Assistenza Territoriale RER)

Metodologia e coordinamento

Marata A.M. (Area Farmaco, Servizio Assistenza Territoriale RER)
Nonino F. (Area Farmaco, Servizio Assistenza Territoriale RER)

.....

© Regione Emilia-Romagna 2015
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 e per l'Integrazione 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. *Sofosbuvir e altri antivirali diretti nella terapia dell'epatite C cronica. Linee di indirizzo per la definizione delle strategie terapeutiche da applicare sul breve termine*. Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali e per l'Integrazione - Regione Emilia-Romagna. Luglio 2015

Aggiornamento previsto: settembre 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 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 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- La situazione in Italia ad oggi- Il costo dei DAA- I criteri di utilizzo dei DAA	Pag. 4-7
Le decisioni operative <ul style="list-style-type: none">- Scopo del documento- Le indicazioni del gruppo di lavoro	Pag. 8-9
Nuovi antivirali per la cura dell'epatite C ed uso compassionevole	Pag. 10
Allegati <ul style="list-style-type: none">- Tabella 3- Tabella 4	Pag. 11-12
Bibliografia	Pag. 13

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.

A gennaio 2014 è stato commercializzato in Europa il primo di una lunga serie di antivirali ad azione diretta (DAA), il sofosbuvir, prodotto dalla ditta americana Gilead Sciences. Successivamente sono

stati commercializzati: simeprevir (Janssen-Cilag) e daclatasvir (BMS); l'associazione preconstituita sofosbuvir + ledipasvir (Gilead Sciences) ed i farmaci paritaprevir/ritonavir/ombitasvir (associazione preconstituita) + dasabuvir (monocomponente; entrambi prodotti da AbbVie). 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 (boceprebvir e telaprevir). La possibilità di utilizzare combinazioni di DAA senza l'aggiunta di interferone e in alcuni casi anche di ribavirina, aumenta sensibilmente le probabilità di guarigione, riduce la tossicità della terapia e ne aumenta la compliance. Ciò consente di trattare efficacemente anche i genotipi più difficili ed i pazienti maggiormente compromessi compresi quelli che non hanno risposto a regimi a base di interferone o che non lo tollerano o non possono assumerlo per la presenza di controindicazioni (AISF 2014).

La situazione in Italia ad oggi

In Italia il **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).

Il **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 tratta-

mento. Per tale ragione il simeprevir non incideva 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 dei medicinali innovativi istituito dalla Legge n. 190/2014;
- concordato un nuovo sconto obbligatorio per le Strutture pubbliche.

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 incidono sul fondo dei farmaci innovativi istituito dalla Legge n. 190/2014.

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.

I costi dei DAA (al 16 luglio 2015)

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).

Da indiscrezioni trapelate di cui però non sono pubblici i particolari la trattativa è stata eseguita secon-

do la modalità prezzo/volume e prevede un numero finito di trattamenti ad un prezzo che diminuisce man mano aumentano i volumi di farmaco utilizzato.

Ad oggi da comunicazioni informali della Gilead sembra sia stato superato il primo scaglione di prezzo/volume per cui si attende una comunicazione ufficiale dello sconto raggiunto. Non sono comunque noti i criteri che definiscono il passaggio da uno scaglione all'altro e cioè se si farà riferimento al numero di pazienti che hanno iniziato il trattamento o al numero di pazienti che hanno completato il trattamento.

È interessante notare come la strategia scelta dalla Gilead preveda prezzi diversi del farmaco in rapporto al profilo economico dei vari paesi. Negli USA un ciclo di trattamento di 12 settimane costa infatti ufficialmente 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) e le condizioni economiche sono più sfavorevoli è stato concordato un costo di 660 euro a ciclo.

Il prezzo di questo farmaco sta comunque ponendo un problema di sostenibilità economica sia per i paesi cosiddetti industrializzati sia per quelli cosiddetti emergenti a prescindere dal tipo di sistema sanitario vigente.

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 del nuovo sconto concordato con AIFA e comunicato dalla ditta Janssen-Cilag alle strutture pubbliche, il costo effettivo di una terapia completa con simeprevir (Olysio®) è:

- 15.000 euro (IVA esclusa) per l'intero ciclo di terapia.

