

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 settembre 2020

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 Modena*)
Giorgio Ballardini (*Azienda USL Romagna*)
Paolo Bassi (*Azienda USL Romagna*)
Veronica Bernabucci (*Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena*)
Alberto Faggi (*Azienda USL di Piacenza*)
Carlo Ferrari (*Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma*)
Francesco G. Foschi (*Azienda USL Romagna*)
Giulia Comandini (*Azienda USL Romagna*)
Marco Massari (*Azienda USL di Reggio-Emilia*)
Maria Cristina Morelli (*Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna*)
Fernanda Mori (*Azienda USL Romagna*)
Gian Maria Prati (*Azienda USL di Piacenza*)
Laura Sighinolfi (*Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara*)
Gabriella Verucchi (*Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna*)
Erica Villa (*Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena*)

Farmacisti

Marta Morotti (*Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna*)
Nilla Viani (*Azienda USL di Modena*)
Lucia Rossi (*Azienda USL Romagna*)

Metodologia e coordinamento

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

.....

© Regione Emilia-Romagna 2020

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 settembre 2020*

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 definire, aggiornare e diffondere attraverso un documento di indirizzo regionale 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 analizzando le problematiche legate al loro utilizzo nella pratica clinica. Il Gruppo di Lavoro si riunisce periodicamente per monitorare l'utilizzo dei DAA prescritti ed eventualmente adeguare le strategie terapeutiche tenendo conto dei farmaci disponibili, delle limitazioni d'uso definite a livello nazionale anche al fine di garantire il miglior rapporto costo/opportunità.

Il documento si articola come riportato di seguito.

Indice dei contenuti

Premessa <ul style="list-style-type: none">- Farmaci antivirali diretti disponibili in Europa per il trattamento dell'epatite cronica C- I DAA disponibili in Italia ad oggi- I costi dei DAA- I criteri di utilizzo dei DAA	Pag. 4-14
Le decisioni operative <ul style="list-style-type: none">- Scopo del documento- Le indicazioni del gruppo di lavoro- Decisioni cliniche e organizzative- Le indicazioni per i ritrattamenti	Pag. 15-19
Allegati	Pag. 20
Bibliografia	Pag. 21

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.

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);
- a maggio 2017 è stata commercializzata l'associazione preconstituita di **sofosbuvir + velpatasvir** (inibitore della proteina NS5A) della Gilead Sciences. Si tratta del primo farmaco pangenotipico disponibile;

- ad ottobre 2017 è stata commercializzata l'associazione preconstituita **glecaprevir + pibrentasvir** (inibitore delle proteasi + inibitore della proteina NS5A) della AbbVie. Si tratta di un'ulteriore associazione di farmaci pangenotipica;
- ad aprile 2018 è stata commercializzata l'associazione preconstituita di **sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir** (inibitori della proteina NS5A, inibitori dell'RNA polimerasi NS5B e della proteasi virale NS3-NS4A) secondo pangenotipico della Gilead Sciences.

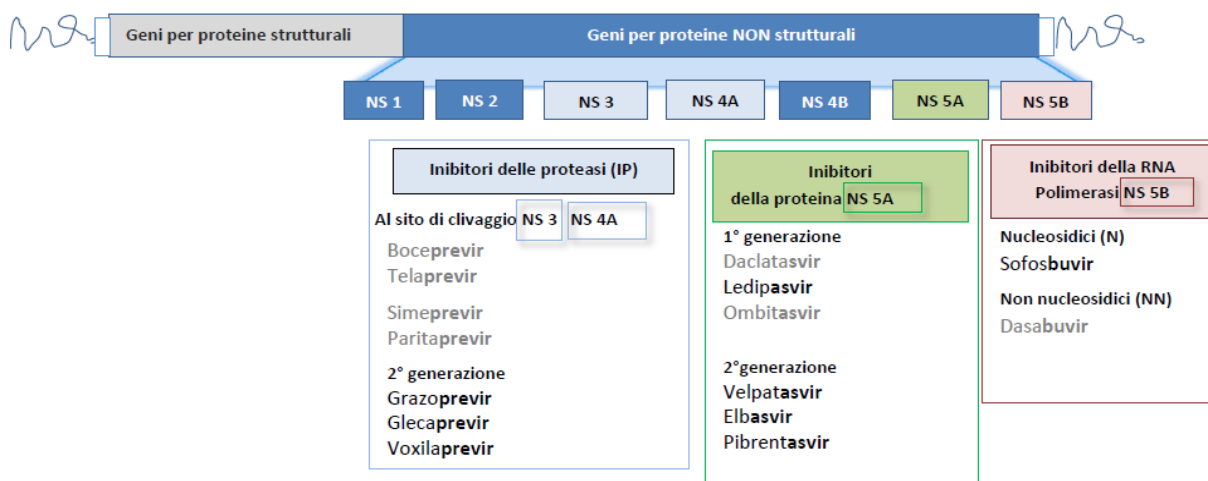
La Figura 1 schematizza la classificazione dei DAA sulla base del loro meccanismo d'azione

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".

In grigio i farmaci non più disponibili in Italia.



