



**Direzione Regionale Salute e Politiche Sociali**

Area Risorse Farmaceutiche  
Area Cure Primarie

Prot. N. ....GR/11/48

Roma, li .....

Ai Direttori Generali ed ai Commissari  
Straordinari delle Aziende sanitarie del  
Lazio

All'Associazione dei malati di rene  
All'Associazione nazionale  
emodializzati e trapiantati

LORO SEDI

**Oggetto: Determinazione dirigenziale n. G08935 del 26/6/2017 "Utilizzo dei farmaci antivirali ad azione diretta nella terapia dell'epatite C cronica". Trasmissione**

Si comunica che con il provvedimento in oggetto, in attuazione della determinazione AIFA n. 500/2017 (G.U. n. 75 del 30/03/2017), sono stati ampliati i criteri per i trattamenti con i farmaci ad azione antivirale diretta (DAAs) rivolti ai pazienti affetti da HCV.

Il citato provvedimento prevede che *"tutti i pazienti affetti da epatite cronica C che presentano una carica virale (HCV - RNA rilevabile) devono essere trattati indipendentemente dal grado di fibrosi al fine di eradicare l'infezione HCV correlate"*.

In particolare, tra i *"Criteri di urgenza clinica"* per il trattamento, sono considerati i pazienti affetti da:

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

*"Epatite cronica o cirrosi epatica in paziente con insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico"*

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

Rispettivamente, criteri 6, 10 e 11 della citata determinazione dell'AIFA.

La determinazione regionale G08935/2017 prevede, inoltre, che *"deve essere perseguito ogni sforzo da parte di tutti i prescrittori per contribuire al piano di eradicazione dell'HCV e quindi i clinici e i MMG che hanno in carico assistiti con epatite cronica attiva in qualunque stadio devono, in un sistema di rete, indirizzarli ad un centro autorizzato alla prescrizione dei nuovi DAAs."*

Dirigente Valentino Mantini Tel. 06 51683606 – fax 06 51684974  
email [vmantini@regione.lazio.it](mailto:vmantini@regione.lazio.it) - posta certificata [cureprimaria@regione.lazio.legalmail.it](mailto:cureprimaria@regione.lazio.legalmail.it)

Regione Lazio - Via Rosa Raimondi Garibaldi, 7 - 00147 ROMA

**Direzione Regionale Salute e Politiche Sociali**

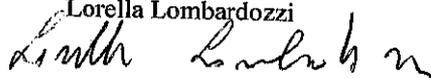
Area Risorse Farmaceutiche  
Area Cure Primarie

In merito si rappresenta, inoltre, che l'amministrazione regionale ha avviato una serie di procedure per il monitoraggio del piano di eradicazione attraverso l'utilizzo di una specifica piattaforma informatica regionale.

Nell'allegare alla presente sia la determinazione regionale in oggetto che la determinazione AIFA n. 500/2017, si resta a disposizione per eventuali richieste di chiarimenti e si inviano cordiali saluti.

IL DIRIGENTE  
AREA RISORSE FARMACEUTICHE

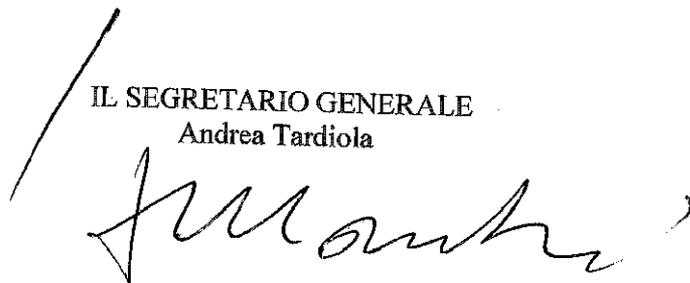
Lorella Lombardozzi



IL DIRIGENTE  
AREA CURE PRIMARIE  
Valentino Mantini



IL SEGRETARIO GENERALE  
Andrea Tardiola



# AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 24 marzo 2017

Ridefinizione dei criteri di trattamento per la terapia dell'Epatite C cronica. (Determina n. 500/2017). (17A02374)

(GU n.75 del 30-3-2017)

IL DIRETTORE GENERALE

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze: «Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma dell'art. 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326», come modificato dal decreto 29 marzo 2012, n. 53, del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze;

Visto il decreto del Ministro della salute del 17 novembre 2016, vistato ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo n. 123/2011 dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della salute in data 18 novembre 2016, al n. 1347, con cui e' stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco il prof. Mario Melazzini;