Non è previsto nessun meccanismo di pay-back.

Nella nostra Regione è possibile eseguire il test per la ricerca della mutazione Q80K 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 alla dose di 30 o 60 mg/die è il seguente:

- 30.000 euro (calcolato da prezzo ex factory),
- 49.512 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 24 mesi senza presentarne i particolari.

La ditta BMS, ha comunicato che il costo effettivo

per le strutture pubbliche di una terapia completa con daclatasvir (Daklinza®) è:

- 17.000 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 sarà di 34.000 euro (IVA esclusa).

Il costo per trattamento è lo stesso a prescindere dalla durata che può essere di 12 o 24 settimane.

Per i trattamenti di 24 settimane è previsto un meccanismo di pay-back (flat rate).

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.

Il costo per trattamenti di durata superiore (24 settimane) è analogo a quello di 12 settimane: è previsto, infatti, un meccanismo di pay back relativamente alle confezioni in più utilizzate (flat rate).

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 ad una durata dell'accordo negoziale (prezzo/volume) di 24 mesi senza presentarne i particolari.

Tuttavia, in base alle informazioni reperite, il costo effettivo attuale per le strutture pubbliche di un trattamento di 12 settimane è, rispettivamente, di:

- 23.000 euro (IVA esclusa) con la associazione

Viekirax® + Exviera® (genotipo 1)

- 21.160 euro (IVA esclusa) con il solo Viekirax® (genotipo 4).

Anche in questo caso per i trattamenti di 24 settimane è previsto un meccanismo di pay-back (flat rate).

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 per **sofosbuvir** 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 col estatica.

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)

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).

Per quanto riguarda il **simeprevir** i criteri prescrittivi 1, 2, 3, 5 e 6 sono sovrapponibili a quelli del sofosbuvir; il criterio 4 è stato così modificato:

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

È stato inoltre aggiunto un ulteriore criterio:

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

Per quanto riguarda **daclatasvir**, la **associazione sofosbuvir + ledipasvir e paritaprevir/ritonavir/ombitasvir \pm dasabuvir** i criteri prescrittivi 1, 2, 3, 4, 5 e 6 sono sovrapponibili a quelli di simeprevir. A differenza di quest'ultimo non è previsto il criterio 7.

Altre Modifiche relative ai Registri AIFA per i medicinali per il trattamento dell'epatite C cronica (in vigore 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 Olysis tale modifica è in fase di test e verrà rilasciata nelle prossime settimane.

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 si è proceduto nel dicembre 2014 alla formulazione di un questionario che è stato inviato a tutti i centri prescrittori della Regione (Tab. 3) e che consente di conoscere per ogni criterio AIFA e per ogni genotipo il numero dei pazienti candidati al trattamento seguiti dai centri (Tab. 4).

Le indicazioni del Gruppo di lavoro

Il gruppo di lavoro, sulla base delle prove di efficacia ad oggi disponibili e per ogni criterio AIFA ha definito rispetto a:

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

gli schemi terapeutici da considerare di scelta.

A tal fine il GdL 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 al momento della stesura del documento (Tab. 1 e Tab. 2).

Per alcune categorie di pazienti e in particolare per quelli con cirrosi epatica e comunque per i casi in cui il trattamento con interferone è controindicato, non tollerato o si è dimostrato inefficace, la scelta di uno schema terapeutico interferon-free o addirittura in alcuni casi ribavirina-free è ormai una opportunità reale. Tale scelta, garantisce buona efficacia clinica e una maggiore tollerabilità rispetto ai trattamenti con i DAA sinora disponibili e potrebbe essere in taluni casi quella col miglior rapporto costo/opportunità. La disponibilità di daclatasvir e di sofosbuvir + ledipasvir e di paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir sta allargando la possibilità di trattamento ad un maggior numero di pazienti e di genotipi favorendo contemporaneamente la creazione di una concorrenza fra le ditte e la conseguente riduzione dei prezzi.