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 rimborsabili in Italia

Attualmente sono disponibili per il trattamento dell'epatite C cronica in regime SSN:

- **elbasvir/grazoprevir** (Zepatier®), commercializzato a partire dal 4 febbraio 2017 (GU 28 del 3 febbraio 2017), prodotto da MSD;
- **sofosbuvir + velpatasvir** (Epclusa®), commercializzato a partire dal 12 maggio 2017 (GU n. 96 del 26 aprile 2017). Si tratta del primo pangenetico prodotto da Gilead Sciences;
- **glecaprevir + pibrentasvir** (Maviret®), commercializzato a partire dal 6 ottobre 2017 (GU n. 226 del 27 settembre 2017): si tratta del primo pangenetico prodotto da AbbVie;
- **sofosbuvir + ledipasvir** (Harvoni®), che a partire dal 13 aprile 2018, considerata l'estensione di indicazione al trattamento di **pazienti di età compresa fra 12 e 18 anni**, ha concordato con AIFA la fornitura (intero trattamento di 12 settimane) diretta da Gilead al prezzo simbolico di 1 euro alle Aziende Sanitarie che ne fanno richiesta, di un certo numero di pazienti a livello nazionale. Le richieste sono svincolate dal registro AIFA, devono originare dalla prescrizione dei centri individuati da AIFA (per la nostra Regione sono le Aziende Ospedaliero-Universitarie di Bologna, Ferrara e Parma) e devono contenere un codice identificativo del paziente e l'anno di nascita. Per la nostra regione si deve comunque compilare il PT regionale SOLE ed utilizzare il codice di tale PT. Tale accordo è prossimo al raggiungimento del numero di pazienti predefinito. Per la indicazione **nell'adulto** la associazione preconstituita non è più rimborsata dal 2 giugno 2017 (vedi di seguito);

- **sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir** (Vosevi®), disponibile a partire dal 19 aprile 2018 (GU n. 90 del 18 aprile 2018): è il primo pangenetico che associa le tre classi di DAA, prodotto da Gilead.

A tutti i DAA è stato riconosciuto il requisito dell'innovatività terapeutica che attualmente è scaduto (per Zepatier® il 3 febbraio 2020 e il 26 aprile 2020 per Maviret®, Epclusa® e Vosevi®). A partire da queste date la spesa di tali prodotti non incide più sul fondo dei farmaci innovativi istituito dalla Legge n. 190/2014 ma ricade sulla spesa farmaceutica ospedaliera. Unica eccezione è rappresentata dalla spesa per l'utilizzo di Maviret® in pazienti adolescenti dai 12 ai 18 anni di età; tale estensione AIFA in fase di estensione della rimborsabilità ha riconosciuto il requisito di innovatività valido fino al 3 luglio 2023 (GU 177 del 15 luglio 2020).

E' ancora 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 SOLE che raccoglie le informazioni principali sulla patologia, sulla strategia terapeutica e sul follow-up.

I DAA non più disponibili/rimborsabili

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 al 1 giugno 2017.

A partire dal 15 maggio 2015 è stata commercializzata e rimborsata dal SSN anche l'associazione **sofosbuvir + ledipasvir (Harvoni®)** (GU n. 109 del 13 maggio 2015).

Dal 2 giugno 2017 entrambi i farmaci sono stati riclassificati in fascia C e quindi non sono più rimborsati dal SSN (GU 126 del 1 giugno 2017). Essi continuano ad essere disponibili sul mercato italiano alle condizioni di vendita descritte successivamente e i relativi registri rimangono comunque sulla piattaforma web per mantenere attivo il monitoraggio delle eventuali prescrizioni (Comunicazione AIFA del 6 giugno 2017).

Simeprevir (Olysio®) è stato autorizzato alla rimborsabilità nel febbraio 2015 (GU n. 44 del 23 febbraio

2015). Il farmaco non è più in commercio da dicembre 2018.

Daclatasvir (Daklinza®) è stato autorizzato alla rimborsabilità a partire dal 15 maggio 2015 (GU n. 101 del 4 maggio 2015). Il farmaco non è più in commercio da dicembre 2018.

Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir (Viekirax®) e dasabuvir (Exviera®) sono stati autorizzati alla rimborsabilità a partire dal 29 maggio 2015 (GU 118 del 23 maggio 2015). La Ditta AbbVie ha comunicato che a partire da luglio 2019 sarebbe cessata la produzione delle specialità medicinali Viekirax® ed Exviera®.

AIFA ha proceduto alla chiusura del registro web a partire dalla data del 01/07/2019. Di conseguenza a partire da questa data non possono essere iniziati nuovi trattamenti con i farmaci Viekirax® ed Exviera® mentre gli accordi di condivisione del rischio (MEA) applicati al registro restano attivi per i trattamenti con data di prima dispensazione farmaco antecedente al 01/07/2019, al fine di consentire il completamento dei trattamenti in corso in regime SSN.

I costi dei DAA disponibili in Italia (a settembre 2020)

Elbasvir/Grazoprevir

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

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

A partire dal 15 febbraio 2018 e fino al 31 dicembre 30 aprile 2018, MSD ha concordato con AIFA un aumento della scontistica sul prezzo ex-factory che da 80,30% è passata a 85,23%. Tale scontistica è stata successivamente confermata ed è attualmente in vigore dal 1 gennaio 2019 insieme all'abolizione del meccanismo prezzo/volume (GU 66 del 19.03.2019).

Di conseguenza il costo di un trattamento di 12 settimane è di:

- 6.000 euro (IVA esclusa).

Con l'uscita dal fondo dei farmaci innovativi dal 4 febbraio 2020 questa spesa ricade sulla spesa farmaceutica ospedaliera.

Glecaprevir/pibrentasvir

Sulla base del prezzo a confezione riportato sulla determina AIFA, il costo per 8 settimane di trattamento (a prescindere dall'effettiva durata), con il DAA pangenotipico Maviret® è di:

- 28.000 euro (calcolato da prezzo ex factory),
- 46.211 euro (calcolato da prezzo al pubblico).

Dal 27 aprile 2020, considerata la scadenza del requisito di innovatività per il trattamento di pazienti adulti AbbVie ha:

- applicato le riduzioni di legge (-5%, -5%);
- confermato il *flat price* per i trattamenti oltre le 8 settimane.