Visto il decreto del Ministro della salute del 31 gennaio 2017, vistato ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo n. 123/2011 dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della salute in data 6 febbraio 2017, al n. 141, con cui il prof. Mario Melazzini e' stato confermato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco, ai sensi dell'art. 2, comma 160, del decreto-legge 3 ottobre 2006, n. 262, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2006, n. 286;

Visti il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale e' stato dato avviso nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016;

Visto l'art. 15, comma 10, del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito, con modificazioni, dalla legge 7 agosto 2012, n. 135;

Visto il parere della commissione consultiva tecnico-scientifica reso nella seduta del 6 dicembre 2016;

Visti i lavori del «Tavolo tecnico sui farmaci antiepatite C» dell'AIFA, con la partecipazione di rappresentanti del Ministero della salute, dell'Istituto superiore di sanita', del Centro nazionale trapianti, dell'Agenas, delle regioni, nonche' di associazioni di pazienti e di societa' scientifiche;

Considerata la necessita' di ridefinire i criteri di trattamento con i DAAs per la terapia dell'epatite C cronica nell'ambito dei

registri dei farmaci sottoposti a monitoraggio operanti presso l'AIFA, al fine di garantire il piu' ampio accesso dei pazienti ai trattamenti innovativi;

Determina:

Art. 1

Approvazione criteri di trattamento  
per la terapia dell'epatite C cronica

1. Sono approvati i seguenti criteri di trattamento per la terapia dell'epatite C cronica:

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: in lista per trapianto di fegato con cirrosi MELD <25 e/o con HCC all'interno dei criteri di Milano con la possibilita' di una attesa in lista di almeno due 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) e/o comorbilita' a rischio di progressione del danno epatico [coinfezione HBV, coinfezione HIV, malattie croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento farmacologico, obesita' (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 Ishak) e/o comorbilita' a rischio di progressione del danno epatico [coinfezione HBV, coinfezione HIV, malattie croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento farmacologico, obesita' (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.

Art. 2

Implementazione dei criteri

1. I criteri di trattamento per la terapia dell'epatite C cronica di cui al precedente art. 1, sono implementati nell'ambito dei registri dei farmaci sottoposti a monitoraggio, che tracceranno la gestione della terapia dei singoli pazienti da parte dei centri prescrittori individuati dalle regioni.

2. All'interno dei registri dei farmaci sottoposti a monitoraggio e' garantita un'apposita funzionalita' in modo da poter inserire i pazienti da ritrattare con un'associazione di almeno due farmaci antivirali ad azione diretta di seconda generazione (Direct Acting Agents-DAAs) in seguito al fallimento di regimi di trattamento senza

interferone.

Art. 3

Disposizioni finali

1. La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.  
Roma, 24 marzo 2017

Il direttore generale: Melazzini

**Direzione Regionale:** SALUTE E POLITICHE SOCIALI

**Area:** RISORSE FARMACEUTICHE

## DETERMINAZIONE

N. G08935 del 26/06/2017

Proposta n. 11614 del 22/06/2017

**Oggetto:**

Utilizzo dei farmaci antivirali ad azione diretta nella terapia dell'epatite C cronica

**Proponente:**

Estensore

CAROCCI ALESSIA

Responsabile del procedimento

MECOZZI ALESSANDRA

Responsabile dell' Area

L. LOMBARDOZZI

Direttore Regionale

V. PANELLA

Protocollo Invio

Firma di Concerto

OGGETTO: Utilizzo dei farmaci antivirali ad azione diretta nella terapia dell'epatite C cronica.

IL DIRETTORE DELLA DIREZIONE REGIONALE SALUTE E POLITICHE SOCIALI

SU PROPOSTA del Dirigente dell'Area Risorse Farmaceutiche;

VISTA la legge statutaria 11 novembre 2004, n. 1 “Nuovo Statuto della Regione Lazio”;

VISTA la legge regionale n. 6 del 18 febbraio 2002, avente ad oggetto “Disciplina del sistema organizzativo della Giunta e del Consiglio e disposizioni relative alla dirigenza ed al personale regionale”, e successive modificazioni;

VISTO il regolamento regionale del 28 marzo 2013, n. 2, concernente: "Modifiche al regolamento regionale 6 settembre 2002, n. 1 (Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta Regionale) ed in particolare l'art. 8, comma 1;

VISTO il D.Lgs. 502/92 e successive modificazioni ed integrazioni;

VISTO il decreto legge 18 settembre 2001, n. 347, convertito con modificazioni, dalla legge 16 novembre 2001, n. 405, recante interventi urgenti in materia di spesa sanitaria;

