

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

# **Antivirali diretti nella terapia dell'epatite C cronica**

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

**Aggiornamento maggio 2017**

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

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

### Epatologi/Infettivologi

Pietro Andreone (*Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna*)  
Massimo Arlotti (*Azienda USL Romagna*)  
Giorgio Ballardini (*Azienda USL Romagna*)  
Paolo Bassi (*Azienda USL Romagna*)  
Veronica Bernabucci (*Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena*)  
Sergio Boccia (*Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara*)  
Giorgio Cioni (*Azienda USL di Modena*)  
Carlo Ferrari (*Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma*)  
Fabio Fornari (*Azienda USL di Piacenza*)  
Francesco G. Foschi (*Azienda USL Romagna*)  
Marco Massari (*Azienda Ospedaliera di Reggio-Emilia*)  
Maria Cristina Morelli (*Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna*)  
Salvatore Ricca Rosellini (*Azienda USL Romagna*)  
Daria Sacchini (*Azienda USL di Piacenza*)  
Gabriella Verucchi (*Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna*)  
Erica Villa (*Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena*)

### Farmacisti

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

### Metodologia e coordinamento

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

© Regione Emilia-Romagna 2017  
Tutti i diritti riservati.

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

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

#### Il presente documento va citato come:

Gruppo multidisciplinare sui farmaci per l'epatite C cronica. *Antivirali diretti nella terapia dell'epatite C cronica. Documento di indirizzo per la definizione delle strategie terapeutiche da applicare sul breve termine. Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare - Regione Emilia-Romagna. Aggiornamento Maggio 2017*

**Aggiornamento previsto: Settembre 2017**

## Contenuti

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

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

Il documento si articola come riportato di seguito.

## Indice dei contenuti

<b>Premessa</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Farmaci antivirali diretti disponibili in Europa per il trattamento dell'epatite cronica C</li><li>- I DAA disponibili in Italia ad oggi</li><li>- I costi dei DAA</li><li>- I criteri di utilizzo dei DAA</li></ul>	Pag. 4-9
<b>Le decisioni operative</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Scopo del documento</li><li>- Le indicazioni del gruppo di lavoro</li><li>- Decisioni cliniche e organizzative</li><li>- Le indicazioni per i ritrattamenti</li></ul>	Pag. 10-15
<b>Allegati</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Allegato 1 Modulistica per il ritrattamento con i DAA</li></ul>	Pag. 16
<b>Bibliografia</b>	Pag. 17

## Premessa

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

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

Sulla base dei dati sopra riportati si può stimare che nella Regione Emilia Romagna le persone infette da virus della epatite C siano tra 100.000 e 130.000 e che di queste solo 30.000 - 40.000 sappiano di esserlo. Tuttavia è prevedibile che l'attenzione mediatica suscitata dall'estensione della possibilità di trattamento aumenterà il bacino di potenziali candidati.

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

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

Le principali alterazioni istologiche dell'infezione cronica da virus C sono rappresentate da

un'attività infiammatoria che può evolvere in una fibrosi epatica progressiva, e ciò indipendentemente dal genotipo e dalla carica virale. La progressione della fibrosi si verifica generalmente nell'arco di decenni e può essere accelerata da diversi cofattori, quali: 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 7%, a seconda della gravità della malattia e della etnia (El-Serag 2012, Fattovich 2004, EASL 2016). A 5 anni, nei pazienti cirrotici, è stata osservata una incidenza cumulativa di HCC del 17% nei paesi occidentali e del 30% in Giappone (Fattovich 2004). La mortalità associata a HCC è del 33% nel primo anno dopo la diagnosi (EASL 2011). Tra i pazienti che presentano HCC la prevalenza di positività per il virus dell'epatite C varia dal 64% al 75% (ECDC 2010).