Il costo di un trattamento di 8/12 settimane ora è di:

- 5.493 euro (IVA esclusa)

Successivamente è stata pubblicata la determina di rimborsabilità per l'estensione di indicazioni nel trattamento di adolescenti di età compresa fra i 12 e 18 anni; per questa fascia di età è stato riconosciuto a Maviret® il requisito di innovatività e l'inserimento nel fondo per i farmaci innovativi fino al 3 luglio 2023, alle medesime condizioni economiche negoziate per il trattamento di pazienti adulti (GU 177 del 15 luglio 2020).

Sofosbuvir/velpatasvir

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

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

Dal 4 agosto 2020 sono in vigore le nuove condizioni di rimborsabilità negoziate con AIFA (GU 193 del 3 agosto 2020). La rinegoziazione:

- ha abolito il precedente accordo prezzo/volume e riconosce uno sconto confidenziale alle strutture pubbliche e convenzionate con il SSN per l'acquisto di ogni confezione di Epclusa®;
- prevede che per i ritrattamenti (durata 24 settimane) il costo sostenuto per le confezioni superiori alle prime tre, verrà rimborsato alle strutture SSN attraverso l'emissione di una nota di credito. La richiesta di rimborso è gestita tramite il registro AIFA.

E' stato inoltre concordato che, nel caso sia necessario ritrattare un paziente con Vosevi® a causa del fallimento di un precedente trattamento con Epclusa®, la spesa sostenuta per quest'ultimo verrà rimborsata per esteso, tramite emissione di una nota di credito alle strutture SSN.

Il costo di un trattamento di 12 settimane ora è di:

- 5.493,99 euro (IVA esclusa)

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

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

- 49.046 euro (calcolato dal prezzo ex factory)
- 80.946 euro (calcolato dal prezzo al pubblico).

Dal 4 agosto 2020 sono in vigore le nuove condizioni di rimborsabilità negoziate con AIFA (GU n. 193 del 3 agosto 2020) che prevedono:

- la rimborsabilità del trattamento anche nei pazienti *naïve* (durata del trattamento 8 settimane o, nei pazienti cirrotici, 12 settimane);
- limitatamente ai pazienti *naïve* il costo di 12 settimane di trattamento è stato allineato a quello di 8 settimane (*flat price*);
- per i ritrattamenti con Vosevi® di pazienti in fallimento con Eclusa® verrà rimborsato attraverso una nota di credito alle strutture SSN, l'intero costo da loro sostenuto per quest'ultimo farmaco.

Per effetto della negoziazione:

- il costo di un trattamento di un **paziente naïve** (8/12 settimane) è di:
 - 5.493,99 € (flat price, IVA esclusa)

-il costo di un **ritrattamento** (12 settimane) è di:

- 8.241€ (IVA esclusa)

Vedi Tabella 2 per i dettagli.

La cronologia dei costi dei DAA non più disponibili a carico SSN

Sofosbuvir e Sofosbuvir + ledipasvir

Per le condizioni negoziali concluse (2015-2016) si rimanda alle versioni precedenti di questo documento disponibili all'indirizzo:

<http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/ptr/ptr/archivio>

In seguito alla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della determina di riclassificazione in classe C, Gilead ha inviato a tutti i Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie del SSN una nota dove sono descritte le nuove condizioni di vendita di Sovaldi® e Harvoni®.

In questa nota viene comunicato che:

1. per i trattamenti avviati a partire dalla fine del precedente accordo (dal 7 dicembre 2016 al 1 giugno 2017) Gilead ha negoziato con AIFA un rimborso con nota di credito alle Aziende sanitarie della differenza fra il prezzo pagato ed il prezzo medio maturato nel corso del precedente contratto. Una prima quota di questo rimborso è stata formalizzata con GU n. 159 del 10 luglio 2017; il saldo con GU n. 297 del 21.12.2017. Anche per questi pazienti è stato mantenuto il meccanismo di capping (*flat price*) per i trattamenti oltre le 12 settimane.

2. per i pazienti/ritrattamenti avviati a partire dal 2 giugno 2017, Gilead applica, sul prezzo ex-factory, uno sconto che porta il costo di un trattamento al costo medio di una terapia di 12 settimane sostenuto dal SSN nel periodo di validità del contratto precedente. Tale sconto viene erogato alle Aziende sanitarie come rimborso trimestrale in fattura. In questo caso Gilead non riconosce più il meccanismo di capping, quindi il costo di un trattamento è proporzionale alla sua durata.

Simeprevir

Il primo accordo negoziale con la ditta produttrice (Janssen Cilag), si è basato su una misura di delisting, ovvero sulla riclassificazione in classe C del telaprevir, prodotto dalla stessa Azienda, e sua sostituzione con simeprevir; la copertura finanziaria per la commercializzazione di simeprevir era rappresentata dal residuo di un tetto di fatturato a 24 mesi mai raggiunto. Il telaprevir era stato contestualmente riclassificato 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 era 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 avuto una validità di 24 mesi.

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

- 10.000 euro (IVA esclusa)

Dal 24 febbraio 2018 ha perso il requisito dell'innovatività terapeutica; il prezzo non è stato rinegoziato. Attualmente il farmaco non è più in commercio.

Daclatasvir

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

- 30.000 euro (calcolato da prezzo ex factory),
- 49.512 euro (calcolato da prezzo al pubblico) raddoppiava 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 76 del 1 aprile 2016); la durata di questo accordo negoziale è stata 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®) era:

- 9.000 euro (IVA esclusa)

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

Dal 5 maggio 2018 ha perso il requisito dell'innovatività terapeutica. Attualmente il farmaco non è più in commercio.

Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir e dasabuvir

Per il dettaglio delle condizioni negoziali concluse (2015-2018) si rimanda alle versioni precedenti di questo documento disponibili all'indirizzo:

<http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/ptr/ptr/archivio>

A seguito della negoziazione e commercializzazione dei nuovi farmaci Zepatier® (MSD) ed Eplclusa® (Gilead), AbbVie ha abbassato il prezzo dei suoi farmaci e successivamente, alla scadenza del contratto ha concordato con AIFA nuove condizioni negoziali (GU 139 del 17 giugno 2017).

Sulla base del prezzo a confezione riportato sulla nuova determina AIFA e dell'accordo negoziale che prevedeva il pagamento di 8 settimane di terapia (a prescindere dall'effettiva durata), il costo di un trattamento con l'associazione Viekirax® + Exviera® (genotipo 1) era di:

- 28.000 euro (calcolato dal prezzo ex factory)
 - 46.211 euro (calcolato da prezzo al pubblico)
- e con il solo Viekirax® (genotipo 4) era di:
- 25.760 euro (calcolato dal prezzo ex factory)
 - 42.514 euro (calcolato da prezzo al pubblico)

In questa determina AIFA si faceva riferimento ad uno sconto obbligatorio per le strutture pubbliche sul prezzo ex-factory e alla durata dell'accordo negoziale di 12 mesi, senza presentarne i particolari.

Sulla base del nuovo prezzo, in vigore dall'8 maggio 2017 come strategia commerciale (ratificato suc-

cessivamente con GU 139 del 17 giugno 2017), comunicato da AbbVie, il costo di un trattamento era rispettivamente:

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

Dal 24 maggio 2018 hanno perso il requisito dell'innovatività terapeutica. AbbVie ha comunicato la cessata commercializzazione da luglio 2019.

Elbasvir/Grazoprevir

Sulla base del prezzo a confezione riportato sulla prima determina AIFA, il costo per 8 settimane di trattamento (a prescindere dall'effettiva durata), con Zepatier® era di:

- 28.000 euro (calcolato da prezzo ex factory),
- 46.211 euro (calcolato da prezzo al pubblico).

AIFA ha negoziato con la ditta MSD un accordo prezzo/volume che prevedeva a partire dal 4 febbraio 2017, 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 avuto una validità di 36 mesi. Fino al 14 febbraio 2018 il costo di un trattamento è stato:

- 9.000 euro (IVA esclusa).

Successivamente la MSD ha deciso di applicare fin da subito la scontistica massima concordata per cui dal 15 febbraio 2018 il costo di un trattamento è:

- 6.000 euro (IVA esclusa).

Sofosbuvir/velpatasvir

Sulla base del prezzo a confezione riportato sulla prima determina AIFA, il costo per 12 settimane di trattamento con il DAA pangenotipico Eplclusa® era 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 prevedeva 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 considerando di trattare circa 250.000 pazienti in tre anni.

Per il 1° anno l'accordo prevedeva:

- l'applicazione di uno sconto fisso sul prezzo ex-factory, 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, rimborsato alle Aziende

Sanitarie a conguaglio alla fine dell'anno mobile (aprile 2018).

Inoltre, in un accordo integrativo successivo, che ha avuto una validità di un anno (fino al 12 aprile 2018), AIFA ha concordato con Gilead, un numero prestabilito di ritrattamenti allo stesso costo di una terapia di 12 settimane, con lo stesso meccanismo di rimborso mensile (sconto fisso) e meccanismo di capping con rimborso annuale.

Tale condizione era limitata a pazienti a rischio di progressione di malattia e privi di alternative terapeutiche per i quali fosse fallito un regime contenente un altro inibitore NS5A ed ai quali venisse prescritto un regime di Epclusa® + RBV per 24 settimane.

Nel 2° anno l'accordo in vigore prevedeva che si ripartisse dal prezzo medio raggiunto il primo anno e che:

- venisse mantenuto lo sconto fisso sul prezzo ex factory al quale si aggiungeva la differenza dal prezzo medio raggiunto nell'anno precedente. Entrambi sono stati rimborsati alle Aziende sanitarie mensilmente mediante nota di credito, riferita alla fattura emessa per ciascun ordine.

Erano, inoltre, previsti 3 scaglioni con uno sconto aggiuntivo al superamento di ogni scaglione di pazienti rimborsato alle Aziende Sanitarie a conguaglio alla fine del 2° anno mobile (aprile 2019).

Dal secondo anno in poi non era previsto il meccanismo di capping a 12 settimane per i ritrattamenti della durata di 24 settimane.

Nel 3° anno mobile dell'accordo era previsto di procedere come nel 2°.

Il meccanismo dei rimborsi (scontistica fissa + prezzo/volume) è stato comunicato in via confidenziale direttamente da AIFA alle Regioni al fine di favorire la programmazione della spesa.

Da maggio 2019 (inizio del 3° anno mobile) e fino al 4 agosto 2020 (GU n. 193 del 3 agosto 2020) il costo di un trattamento con Epclusa® è stato pari al costo medio dell'anno precedente:

- 6.620 euro (IVA esclusa)

Non sono stati applicati ulteriori sconti in quanto non sono stati superati gli scaglioni previsti.

Glecaprevir/pibrentasvir

Sulla base del prezzo a confezione riportato sulla prima determina AIFA, il costo per 8 settimane di trattamento (a prescindere dall'effettiva durata), con il DAA pangenotipico Maviret® era di:

- 28.000 euro (calcolato da prezzo ex factory),
- 46.211 euro (calcolato da prezzo al pubblico).

AIFA ha negoziato con AbbVie un accordo prezzo/volume della durata di circa 2,5 anni (fino ad aprile 2020). Sul 1° scaglione di pazienti (avviati alla

terapia con qualsiasi DAA a livello nazionale) al costo ex factory di un trattamento è stato applicato uno sconto confidenziale con nota di credito alle Aziende sanitarie e sempre attraverso nota di credito è avvenuto il rimborso legato al *flat price* (capping) per i trattamenti oltre le 8 settimane.