VISTA la Delibera di Giunta Regionale n. 723 del 14 dicembre 2015, con la quale è stato conferito al Dr. Vincenzo Panella l'incarico di Direttore della Direzione Regionale Salute e politiche Sociali;

VISTA la LEGGE 6 agosto 2015, n. 125 pubblicata su G.U. n.188 del 14-8-2015;

VISTO il Decreto del Commissario ad acta del 22 febbraio 2017, n. U0052 recante l'adozione del Programma Operativo 2016 - 2018 a salvaguardia degli obiettivi strategici di rientro dai disavanzi della Regione Lazio nel settore sanitario denominato “*Piano di riorganizzazione, riqualificazione e sviluppo del Servizio Sanitario Regionale*”;

VISTA la Determina AIFA n. 500/2017 pubblicata in G.U. n. 75 del 30/03/2017 che amplia i criteri per i trattamenti con i DAAs rivolti ai pazienti affetti da HCV;

CONSIDERATO il contributo che il Lazio deve dare al fine di ottemperare al piano Nazionale per l'eradicazione del virus HCV;

VISTA la Determina AIFA pubblicata in G.U. 126 del 01/06/2017 che riclassifica i farmaci Sovaldi e Harvoni in classe C;

VISTA la Determina AIFA 780/2017, pubblicata su G.G 96 del 26 /04/2017, che classifica in classe A –PHT il farmaco pangenotipico Epclusa;

CONSIDERATI tutti i farmaci disponibili e gli attuali costi/terapia;

### **DETERMINA**

per i motivi di cui in premessa che formano parte integrante e sostanziale del presente provvedimento:

- di recepire il documento “Utilizzo dei farmaci antivirali ad azione diretta nella terapia dell'epatite C cronica” che costituisce parte integrante del presente provvedimento;
- di dare mandato ai Direttori Generali delle Aziende Sanitarie, delle Aziende Ospedaliere, dei Policlinici Universitari e degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, di adottare i provvedimenti necessari alla completa diffusione e osservanza del presente provvedimento in tutte le strutture di competenza, come in premessa indicato e che qui in parte dispositiva deve intendersi integralmente riportato;

La presente determinazione sarà disponibile sul sito web della Regione Lazio all'indirizzo [www.regione.lazio.it](http://www.regione.lazio.it) nel link dedicato alla Sanità.

**IL DIRETTORE**  
(dr. Vincenzo Panella)

# Utilizzo dei farmaci antivirali ad azione diretta nella terapia dell'epatite C cronica

*Data di redazione del documento: 19 giugno 2017*

## Sommario

Premessa	2
Prescrizione e Programmazione	3
Trattamenti Italia	6
Analisi descrittiva e flusso di erogazione dei trattamenti Lazio	7
La distribuzione per Centro Prescrittore	9
Farmaci attualmente disponibili	10
Le interazioni farmacologiche	12
Prezzi farmaci con rimborsi e scaglioni	16
I costi attuali dei DAA	17
Popolazioni Speciali	18
Raccomandazioni	19

Copia

## Premessa

L'introduzione delle nuove terapie anti-HCV basate sui DAA viene, a ragione, considerata come uno dei maggiori progressi in campo medico degli ultimi 20 anni. Infatti la straordinaria efficacia di questi farmaci nell'eradicazione dell'infezione non solo garantisce elevate speranze di guarigione al singolo paziente ma apre, nell'immediato, la strada all'implementazione di interventi di sanità pubblica mirati al completo controllo dell'epatite cronica da HCV ed, in prospettiva, la possibilità di implementare programmi per l'eliminazione di HCV su scala globale come previsto dal piano nazionale di eradicazione dell'epatite C.

La complessità generata da un così drastico cambiamento delle prospettive di intervento sia di ordine clinico-terapeutico che di sanità pubblica hanno imposto una centralizzazione delle decisioni relative alle modalità di accesso alle cure.

Questo percorso, nella fase iniziale, è stato indispensabile al fine di massimizzare l'impatto dei nuovi trattamenti e tenere sotto controllo la spesa farmaceutica (il costo dei farmaci rappresentava una delle maggiori barriere per il trattamento universale di pazienti con infezione da HCV). In particolare le autorità centrali dello stato di concerto con le Regioni hanno sviluppato, fino alla nuova Determina AIFA del presente anno, un accesso ai trattamenti modulata sulla base dell'urgenza clinica. Con l'emanazione di nuovi criteri pubblicati da AIFA viceversa, tutti i pazienti affetti da epatite cronica C che presentano una carica virale ( HCV – RNA rilevabile ) devono essere trattati indipendentemente dal grado di fibrosi al fine di eradicare l'infezione HCV correlata.