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

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

Negli ultimi anni si è assistito a un radicale cambiamento delle prospettive terapeutiche per i malati di epatite C. Fino a pochi anni fa lo standard di cura era costituito dalla associazione di interferone peghilato e ribavirina, che, pur consentendo la guarigione in una discreta percentuale di casi, provocava effetti collaterali in una quota non trascurabile di pazienti, di grado tale da comportare la sospensione prematura del trattamento nel 10-20% dei soggetti trattati. Nel 2011 sono stati commercializzati i primi antivirali ad azione diretta (DAA) appartenenti alla classe degli inibitori delle proteasi: boceprevir e telaprevir che inibiscono la proteasi che determina il clivaggio fra i frammenti NS3

e NS 4A della poliproteina virale. Il loro utilizzo prevedeva l'associazione con interferone e ribavirina nei pazienti con epatite C di genotipo 1 (con l'esclusione dei pazienti con cirrosi scompensata). La loro efficacia, associata però ad effetti collaterali importanti che si aggiungevano a quelli dell'interferone e della ribavirina, e la commercializzazione dei nuovi antivirali ad azione diretta (DAA) ne ha limitato l'utilizzo clinico; boceprevir non è più commercializzato a partire da agosto 2016; telaprevir è stato classificato in classe C SSN da marzo 2015.

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

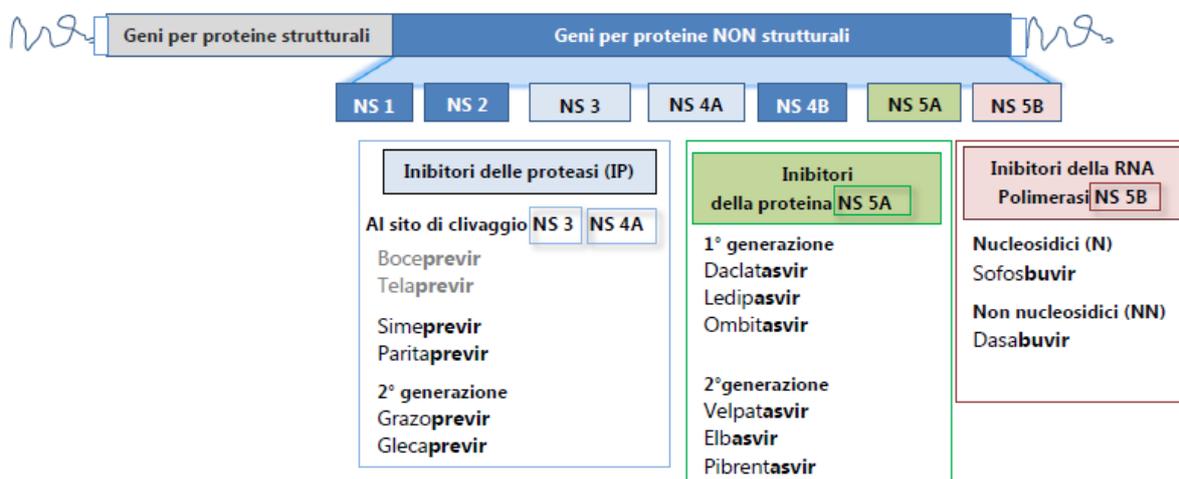
- **sofosbuvir**, inibitore nucleosidico della RNA polimerasi NS 5B e prodotto dalla ditta americana Gilead Sciences;
- **simeprevir** (Janssen-Cilag) che appartiene alla stessa classe di boceprevir e telaprevir
- **daclatasvir** (BMS) inibitore della proteina NS 5A;
- l'associazione preconstituita di **sofosbuvir + ledipasvir** (inibitore della proteina NS 5A (Gilead Sciences).
- l'associazione preconstituita di **paritaprevir/ritonavir/ombitasvir** da associare quando necessario a **dasabuvir** (AbbVie). Paritaprevir condivide il meccanismo d'azione con simeprevir ed è boosterato con ritonavir; ombitasvir appartiene alla stessa classe di daclatasvir e ledipasvir. Dasabuvir è un inibitore non nucleosidico della RNA polimerasi NS 5B.
- a luglio 2016 è stata commercializzata l'associazione preconstituita di **elbasvir** (inibitore della proteina NS5A) + **grazoprevir**

(inibitore delle proteasi) della Merck-Sharp-Dome (MSD);

- il 26 aprile 2017 è stato pubblicato in GU il provvedimento di negoziazione della associazione preconstituita di **sofosbuvir + velpatasvir** (inibitore della proteina NS5A della Gilead Sciences). Si tratta del primo farmaco pangenotipico disponibile.