Il 30 aprile 2018 è stato superato il 1° scaglione del 1° anno mobile; il 2° scaglione si è concluso il 27 settembre 2018, in coincidenza con il termine del 1° anno mobile. La Ditta, con una nota ufficiale di maggio 2018, ha comunicato alla Regione che il costo effettivo di un trattamento per il 2° scaglione sarebbe stato di 4.000 euro (IVA esclusa). La comunicazione è stata oggetto di un nostro approfondimento con la Ditta e con AIFA ai fini interpretativi della modalità di calcolo del conguaglio. Da tale approfondimento è risultato che, analogamente a quanto avveniva per i farmaci Gilead, il prezzo del 2° scaglione di Maviret®, comunicato dalla Ditta, era in realtà un prezzo "provvisorio". Quello definitivo dell'intero anno mobile (prezzo medio) rispetto al quale avveniva il conguaglio è dipeso dal volume dei trattamenti effettuati per ciascuno scaglione dell'anno mobile.

Il costo di un trattamento fino al 26 aprile 2020 è stato:

- 6.087 euro circa (IVA esclusa).

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

Sulla base del prezzo a confezione riportato sulla prima determina AIFA, il costo per 12 settimane di trattamento con il DAA pangenotipico Vosevi® era di:

- 49.046 euro (calcolato dal prezzo ex factory)
- 80.946 euro (calcolato dal prezzo al pubblico).

Il primo accordo per la rimborsabilità a carico del SSN era limitato ai pazienti HCV positivi con precedente fallimento a trattamenti con DAA di seconda generazione, inclusi soggetti falliti a un inibitore NS 5A. AIFA ha negoziato con Gilead uno sconto obbligatorio confidenziale per le strutture pubbliche sul prezzo ex-factory da applicarsi con l'emissione di note di credito alle aziende sanitarie su base mensile.

Il costo di un trattamento fino al 3 agosto 2020 è stato:

- 10.098 (IVA esclusa).

I criteri di utilizzo dei DAA

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

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

Nelle GU 75 del 30 marzo 2017 e GU 243 del 16 ottobre 2019, 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.

Non sono stati definiti a livello nazionale criteri di priorità per l'accesso ai trattamenti.

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 comorbilità 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 ≥ 30 kg/m²), emoglobinopatie e coagulopatie congenite].

Criterio 8: Epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-F1 (o corrispondente Ishack) e/o comorbilità 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 ≥ 30 kg/m²), emoglobinopatie e coagulopatie congenite].

Criterio 9: Operatori sanitari infetti.

Criterio 10: Epatite cronica o cirrosi epatica in paziente con insufficienza renale cronica in trattamento dialitico (*aggiornamento del 14 ottobre 2019*).

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

Criterio 12: Epatite cronica o cirrosi epatica in pazienti che non possono accedere alla biopsia epatica e/o al fibroscan per motivi socio-assistenziali (*GU 243 del 16 ottobre 2019*).

Modifiche relative ai Registri AIFA per i medicinali per il trattamento dell'epatite C cronica (a partire dal 20/06/2017)

Comunicato AIFA del 5 agosto 2020

Attivazione web e pubblicazione schede di monitoraggio Registri VOSEVI - aggiornamento criteri

Facendo seguito alla pubblicazione della determinazione AIFA nella GU n.193 del 03.08.2020, a partire dal 04.08.2020 il Registro web-based VOSEVI è stato aggiornato con l'introduzione di un nuovo schema terapeutico.

Si ricorda che le prescrizioni relative unicamente alle indicazioni rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale, attraverso la citata pubblicazione, dovranno essere effettuate in accordo ai criteri di eleggibilità e appropriatezza prescrittiva riportati nella scheda clinica, scaricabile in formato .zip, dalla lista dei "Registri e PT Attivi", raggiungibile dal box "Link correlati"

Comunicato AIFA del 17 luglio 2020

Attivazione Web e pubblicazione schede di monitoraggio - Registro MAVIRET

A seguito della pubblicazione della Determina AIFA nella GU n.177 del 15.07.2020, a partire dal 16.07.2020 è possibile utilizzare, in regime di rimborsabilità SSN, il medicinale MAVIRET per la seguente indicazione terapeutica:

Maviret è indicato per il trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) negli adulti e negli adolescenti di età compresa tra dodici e diciotto anni

Si ricorda che le prescrizioni relative unicamente alle indicazioni rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale, attraverso la citata pubblicazione, dovranno essere effettuate in accordo ai criteri di eleggibilità e appropriatezza prescrittiva riportati nella scheda clinica, scaricabile in formato .zip, dalla lista dei "Registri e PT Attivi", raggiungibile dal box "Link correlati".

Si specifica infine che, a partire dal 16.07.2020, il registro in oggetto è disponibile sulla piattaforma web; pertanto si invitano i referenti regionali a procedere all'abilitazione dei Centri sanitari autorizzati, accedendo al sistema.

Comunicato AIFA del 17 ottobre 2019

Attivazione web e pubblicazione schede di monitoraggio registri HCV – Aggiornamento criteri

Facendo seguito alla pubblicazione della determinazione AIFA nella GU n.243 del 16.10.2019 e come anticipato nel comunicato del 14.10.2019, a partire dal 17.10.2019 è stato introdotto nei Registri AIFA dei farmaci ad azione antivirale diretta di ultima generazione (DAAs) il nuovo criterio di trattamento ("criterio 12") ed è stato modificato il criterio 10.

Si comunica inoltre che, a partire dal 17.10.2019, i registri web based dei farmaci Eplclusa, Maviret, Vosevi, Zepatier sono stati aggiornati secondo le modifiche introdotte.