Il Gruppo di lavoro, sulla base delle considerazioni sopra esposte, delle caratteristiche e della numerosità della casistica da trattare rilevate con il censimen-

to effettuato nel dicembre 2014 di cui alla Tab. 4, ha concordato quanto segue:

- di privilegiare, fra gli schemi terapeutici attualmente disponibili, quello/i che, a parità di efficacia, sicurezza e tollerabilità, presentano il **miglior rapporto costo/opportunità**;
- in presenza di alternative terapeutiche di usare preferenzialmente trattamenti che non comprendono inibitori NS3 nei pazienti con mancata risposta o resistenza a boceprevir, telaprevir o simeprevir.

Il gruppo di lavoro ha inoltre concordato:

1. di continuare a trattare prioritariamente i casi clinici più gravi per i quali anche un ritardo di pochi mesi potrebbe avere un impatto prognostico negativo. Tali pazienti dovranno essere convocati per proporre loro il trattamento più opportuno sulla base dei criteri sopra esposti;
2. di valutare caso per caso, in occasione dei controlli programmati, se iniziare il trattamento con nuovi DAA nei pazienti con minore gravità clinica (F3), ma che rientrano nei criteri di utilizzo stabiliti da AIFA;
3. di riunirsi mensilmente per monitorare l'andamento della prescrizione ed apportare le necessarie modifiche alla strategia individuata anche in base alla disponibilità di nuovi trattamenti. Potrà quindi capitare che un trattamento suggerito in passato solo sulla base di scarse prove di efficacia, ma in presenza di un razionale clinico, venga completamente sostituito da un nuovo trattamento che presenta invece prove di efficacia più robuste;
4. di valutare durante gli incontri mensili eventuali richieste per singoli pazienti con fibrosi F0-F2 che presentino carattere di urgenza rispetto all'indicazione ad iniziare il trattamento, nel rispetto dei criteri di rimborsabilità definiti da AIFA (criterio 7 del Registro del simeprevir).

Le richieste dovranno pervenire al seguente indirizzo:

segreteriaicrf@regione.emilia-romagna.it

5. che i centri autorizzati alla prescrizione si attengano in modo rigoroso alle raccomandazioni concordate mensilmente dal gruppo di lavoro e pubblicate in questo documento. Il GdL chiede inoltre che il mancato rispetto delle regole stabilite venga sanzionato dalla Regione.

Ogni decisione del gruppo di lavoro, dovrà essere approvata dalla Commissione Regionale del Farmaco e comunicata tempestivamente a tutti i centri prescrittori della Regione.

Tabella 1 Schemi terapeutici considerati dal gruppo di lavoro a miglior rapporto costo/opportunità fra i farmaci in commercio in Italia al 16/07/2015.

La tabella attuale prevede esclusivamente strategie terapeutiche consentite dal registro AIFA e non considera le strategie terapeutiche per i pazienti che hanno evidenziato resistenze a precedenti trattamenti con boceprevir, telaprevir o DAA.

	genotipo 1	genotipo 4 [♦]	genotipo 2	genotipo 3
Pz. cirrotici (Child A/B) criteri 1 e 5	PTVr/OBV+DSV ± RBV 😊😊	PTVr/OBV + RBV		SOF + DCV [▲] ± RBV SOF + RBV
Pz. che non tollerano o con controindicazioni a PINF	SOF+LDP ± RBV 😊😊	SOF+LDP ± RBV		
Pz. non responder ad un precedente trattamento con PINF	SOF+SIM ± RBV 😞😞 SOF+DCV [▲] ± RBV 😞😞	SOF + DCV ± RBV SOF+SIM ± RBV		
Pz. non cirrotici criterio 2, 3, 4 e 6	SIM+RBV + PIFN [*] 😊😊 PTVr/OBV+DSV ± RBV 😊😊 SOF+RBV ± PIFN [*] 😊😊 SOF+LDP 😊😊 SOF+SIM ± RBV 😞😞 SOF+DCV [▲] + RBV 😞😞	PTVr/OBV + RBV 😊😊 SOF+LDP 😞😞 SOF + RBV ± PIFN [*] SIM+RBV + PIFN [*] SOF + DCV ± RBV SOF+SIM ± RBV	SOF + RBV	SOF + RBV ± PIFN [*] 😊😊 SOF + DCV [▲] 😞😞

♦ le prove di efficacia disponibili nei pazienti con cirrosi sono scarse o assenti pur in presenza di un razionale clinico; in particolare per le associazioni SOF + DCV + RBV e SOF+SIM + RBV non sono disponibili prove di efficacia da studi clinici; 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.