La **Figura 1** schematizza la classificazione dei DAA sulla base del loro meccanismo d'azione. In base ai risultati degli studi clinici attualmente disponibili i regimi terapeutici a base di questi farmaci sembrano consentire la guarigione (definita come risposta virale sostenuta, o SVR) in un'alta percentuale di casi (dal 70% ad oltre il 90%), variabile a seconda del genotipo, del grado di fibrosi e della progressione della epatopatia. Inoltre, tali regimi sembrano essere al tempo stesso più tollerabili e sicuri rispetto a quelli contenenti gli inibitori delle proteasi della precedente generazione (boceprevir e telaprevir). La possibilità di utilizzare combinazioni di DAA senza l'aggiunta di interferone e in alcuni casi anche di ribavirina, aumenta sensibilmente le probabilità di guarigione, riduce la tossicità della terapia e ne aumenta la compliance. Ciò consente di trattare efficacemente anche i genotipi più difficili ed i pazienti maggiormente compromessi compresi quelli che non hanno risposto a regimi a base di interferone o che non lo tollerano o non possono assumerlo per la presenza di controindicazioni (AISF 2014). I nuovi regimi permettono, inoltre, in alcune categorie di pazienti, trattamenti di durata minore.

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



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

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

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

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

## I DAA disponibili in Italia

In Italia **sofosbuvir (Sovaldi®)**, il primo DAA commercializzato (GU n. 283 del 5 dicembre 2014), è stato disponibile per l'acquisto in regime SSN dal 7 gennaio 2015, dopo un periodo di uso compassionevole iniziato a giugno 2014. Per sofosbuvir si è in attesa di una decisione sulla rimborsabilità.

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

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

- **daclatasvir (Daklinza®)** (BMS) (GU n. 101 del 4 maggio 2015)
- **sofosbuvir + ledipasvir (Harvoni®)** (Gilead Sciences) (GU n. 109 del 13 maggio 2015). Per questa associazione si è in attesa di una decisione sulla rimborsabilità.

a partire dal 29 maggio 2015:

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

a partire dal 4 febbraio 2017:

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

e dalla metà di maggio 2017:

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

A tutti i DAA al momento della prima negoziazione

in AIFA è stato riconosciuto il requisito dell'innovatività terapeutica e incidono sul fondo dei farmaci innovativi istituito dalla Legge n. 190/2014.

Per tutti è previsto un meccanismo di pay back per il rimborso della spesa sostenuta dalle Aziende sanitarie per le confezioni necessarie al completamento dei trattamenti che superano in durata il numero di settimane concordato nella negoziazione più recente (flat price).

La prescrizione a carico del SSN è limitata ai centri individuati dalle Regioni e avviene tramite la compilazione di un registro web-based AIFA che definisce i criteri di eleggibilità.

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

## I costi dei DAA (al 30 maggio 2017)

### Sofosbuvir e Sofosbuvir + ledipasvir

Sulla base del prezzo a confezione riportato nella determina AIFA (GU 283 del 05.12.2014), di negoziazione di Sovaldi® 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)

Sulla base del prezzo a confezione riportato nella determina AIFA (GU 109 del 13.05.2015), di negoziazione di Harvoni® 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).

Il costo di acquisto per le strutture pubbliche di una terapia completa di 12 settimane con sofosbuvir (Sovaldi®) è di 37.000 euro (IVA esclusa), con sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®) è di 40.700 euro (IVA esclusa).

Per entrambi i farmaci è previsto un flat price per cui il costo per trattamento è lo stesso a prescindere dalla durata oltre le 12 settimane.

Il primo accordo negoziale di sofosbuvir, secondo il meccanismo prezzo/volume, ha previsto 5 scaglioni di sconto, completati a livello nazionale all'inizio di dicembre 2016. A tale accordo, si è "agganciata" anche la negoziazione della associazione sofosbuvir/ledipasvir, che ha contribuito al raggiungimento degli scaglioni concordati tra la Agenzia del Farmaco e Gilead. Complessivamente per i pazienti trattati nella regione E.R. nell'ambito di tale accordo il rimborso da parte di Gilead è stato di 81.738.946 euro (+10% IVA).

