

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 14 Maggio 2015

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)
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

Pasi E. (Agenzia sanitaria e sociale regionale RER)

Metodologia e coordinamento

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

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali - Regione Emilia Romagna

Carati D. (Servizio Politica del Farmaco)
Trapanese M. (Servizio Politica del Farmaco)

© 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 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 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 - Regione Emilia-Romagna. Maggio 2015

Aggiornamento previsto: giugno 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.

Dal gennaio 2014 è in commercio in Europa il primo di una lunga serie di antivirali ad azione diretta il sofosbuvir, 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 (8-24 settimane) e alla possibilità di essere utilizzato nell'ambito di regimi terapeutici senza interferone. Sofosbuvir, infatti, si è dimostrato efficace sia in combinazione con interferone e ribavirina, sia in regimi "interferon-free" con altri DAA. I DAA ad oggi commercializzati in Europa come farmaci singoli sono simeprevir e daclatasvir e come associazioni precostituite sono rappresentati da sofosbuvir + ledipasvir e da paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir. La possibilità di utilizzare combinazioni di DAA senza l'aggiunta di interferone aumenta sensibilmente le probabilità di guarigione e riduce la tossicità della terapia, consentendo di trattare efficacemente 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** è stato il primo DAA messo in commercio (GU n. 283 del 5 dicembre 2014), è disponibile per l'acquisto dal 7 gennaio 2015.

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).

La determina AIFA, colloca il farmaco in classe di rimborsabilità A PHT, gli attribuisce il requisito dell'innovatività terapeutica e i conseguenti benefici; la prescrizione a carico del SSN è limitata ai centri prescrittori individuati dalle Regioni e avviene tramite la compilazione di un piano terapeutico web-based che definisce i criteri di eleggibilità.

Il **simeprevir** è stato commercializzato in Italia nel febbraio 2015 (GU n. 44 del 23 febbraio 2015), è disponibile all'acquisto dal 3 di marzo 2015. In questo caso l'accordo negoziale con la ditta produttrice (Janssen Cilag) si basa su una misura di de-listing, ovvero sulla riclassificazione in classe C del telaprevir, farmaco in commercio prodotto dalla stessa ditta e autorizzato per la medesima indicazione terapeutica e per il quale era stato negoziato un tetto di fatturato a 24 mesi che ad oggi non è stato raggiunto.

Al 15 maggio 2015 sono stati commercializzati in Italia:

- **daclatasvir** (BMS) (GU n. 101 del 4 maggio 2015)
- **sofosbuvir + ledipasvir** (GILEAD) (GU n. 109 del 13 maggio 2015)

Tutti i farmaci sono collocati in classe di rimborsabilità A PHT, a tutti sono stati riconosciuti il requisito dell'innovatività terapeutica e i conseguenti benefici.

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.

E' attesa nei prossimi giorni la commercializzazione della associazione precostituita di **paritaprevir/ritonavir/ombitasvir** e del **dasabuvir** (entrambi prodotti da ABBVIE).

I costi dei DAA

Sofosbuvir

Sulla base del prezzo a confezione riportato sulla determina AIFA, il costo per 12 settimane di trattamento (IVA esclusa) 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 secondo la modalità prezzo/volume e prevede un numero finito di trattamenti ad un prezzo che diminuisce man mano aumentano i volumi di farmaco utilizzato.

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 malattie 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 (IVA esclusa) è il seguente:

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

Tenendo conto degli sconti concordati con AIFA e comunicati dalla ditta Janssen-Cilag alle strutture pubbliche, il costo effettivo di una terapia completa con simeprevir (Olysio®) è:

- 18.000 euro + IVA 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 cp da 30 mg + 1 cp 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 (IVA esclusa) 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 particola-

ri.

La ditta GILEAD, ha comunicato che il costo 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

Per la associazione preconstituita di paritaprevir boosted + ombitasvir e per dasabuvir non è ancora disponibile la determina di autorizzazione alla commercializzazione e, pertanto, non sono noti i dettagli esatti relativi al prezzo di vendita. Tuttavia, in base alle informazioni reperite, il costo di un trattamento di 12 settimane dovrebbe essere, rispettivamente, di:

- 23.000 euro circa (IVA esclusa) con la associazione preconstituita + dasabuvir (genotipo 1)
- 21.000 euro circa (IVA esclusa) con la sola associazione preconstituita (genotipo 4).