Infine si ricorda che è possibile consultare le schede cliniche dei medicinali in oggetto, scaricabili in formato pdf dalla lista dei "Registri e PT Attivi".

Comunicato AIFA del 1 luglio 2019

Chiusura Registro di Monitoraggio VIEKIRAX/EXVIERA

E' pervenuta presso l'Ufficio RM la comunicazione del ritiro dal mercato delle specialità medicinale Viekirax ed Exviera. A seguito di tale comunicazione, l'Ufficio RM ha proceduto alla chiusura del registro per l'indicazione "trattamento dell'epatite C cronica negli adulti", a partire dalla data del 01/07/2019.

Comunicato AIFA del 11 aprile 2019

Chiusura Registro di Monitoraggio OLYSIO

E' pervenuta presso l'Ufficio RM la comunicazione del ritiro dal mercato della specialità medicinale Olysio. A seguito di tale comunicazione, l'Ufficio RM, dopo aver effettuato i controlli di prassi e verificato sulla piattaforma web che dal 29/06/2017 non risultano inserimenti di trattamenti da parte degli Utenti, ha proceduto alla chiusura del registro per l'indicazione "trattamento dell'epatite C cronica negli adulti"

Comunicato AIFA del 11 aprile 2019

Chiusura Registro di Monitoraggio HARVONI

L'ufficio RM, preso atto che sulla piattaforma web non risultano inserimenti di trattamenti da parte degli Utenti a partire dal 02/12/2017, ha proceduto, in data 01/04/2019, alla chiusura del registro per il trattamento dell'epatite

Comunicato AIFA del 11 aprile 2019

Chiusura Registro di Monitoraggio SOVALDI

L'ufficio RM, preso atto che sulla piattaforma web non risultano inserimenti di trattamenti da parte degli Utenti a partire dal 12/06/2017, ha proceduto, in data 01/04/2019, alla chiusura del registro per il trattamento dell'epatite C.

Comunicato AIFA del 10 maggio 2018

Registro Zepatier®

Al fine di garantire una gestione del monitoraggio del medicinale più flessibile, la scheda del Registro web-based ZEPATIER per il trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) negli adulti è stata semplificata con le seguenti modifiche:

- Eliminazione in scheda di Eleggibilità e Dati Clinici dei seguenti campi: profilo di RAVs, genotipo IL-28, sezione funzione renale, controindicazioni a IFN
- Eliminazione dell'obbligatorietà della rivalutazione a 4-6 settimane dall'inizio del trattamento
- Eliminazione dell'obbligatorietà della SVR a 24 settimane dalla fine del trattamento
- Si specifica che le modifiche sopra descritte hanno effetto retroattivo, pertanto anche i trattamenti già inseriti a sistema sono oggetto delle modifiche.

Comunicato AIFA del 3 maggio 2018

Registro Eplusa®

Al fine di garantire una gestione del monitoraggio del medicinale più flessibile, la scheda del Registro web-based EPCLUSA per il trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) negli adulti è stata semplificata con le seguenti modifiche:

- Eliminazione in scheda di Eleggibilità e Dati Clinici dei seguenti campi: presenza di NS5A RAVs, genotipo IL-28, sezione funzione renale, controindicazioni a IFN
- Eliminazione dell'obbligatorietà della rivalutazione a 4-6 settimane dall'inizio del trattamento
- Eliminazione dell'obbligatorietà della SVR a 24 settimane dalla fine del trattamento

Si specifica che le modifiche sopra descritte hanno effetto retroattivo, pertanto anche i trattamenti già inseriti a sistema sono oggetto delle modifiche

Comunicato AIFA del 20 febbraio 2018

Registri Viekirax®/Exviera®

Facendo seguito alla comunicazione del 21/06/2017, si informano gli utenti dei Registri di Monitoraggio che, a partire dal 20/02/2018, il Registro web-based VIEKIRAX/EXVIERA è stato aggiornato con l'implementazione delle seguenti modifiche:

- Riduzione a 12 settimane della durata dello schema terapeutico per i pazienti con criterio 5 e genotipo 4;
- Inserimento dello schema a 12 settimane per i pazienti con criterio 9-11, genotipo 1a e stadiazione METAVIR F0-F3. Lo schema a 24 settimane (già presente) sarà selezionabile solo per i pazienti con stadiazione F4;
- Inserimento dello schema senza ribavirina per i pazienti con criterio 5 e genotipo 1b.

Comunicato AIFA del 23 gennaio 2018

Facendo seguito alla comunicazione del 08/05/2017, si informano gli utenti dei Registri Farmaci sottoposti a Monitoraggio che è stata attivata, nel Registro DAKLINZA, la funzionalità che permette l'inserimento dei trattamenti con un'associazione di almeno due farmaci antivirali ad azione diretta di seconda generazione (Direct Acting Agents-DAAs) in seguito al fallimento di regimi terapeutici senza interferone. Si specifica che tale funzionalità è attualmente attiva per i seguenti Registri:

- Harvoni[®] in associazione a Olysio[®]
- Epclusa[®] in associazione a Olysio[®]
- Zepatier[®] in associazione a Sovaldi[®]
- Daklinza[®] in associazione a Sovaldi[®] e Olysio[®]

Comunicato AIFA del 29 agosto 2017

Facendo seguito alla comunicazione del 08/05/2017, si informano gli utenti dei Registri Farmaci sottoposti a Monitoraggio che è stata attivata la funzionalità che permette l'inserimento dei trattamenti con un'associazione di almeno due farmaci antivirali ad azione diretta di seconda generazione (Direct Acting Agents-DAAs) in seguito al fallimento di regimi terapeutici senza interferone. Si specifica che tale funzionalità è attualmente attiva per i seguenti Registri:

- Epclusa[®] (per l'uso in associazione con Olysio[®])
- Zepatier[®] (per l'uso in associazione a Sovaldi[®]*)

*per tale utilizzo è previsto per Sovaldi[®], attualmente in classe C SSN, l'applicazione del prezzo medio pagato nel periodo dicembre 2016 - giugno 2017. Per tale utilizzo l'acquisto da parte delle Aziende sanitarie deve avvenire secondo le modalità comunicate da Gilead per gli ordini effettuati dopo l'esclusione del farmaco dalla rimborsabilità.