Dal mese di dicembre 2016, quindi, è iniziato il percorso di rinegoziazione del prezzo di entrambi i farmaci.

Ad oggi l'accordo non è ancora stato raggiunto ed AIFA ha precisato di aver condiviso con Gilead, nelle more del nuovo contratto, per i pazienti eccedenti i primi 50.000, l'applicazione del prezzo medio maturato nel corso del precedente accordo fino alla pubblicazione in G.U. del nuovo contratto. Il nuovo contratto dovrebbe prevedere anche una clausola formale che definisca lo sconto applicato nel periodo di *vacatio* e consenta il pagamento del *payback*.

### **Simeprevir**

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

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

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

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

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

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

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

- 10.000 euro (IVA esclusa)

### **Daclatasvir**

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

- 30.000 euro (calcolato da prezzo ex factory),

- 49.512 euro (calcolato da prezzo al pubblico) raddoppia se utilizzato il dosaggio di 90 mg/die. A gennaio 2016 AIFA ha rinegoziato con la ditta BMS il prezzo del farmaco e gli sconti obbligatori per le strutture pubbliche sul prezzo ex-factory (GU n.76 del 1 aprile 2016); la durata di questo accordo negoziale è di 24 mesi. Il primo sconto è entrato in vigore a partire dal 1 giugno 2016, il secondo sconto a partire dal 1 ottobre 2016.

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

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

### **Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir e dasabuvir**

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

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

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

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

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

Il 28 luglio 2016 è stato completato a livello nazionale il primo scaglione di 10.000 pazienti trattati. Da tale data AbbVie, secondo l'accordo negoziale con AIFA, ha reso disponibili 2.000 cicli di trattamento che in seguito al loro completamento su base nazionale sono stati integralmente rimborsati con note di credito alle Aziende sanitarie. Il rimborso per la nostra regione è stato pari a 1.849.511 € (GU 304 del 30 dicembre 2016).

Per il 2° scaglione, il prezzo di cessione negoziato alle Strutture pubbliche del SSN per 12 settimane di trattamento con l'associazione Viekirax® + Exviera® (genotipo 1) è stato fino al 12 febbraio 2017 di:

- 11.666,70 euro (IVA esclusa)

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

- 10.733,36 euro (IVA esclusa)

In seguito alla commercializzazione di elbasvir/grazoprevir (Zepatier®, MSD), AbbVie ha deciso di applicare un ulteriore sconto sulla fornitura dei suoi farmaci alle Strutture pubbliche del SSN e a partire dal 13 febbraio 2017 un trattamento di 12 settimane con l'associazione

Viekirax<sup>®</sup> + Exviera<sup>®</sup> (genotipo 1) è stato di:

- 8.999,10 euro (IVA esclusa)

e con il solo Viekirax<sup>®</sup> (genotipo 4) è stato di:

- 8.279,16 euro (IVA esclusa)

Successivamente, a seguito della negoziazione della associazione sofosbuvir/velpatasvir, AbbVie ha rinegoziato il prezzo dei suoi farmaci che a partire dall'8 maggio 2017 è calcolato su una durata fissa di 8 settimane ed è, rispettivamente:

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

### **Elbasvir/Grazoprevir**

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

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

AIFA ha negoziato con la ditta MSD un accordo prezzo/volume che prevede, per i primi 15.000 pazienti trattati, uno sconto obbligatorio alle Strutture pubbliche del SSN pari al 77,84% sul prezzo ex factory al netto delle riduzioni di legge; tale accordo ha una validità di 36 mesi e comporta che il costo di un trattamento sia pari a 9.000 euro (IVA esclusa). Tale sconto è attualmente in fase di rinegoziazione.

### **Sofosbuvir/velpatasvir**

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

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

AIFA ha negoziato con Gilead un accordo prezzo/volume della durata di 3 anni che prevede 3 scaglioni/anno (calcolati sul n. di pazienti avviati alla terapia con qualsiasi DAA a livello nazionale), a partire da maggio 2017. Tale accordo è stato siglato nel contesto del piano Nazionale di eradicazione del virus dell'epatite C per circa 240.000 pazienti in tre anni.