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

I criteri di utilizzo dei DAA

Alla luce delle problematiche sopra esposte le varie Agenzie europee hanno definito o stanno definendo i criteri di utilizzo di questi farmaci e negoziazione il prezzo in rapporto alle modalità tipiche di ognuno dei sistemi sanitari nazionali.

Nel nostro paese AIFA ha deliberato che la prescrizione di sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir e sofosbuvir + ledipasvir a carico del SSN dovrà essere fatta da parte di centri specificamente individuati dalle Regioni, attraverso il Registro web based. Ci si aspetta che anche per i DAA prodotti da AbbVie le modalità di prescrizione saranno analoghe.

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 resective chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapianto epatico nei quali la malattia epatica sia determinante per la prognosi.

Criterio 2: Recidiva di epatite dopo trapianto di fegato con fibrosi METAVIR ≥ 2 (o corrispondente ISHAK) o fibrosante col estatica.

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** e per la **associazione sofosbuvir + ledipasvir** 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.

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 solo 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 Linee Guida 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 delle Ditte titolari dell'AIC (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 la prossima disponibilità 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 censimento 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 DAA nei pazienti con minore gravità clinica (F3), ma che rientrano nei criteri di scelta 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.

Le richieste dovranno pervenire al seguente

indirizzo:
segreteriaicrf@regione.emilia-romagna.it

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 15/05/2015 o comunque di commercializzazione attesa entro il 10/06/2015.

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+LDP ± RBV SOF + DCV ± RBV SOF+SIM ± RBV	SOF + RBV	SOF + DCV [▲] ± RBV SOF + RBV
Pz. che non tollerano o con controindicazioni a PINF	SOF+LDP ± RBV 😊😊 SOF+DCV [▲] ± RBV 😊😊			
Pz. non responder ad un precedente trattamento con PINF	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+DCV [▲] + RBV 😊😊 SOF+SIM ± RBV 😞😊	PTVr/OBV + RBV 😊😊 SOF+LDP 😞😊 SOF + RBV ± PIFN [*] SIM+RBV + PIFN [*] SOF + DCV ± RBV SOF+SIM ± 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. coinfeitti 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 .

PINF: 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 34.000 (nel caso si utilizzino 90mg/die)
SIM	18.000
PTVr/OBV	21.000
PTVr/OBV+DSV	23.000
SOF	37.000
SOF+LDP	40.700 27.100 (nel caso di un trattamento di 8 sett)
SOF+DCV	54.000 71.000 (nel caso si utilizzi il DCV a 90mg/die)
SOF + SIM	55.000

Tabella 2 Costo dei trattamenti con farmaci DAA (al netto di IVA) calcolati utilizzando i prezzi di cessione alle strutture sanitarie aggiornati a maggio 2015.

Per i farmaci con negoziazione secondo il principio del prezzo/volume è stato utilizzato il prezzo dello scaglione raggiunto al 15 maggio 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 I 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 BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti
Recidiva di epatite dopo trapianto di fegato con fibrosi METAVIR ≥ 2 (o corrispondente Ishack) o fibrosante colestatica	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti
Epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV correlate (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B)	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti
Epatite cronica con fibrosi METAVIR ≥3 (corrispondente Ishack)	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP 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 BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti
Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo con fibrosi METAVIR ≥2 (o corrispondente Ishack)	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti
TOTALE	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP Non residenti	Residenti in BEP 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.	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	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	817 Residenti in RER
	---	50	137	30	31	20	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	268 Non residenti
Recidiva di epatite dopo trapianto di fegato con fibrosi METAVIR ≥ 2 (o corrispondente Ishack) o fibrosante colestatica	---	15	33	2	10	6	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	66 Residenti in RER
	---	9	32	4	1	1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	47 Non residenti
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	---	---	---	---	---	---	---	---	---	162 + Residenti in RER
	---	5	19	9	2	2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	37 Non residenti
Epatite cronica con fibrosi METAVIR ≥3 (corrispondente Ishack)	48	180	297	85	149	70	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	781 Residenti in RER
	---	31	77	18	16	7	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	149 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	3	15	26	7	9	5	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	62 + 3 Gen 1 (generico) Residenti in RER
	---	9	14	4	5	5	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	37 Non residenti
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) Residenti in RER
	---	3	2	1	1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	7 Non residenti
TOTALE	200	421	748	222	344	168	1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	1.904 + Residenti in RER
	---	107	281	66	56	35	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	545 Non residenti

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