Dal 21/06/2017

Registri Viekirax[®]/Exviera[®]

Le modifiche apportate sono le seguenti:

- riduzione a 12 settimane della durata dello schema terapeutico per i pazienti con criterio 5 e genotipo 4;
- inserimento dello schema a 12 settimane per i pazienti con criterio 9-11, genotipo 1a e stadiazione METAVIR F0-F3. Lo schema a 24 settimane (già presente) sarà selezionabile solo per i pazienti con stadiazione F4;
- inserimento dello schema senza ribavirina per i pazienti con criterio 5 e genotipo 1b.

Le modifiche sopra riportate non sono attualmente disponibili nel Registro di monitoraggio web-based, pertanto, nelle more della loro implementazione online, si invita a fare riferimento alle **schede cartacee** pubblicate sul sito istituzionale.

Dal 20/06/2017

Registro Epclusa[®]

Le modifiche apportate a sistema sono relative all'eliminazione dei blocchi all'eleggibilità per i pazienti con *criterio 2* (Epatite ricorrente HCV-RNA positiva del fegato trapiantato in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione) e con *criterio 6* (Epatite cronica dopo trapianto di organo solido - non fegato - o di midollo in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione).

Le decisioni operative

Le decisioni operative

Scopo del documento

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

1. effettuare i trattamenti tenendo conto delle caratteristiche (gravità clinica e genotipo) dei pazienti afferenti ad ogni Centro e delle raccomandazioni delle LG.
2. definire i criteri di scelta fra i trattamenti disponibili che considerino oltre gli aspetti clinici anche quelli di sostenibilità.

Le indicazioni del Gruppo di lavoro

Quale farmaco antivirale utilizzare

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 2020 rispetto alle opzioni terapeutiche di prima linea raccomandate e considerate clinicamente sovrapponibili per efficacia e sicurezza (vedi tabella 1).

Tenuto conto della recente estensione della rimborsabilità di SOF/VEL/VOX anche al trattamento di pazienti *naive* e dell'allineamento del costo dei diversi regimi con DAA in tale scenario, il Gruppo di Lavoro ritiene che l'uso di **SOF/VEL/VOX nei pazienti *naive* al trattamento con DAA, dovrebbe essere limitato:**

- ai pazienti con infezione da HCV genotipo 3 e cirrosi compensata (Child A) oppure
- ai pazienti che presentano resistenze multiple ai DAA,

al fine di preservarne l'efficacia nei ritrattamenti.

Nella tab. 2 è riportato il costo attuale dei trattamenti con i DAA rimborsati dal SSN, considerando gli sconti noti al 1 settembre 2020.

Inoltre nella tab.3 è riportato il costo dei trattamenti contenenti sofosbuvir e sofosbuvir/ledipasvir attualmente non rimborsati dal SSN ma ancora in commercio in Italia.

Tabella 1. Schemi terapeutici considerati dal gruppo di lavoro che comprendono i farmaci rimborsati in Italia al 01/09/2020.

La tabella prevede le principali strategie terapeutiche raccomandate dalle LG EASL 2020 e consentite dai registri AIFA.

Pazienti con infezione cronica da HCV	genotipo 1a e 1b	genotipo 4	genotipo 2	genotipo 3
con cirrosi compensata (Child A) monoinfetti o coinfetti Criteri 1, 9, 10, 5, 12	GZR/EBR * SOF/VEL GLE/PIB	GZR/EBR * SOF/VEL GLE/PIB	SOF/VEL GLE/PIB	GLE/PIB [^] SOF/VEL/VOX ^{^^}
senza cirrosi monoinfetti o coinfetti Criteri 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12	GZR/EBR * SOF/VEL GLE/PIB	SOF/VEL GZR/EBR * GLE/PIB		SOF/VEL GLE/PIB
con cirrosi scompensata [§] Criterio 1 (Child B), 12 Criterio 5 (Child B e C)	SOF/VEL + RBV [#]			
post trapianto Criteri 2 e 6	SOF/VEL ** GLE/PIB ^{^^^}			

* 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.

** è prevista l'aggiunta di RBV solo per i cirrotici scompensati (Child B e C).

[^] la durata del trattamento con GLE/PIB è di 8 settimane;

^{^^} la durata del trattamento con SOF/VEL/VOX è di 12 settimane.

^{^^^} solo nei pazienti senza cirrosi o con cirrosi Child A e eGFR <30 ml/min/1.73 m²

[#] nei pazienti intolleranti alla RBV la durata del trattamento RBV free dovrà essere di 24 settimane

[§] le LG raccomandano l'inclusione della RBV nel regime terapeutico. Regimi senza RBV sono raccomandati solo nei pazienti intolleranti o che presentano controindicazioni.

Per tutti i criteri AIFA le formulazioni contenenti un inibitore proteasi sono controindicate per cirrosi Child B.

RBV: ribavirina, **GZR:** grazoprevir, **EBR:** elbasvir, **VEL:** velpatasvir; **GLE/PIB:** glecaprevir/pibrentasvir; **SOF/VEL/VOX:** sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

Tabella 2.

Costo (comprensivo di IVA) dei trattamenti con i DAA, al 01.09.2020.