Per il **1° anno** l'accordo prevede:

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

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

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

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

Il meccanismo dei rimborsi (scontistica fissa + prezzo/volume) è stato comunicato in via confidenziale direttamente da AIFA alle Regioni.

## **I criteri di utilizzo dei DAA**

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

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

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

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

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

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

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

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

**Criterio 6:** Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione.

**Criterio 7:** Epatite cronica con fibrosi METAVIR F2 (o corrispondente Ishack) e/o comorbidità a rischio di progressione del danno epatico [coinfezione HBV, coinfezione HIV, malattie croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento farmacologico, obesità (body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), emoglobinopatie e coagulopatie congenite].

**Criterio 8:** Epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-F1 (o corrispondente Ishack) e/o comorbidità a rischio di progressione del danno epatico [coinfezione HBV, coinfezione HIV, malattie croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento farmacologico, obesità (body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), emoglobinopatie e coagulopatie congenite].

**Criterio 9:** Operatori sanitari infetti.

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

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

## **Le decisioni operative**

## Le decisioni operative

### Scopo del documento

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

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

### Le indicazioni del Gruppo di lavoro

#### Rapporto costo opportunità

Il GdL, sulla base delle prove di efficacia ad oggi

disponibili e per ogni criterio AIFA ha definito gli schemi terapeutici da considerare di scelta rispetto a:

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

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

Nella tab. 2 è riportata una stima del costo attuale dei trattamenti con DAA di durata  $\geq$  a 12 settimane, considerando tutti gli sconti noti o presunti al 30 maggio 2017.

**Tabella 1.** Schemi terapeutici considerati dal gruppo di lavoro che comprendono i farmaci rimborsati in Italia al 30/05/2017. La tabella attuale prevede esclusivamente le strategie terapeutiche raccomandate dalle LG EASL 2016 e consentite dai registri AIFA.

Pazienti con infezione cronica da HCV	genotipo 1a e 1b	genotipo 4	genotipo 2	genotipo 3
<b>con cirrosi compensata</b> (Child A) monoinfetti o co-infetti ( <i>naive o experienced IFN<math>\alpha</math> +RBV</i> ) Criteri 1, 5, 9, 10	PTVr/OBV+DSV $\pm$ RBV GZR+EBR $\pm$ RBV * SOF/VEL	PTVr/OBV+RBV GZR/EBR $\pm$ RBV * SOF+VEL	SOF/VEL	SOF/VEL $\pm$ RBV
<b>senza cirrosi</b> monoinfetti o co-infetti ( <i>naive o experienced IFN<math>\alpha</math> +RBV</i> ) Criteri 3, 4,7,8,9,10,11	PTVr/OBV+DSV $\pm$ RBV GZR/EBR $\pm$ RBV* SOF/VEL	SOF/VEL PTVr/OBV + RBV GZR/EBR $\pm$ RBV *		SOF/VEL $\pm$ RBV
<b>post trapianto</b> Criteri 2 e 6	PTVr/OBV+DSV +RBV SOF/VEL $\pm$ RBV SOF/LDP $\pm$ RBV SOF+DCV <sup>^</sup> $\pm$ RBV	PTVr/OBV + RBV SOF/VEL $\pm$ RBV SOF/LDP $\pm$ RBV SOF+DCV <sup>^</sup> $\pm$ RBV	SOF/VEL $\pm$ RBV SOF+DCV <sup>^</sup> $\pm$ RBV	SOF/VEL $\pm$ RBV SOF+DCV <sup>^</sup> $\pm$ RBV

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

<sup>^</sup> l'uso del DCV a 90 mg/die nei pazienti coinfecti raddoppia il costo del trattamento.

**In azzurro i farmaci per i quali è prevista la classe C (in attesa di pubblicazione su G.U.).** Per questi si attende una decisione di AIFA rispetto alla rimborsabilità nel post trapianto e in eventuali associazioni nei ritrattamenti.