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

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

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

Rapporto costo/opportunità

😊😊 molto favorevole; il costo finale del trattamento è noto.

😊😊 favorevole; il costo finale del trattamento non è noto perché oggetto di negoziazione secretata.

😞😞 sfavorevole; il costo finale del trattamento è sfavorevole anche se non completamente noto (uno dei farmaci della associazione è oggetto di negoziazione secretata).

Trattamento	Costo del trattamento (in €) (≥12 settimane)
DCV	17.000 (18.700) 34.000 (37.400) [nel caso si utilizzino 90mg/die]
SIM	15.000 (16.500)
PTVr/OBV	21.160 (23.320)
PTVr/OBV+DSV	23.000 (25.300)
SOF	37.000 (40.700)
SOF+LDP	40.700 (44.770) 27.100 (29.810) [nel caso di un trattamento di 8 sett.]
SOF + SIM	52.000 (57.200)
SOF+DCV	54.000 (59.400) 71.000 (78.100) [nel caso si utilizzi il DCV a 90mg/die]

Tabella 2 Costo dei trattamenti con farmaci DAA (nella parentesi i prezzi comprensivi di IVA) calcolati utilizzando i prezzi di cessione alle strutture sanitarie aggiornati al 16 luglio 2015.

Per i farmaci con negoziazione secondo il principio del prezzo/volume è stato utilizzato il prezzo dello scaglione noto al 16 luglio 2015.

Il calcolo del costo del trattamento non comprende quello di Peg IFN e Ribavirina.

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.

Tabella 3. Modello di questionario per il 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 possibili.

U.O: _____ Azienda sanitaria: _____ Prof./Dr: _____

Scenari clinici/criteri per cui è previsto il prossimo uso a carico del SSN del sofosbuvir	Genotipo 1a n.	Genotipo 1b n.	Genotipo 2 n.	Genotipo 3 n.	Genotipo 4 n.	Genotipo 5 n.	Genotipo 6 n.	TOTALE
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	Residenti in REA Non residenti							
Recidiva di epatite dopo trapianto di fegato con fibrosi METAVIR ≥ 2 (o corrispondente Ishack) o fibrosante colestatica	Residenti in REA Non residenti							
Epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV correlate (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B)	Residenti in REA Non residenti							
Epatite cronica con fibrosi METAVIR ≥3 (corrispondente Ishack)	Residenti in REA Non residenti							
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	Residenti in REA Non residenti							
Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo con fibrosi METAVIR ≥2 (o corrispondente Ishack)	Residenti in REA Non residenti							
TOTALE	Residenti in REA Non residenti							

Tabella 4. 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 possibili.

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.	Recidivi in RER	n.	Recidivi in RER	n.	Recidivi in RER	n.	Recidivi in RER	n.	Recidivi in RER	n.	Recidivi in RER	n.	Recidivi in RER	n.	Recidivi 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	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	817	+137 Gen 1 (generico) + 7 genotipo in corso
	---	50	137	30	31	20	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	268	Non recidivi
Recidiva di epatite dopo trapianto di fegato con fibrosi METAVIR ≥ 2 (o corrispondente Ishack) o fibrosante colestatica	---	15	33	2	10	6	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	66	Recidivi in RER
	---	9	32	4	1	1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	47	Non recidivi
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	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	162 +	Recidivi in RER
	---	5	19	9	2	2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	37	Non recidivi
Epatite cronica con fibrosi METAVIR ≥3 (corrispondente Ishack)	48	180	297	85	149	70	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	781	Recidivi in RER
	---	31	77	18	16	7	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	149	Non recidivi
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	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	62 + 3 Gen 1 (generico) + 3 senza genotipo	Recidivi in RER
	---	9	14	4	5	5	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	37	Non recidivi
Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo con fibrosi METAVIR ≥2 (o corrispondente Ishack)	2	4	8	3	1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	16 + 2 Gen 1 (generico)	Recidivi in RER
	---	3	2	1	1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	7	Non recidivi
TOTALE	200	421	748	222	344	168	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	1.904 +	Recidivi in RER
	---	107	281	66	56	35	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	545	Non recidivi

BIBLIOGRAFIA

- 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_B_C%20_EU_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 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