Il costo è indipendente dalla durata del trattamento, per effetto del meccanismo di flat price.

La 2° colonna della tabella riporta il costo calcolato sulla base del prezzo ex factory (exF) pubblicato in Gazzetta Ufficiale + IVA.

Tale costo è stato calcolato, per i farmaci AbbVie, in base al nuovo contratto, su 8 settimane di trattamento; per gli altri farmaci su 12 settimane indipendentemente dall'effettiva durata.

La 3° colonna riporta gli sconti noti.

La 4° colonna riporta il costo di un trattamento con DAA, al netto degli sconti applicati e dei rimborsi del flat price.

I costi riportati non comprendono 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 €.

^Dal 4 luglio 2020 rimborsato dal SSN attraverso il fondo dei farmaci innovativi non oncologici limitatamente al "trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) negli adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni" (GU 177 del 15 luglio 2020)

*Dal 4 agosto 2020 il farmaco è rimborsato dal SSN sia per i pazienti *naïve* sia per i ritrattamenti.

#Costo di un trattamento per un paziente *naïve* (8/12 settimane)

§ Costo di un ritrattamento (12 settimane)

Trattamento	Costo sulla base del prezzo ex-factory (+ IVA) di un trattamento con DAA (€)	Sconto calcolato al 01.09.2020 Sul prezzo ex factory	Costo (+ IVA) di un trattamento con DAA al 01.09.2020 (€)
GZR/EBR ± (RBV) Zepatier®	44.674	85,23%	6.600
SOF + VEL ± (RBV) Epclusa®	55.000	89%	6.043
GLEC + PIBR Maviret®	27.797	78,26%	6.043^
SOF + VEL + VOX* Vosevi®	53.951	83,20%	6.043# 9.065§

Tabella 3. Classe di rimborsabilità e costo (comprensivo di IVA) degli schemi terapeutici contenenti i farmaci non rimborsati dal SSN.

* il farmaco sarà pagato al prezzo ex-factory riportato in tabella e, attraverso un payback trimestrale, verrà rimborsata la differenza dal prezzo medio raggiunto nell'ultimo anno di permanenza nel fondo (maggiore di 15.000 € a trattamento).

° per questi farmaci non è più previsto il meccanismo di flat price, quindi il costo è proporzionale alla durata del trattamento.

Trattamento	Classe di rimborsabilità	Costo (+ IVA) di un trattamento con DAA al netto degli sconti (€) (calcolato sul prezzo ex-F)
SOF°	C	40.700 *
SOF/LDP°	C	44.770 *

Decisioni cliniche e organizzative

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

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

- **garantire l'accesso alla terapia nel più breve tempo possibile a tutti coloro che presentino le relative caratteristiche clinico/virologiche;**
- **valutare l'attivazione di programmi di diagnosi e trattamento nei SERD e nelle strutture carcerarie e altre modalità di ricerca attiva, compatibilmente con le risorse organizzative ed economiche disponibili nelle singole realtà;**

b. confermare le seguenti decisioni di carattere generale:

1. mantenere e aggiornare il Piano Terapeutico regionale SOLE,
2. continuare a gestire centralmente le autorizzazioni ai ritrattamenti fino al 31 dicembre 2020.

c. adottare le seguenti ulteriori strategie rispetto alla terapia:

1. **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*),
- deciso di definire criteri sulla base dei quali individuare i pazienti eleggibili a ritrattamento. (*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 il 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 in occasione di cambiamenti dei prezzi, delle indicazioni terapeutiche dei singoli farmaci o delle raccomandazioni delle LG, per apportare le necessarie modifiche alla strategia individuata;
- b. di condividere in ambito provinciale o aziendale le decisioni prese in ambito regionale con tutti i professionisti dei centri prescrittori;
- c. per tutti i pazienti che hanno terminato il trattamento di chiudere il piano terapeutico regionale inserendo i dati di follow-up, al fine di consentire il monitoraggio dell'esito del trattamento stesso.

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

segreteriaicrf@regione.emilia-romagna.it

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

Scenario clinico 1. Condizioni di urgenza clinica

Eseguire il test di resistenza* nell'immediato

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

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

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

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

Tale raccomandazione è frutto del parere di esperti; non sono attualmente disponibili studi che confrontano differenti

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

Allegato 1. Modulistica per il ritrattamento con DAA

File disponibile su richiesta all'indirizzo: segreteria@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** _____

Genotipo virale: _____ **Coinfezione:** HBV HIV **OLT:** SI data __/__/__ NO

Patologie associate _____

Dati clinici e strumentali	Prima del 1° trattamento	Alla sospensione	Alla richiesta di ritrattamento
	Data __/__/__	Data __/__/__	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			
Controindicazioni al trapianto (sì, no)			
HCC (no, sì: trattato, attivo, non attivo)			
Viremia			
Bilirubina tot.			
Creatinina			
PT (INR)			
MELD			
Piastrine			
Hb			
Albumina			
GOT/GPT			
Alfa 1 fetoproteina			

Anamnesi farmacologica

DAA utilizzati nel primo trattamento _____ associato a: ribavirina: Sì No
interferone Sì No

Data inizio trattamento: __/__/__ Data fine trattamento: __/__/__ N. settimane: _____

HCV-RNA alla fine del trattamento: negativo alla settimana: _____ positivo

relapser in data __/__/__ breakthrough in data __/__/__

Testato per resistenza ai farmaci: Sì No

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
- 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: Final update of the series. *Journal of Hepatology* 2020 in press <https://easl.eu/publications/clinical-practice-guidelines/> [accesso: 14 settembre 2020].
- [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.
- [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.
- Registri web based AIFA dei DAA. <http://www.aifa.gov.it/content/registri-farmaci-sottoposti-monitoraggio> [accesso: settembre 2020]