**In grigio i trattamenti con prove di efficacia considerate di qualità inferiore rispetto alle alternative nello stesso setting di pazienti.**

**PINF:** PEGinterferon, **RBV:** ribavirina, **SOF:** sofosbuvir, **SIM:** simeprevir; **PTVr/OBV:** paritaprevir/ritonavir/ombitasvir; **DSV:** dasabuvir, **DCV:** daclatasvir, **GZR:** grazoprevir, **EBR:** elbasvir, **VEL:** velpatasvir.

**Tabella 2.** stima del costo (comprensivo di IVA) dei trattamenti con DAA, considerando gli sconti noti e non noti al 30 maggio 2017. Il costo è indipendente dalla durata, per effetto del meccanismo del flat price.

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

La 3° colonna riporta gli sconti noti.

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

I costi riportati non com-

prendono quelli relativi a ribavirina, per gli schemi terapeutici che comprendono questo farmaco. Per **ribavirina** il costo di 12 settimane, a seconda che il peso del paziente sia <75 kg oppure ≥75 kg è rispettivamente di 37,88 € oppure 46,20 €.

<sup>§</sup>sconto previsto per i primi 15.000 pazienti trattati con elbasvir/grazoprevir secondo la negoziazione prezzo/volume

<sup>#</sup>la MSD sta rinegoziando con AIFA le condizioni del contratto

**Per sofosbuvir e sofosbuvir+ledipasvir, è stata preannunciata da AIFA la riclassificazione in classe C SSN.**

In attesa della pubblicazione in G.U. della relativa determina, si è ritenuto opportuno non riportare nella tabella alcun costo per i regimi che comprendono questi DAA. Per questi si attende una decisione di AIFA rispetto alla rimborsabilità nel post trapianto e in eventuali associazioni nei ritrattamenti.

Per la associazione **sofosbuvir/velpatasvir** il prezzo effettivo di cessione al SSN è stato comunicato confidenzialmente da AIFA alle Regioni al fine di favorire la programmazione della spesa.

Trattamento	Costo (+ IVA) di un trattamento con DAA (12 sett.) (€)	Sconto calcolato al 30.05.2017	Costo finale (+ IVA) di un trattamento con DAA al 30.05.2017 (€)
SOF + (RBV+PIFN)			
SOF + (RBV)			
SOF/LDP ± (RBV)			
SOF+DCV ± (RBV)		---	
PTVr/OBV+DSV ± (RBV)	29.700	66,67%	6.599
PTVr/OBV + (RBV)	27.324	66,67%	6.071
GZR/EBR ± (RBV)	44.674	77,84% <sup>§#</sup>	9.900 (in corso di ri-negoziazione)
SOF + VEL ± (RBV)	55.000	sconto confidenziale (fisso + P/V)	< 9.900

## Decisioni cliniche e organizzative

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

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

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

A tal fine, applicando i **principi di priorità clinica** sopra descritti, e a partire dai criteri di eleggibilità dei registri AIFA dei DAA, **si è deciso di trattare i pazienti che presentano le seguenti caratteristiche:**

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

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

**Criterio 4:** epatite cronica con fibrosi METAVIR F3 (o corrispondente Ishak).

**Criterio 5:** 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.

**Criterio 6:** epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione.

**Criterio 7:** epatite cronica con fibrosi METAVIR F2 (o corrispondente Ishak)

**Criterio 8:** epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-F1 (o corrispondente Ishak) **e comorbidità** a rischio di progressione del danno epatico [coinfezione HBV, coinfezione HIV, malattie

croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento farmacologico, obesità (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), emoglobinopatie e coagulopatie congenite], **o in pazienti oncologici che necessitano di chemioterapia o in donne in età fertile.**

**Criterio 9:** operatori sanitari infetti.

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

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

Una volta **esauriti i criteri sopra elencati**, si inizierà a trattare i pazienti con Fibrosi METAVIR F0-F1 che non presentano comorbidità.

### b. confermare le seguenti decisioni di carattere generale:

1. privilegiare, fra gli schemi terapeutici attualmente disponibili, quello/i che, a parità di efficacia, sicurezza e tollerabilità, presentano il **miglior rapporto costo/opportunità;**
2. **continuare a gestire centralmente i ritrattamenti ed i test di resistenza** al fine di rendere più omogenee le scelte terapeutiche individuando caso per caso quelle più appropriate. Il GdL raccomanda che i campioni per la esecuzione dei test vengano inviati al Laboratorio Unico Metropolitano di Bologna, che è stato individuato dalla Regione come laboratorio di riferimento, allo scopo di garantire una valutazione omogenea attraverso l'applicazione di una unica metodologia di analisi (DGR n. 1712 del 2016);
3. utilizzare preferenzialmente trattamenti che non comprendono inibitori delle proteasi NS3 - 4A nei pazienti con mancata risposta o resistenza a boceprevir, telaprevir o simeprevir.

### c. adottare le seguenti ulteriori strategie rispetto alla terapia:

1. prendere in considerazione ove possibile l'utilizzo di schemi comprendenti ribavirina nel caso di pazienti con precedenti fallimenti terapeutici a regimi contenenti Peg-interferon e ribavirina;
2. **valutare la siero/virologia per epatite B prima di iniziare il trattamento con DAA**, e nel caso il paziente risulti positivo, attenersi per la gestione alle raccomandazioni riportate nelle linee guida EASL 2016, per evitare la riattivazione del virus HBV.

### **Le indicazioni per i ritrattamenti**

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

-predisposto una modulistica da allegare alle richieste di ritrattamento (*Allegato 1*),

-definito criteri sulla base dei quali individuare i pazienti eleggibili a ritrattamento. Tali criteri identificano 2 differenti scenari clinici a seconda della condizione di urgenza o di stabilità clinica del paziente (*vedi pagina successiva*).

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

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

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

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

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

**[segreteriaicrf@regione.emilia-romagna.it](mailto:segreteriaicrf@regione.emilia-romagna.it)**

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

### Scenario clinico 1. Condizioni di urgenza clinica

Eeguire il test di resistenza\* nell'immediato

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

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

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

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

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

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

### Scenario clinico 2. Condizioni di stabilità clinica

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

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

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

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

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

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

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

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

**Allegato 1. Modulistica per il ritrattamento con DAA**File disponibile su richiesta all'indirizzo: [segreteriaacrf@regione.emilia-romagna.it](mailto:segreteriaacrf@regione.emilia-romagna.it)

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

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

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

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

**Schema proposto per il ritrattamento:** \_\_\_\_\_ **per n. settimane** \_\_\_\_\_

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

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

Commenti \_\_\_\_\_  
 Data \_\_\_\_\_

firma del Medico prescrittore

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

## BIBLIOGRAFIA

- AASLD-IDSA HCV Guidance: Initial treatment. Published on Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C (<http://www.hcvguidelines.org>) (ultimo accesso 07.09.2015)
- AASLD-IDSA HCV Guidance: Retreatment of person in whom prior therapy has failed. Published on Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C (<http://www.hcvguidelines.org>) (ultimo accesso 07.09.2015)
- AIFA. Comunicato 367 del 11/06/2014. [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/comunicatistampa/comunicato\\_AIFA\\_n367.pdf](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 2016. *Journal of Hepatology* 2016 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001> [accesso: 02 marzo 2017]
- [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](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](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](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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004075.pdf)
- ECDC European Center for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C in the EU neighborhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm: ECDC; 2010. [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/TER\\_100914\\_HeP\\_BC%20EU\\_neighbourhood.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/TER_100914_HeP_BC%20EU_neighbourhood.pdf) (ultimo accesso 13/05/2013)
- [Fattovich 2004] Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35-50.
- [Fried 2002] Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
- [Hadziyannis 2004] Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
- [Kwon 2011] Kwon H, Lok AS. Does antiviral therapy prevent hepatocellular carcinoma? *Antivir Ther* 2011;16: 787-95.
- [Majori 2008] Majori S, Baldo V, Tommasi I et al. Hepatitis A, B, and C infection in a community of sub-Saharan immigrants living in Verona (Italy). *J Travel Med* 2008;15:323-7.
- [Manns 2001] Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
- [Mazzeo 2003] Mazzeo C, Azzaroli F, Giovanelli S et al. Ten year incidence of HCV infection in northern Italy and frequency of spontaneous viral clearance. *Gut* 2003;52(7):1030-4.
- [Myers RP 2015] AMeyers RP et al. An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29(1):19-34.