Per il monitoraggio la Regione si è avvalsa anche di una piattaforma informatica regionale, di un processo di centralizzazione di acquisti al fine di gestire e monitorare i meccanismi di pay-back previsti dagli accordi negoziali stipulati tra le ditte e l'AIFA e la collaborazione con il Servizio Regionale per l'Epidemiologia, Sorveglianza e controllo delle Malattie Infettive (SeRESMI) per l'analisi statistica dei dati.

Tali azioni hanno permesso di:

- monitorare, controllando puntualmente la dispensazione e l'aderenza dei centri prescrittori ai criteri definiti nel precedente documento recepito con Determina G01222 del 12/02/2015, i trattamenti e i ritrattamenti;
- verificare la spesa sostenuta e stimare quella dei singoli trattamenti così da valutarne l'impatto sulla spesa farmaceutica regionale;
- analizzare periodicamente le caratteristiche cliniche della popolazione trattata;
- effettuare una prima analisi costo-efficacia.

I trattamenti con DAA di seconda generazione sono attualmente in fase di rapida evoluzione,

tale da comportare la possibilità di cambiamenti nelle loro raccomandazioni d'uso.

Il presente documento deve quindi intendersi dinamico e soggetto a continua revisione, anche a seguito dell'incremento delle molecole disponibili e della possibile riduzione dei costi.

Il presente documento si pone come obiettivo quello di garantire la terapia in modo uniforme e verificato sul territorio regionale al fine di consentire un equo accesso ai trattamenti.

Tale obiettivo necessita quindi di una programmazione degli arruolamenti e una collaborazione tra tutti i centri abilitati o meno alla prescrizione dei nuovi DAA, nell'orientamento e indirizzo del paziente per il periodo strettamente legato all'erogazione della terapia farmacologica secondo un sistema di rete che metta al centro l'assistito.

## Prescrizione e Programmazione

L'approccio al paziente con infezione cronica da HCV è radicalmente cambiato con l'introduzione di un gruppo di nuovi farmaci ad azione antivirale diretta (DAA).

A differenza delle vecchie terapie basate sulla combinazione di interferone pegilato e ribavirina, le terapie fondate sulla combinazione di DAA garantiscono livelli estremamente alti di successo terapeutico (eradicazione dell'infezione in circa 85%-95%) e pressoché nessuna controindicazione assoluta all'inizio del trattamento.

Con la Determina AIFA n. 500/2017 pubblicata in G.U. n. 75 del 30/03/2017 sono stati ampliati ad 11 i criteri di eleggibilità al trattamento includendo tutti i pazienti affetti da epatite cronica attiva in presenza di carica virale come di seguito rappresentato.

	<b>Descrizione</b>
<b>Criterio 1</b>	Pazienti con cirrosi in classe di Child A o B e/o con HCC con risposta completa a terapie resettive chirurgiche o locoregionali non candidabili a trapianto epatico nei quali la malattia epatica sia determinante per la prognosi.
<b>Criterio 2</b>	Epatite ricorrente HCV-RNA positiva del fegato trapiantato in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione.
<b>Criterio 3</b>	Epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV-correlate (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B, insufficienza renale).
<b>Criterio 4</b>	Epatite cronica con fibrosi METAVIR F3 (o corrispondente Ishak).
<b>Criterio 5</b>	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.
<b>Criterio 6</b>	Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione.
<b>Criterio 7</b>	Epatite cronica con fibrosi METAVIR F2 (o corrispondente Ishak) 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 $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> ), emoglobinopatie e coagulopatie congenite].
<b>Criterio 8</b>	Epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-F1 (o corrispondente Ishak) 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 $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> ), emoglobinopatie e coagulopatie congenite].
<b>Criterio 9</b>	Operatori sanitari infetti.
<b>Criterio 10</b>	Epatite cronica o cirrosi epatica in paziente con insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico.
<b>Criterio 11</b>	Epatite cronica nel paziente in lista d'attesa per trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo.

L'attuale piano nazionale di eradicazione dell'epatite C prevede che nel triennio 2017/2019 vengano trattati 240.000 pazienti.

In considerazione del fatto che i trattamenti avviati nel Lazio corrispondono a circa l'8% del totale Italia (dai Registri HCV AIFA al 15 maggio), la stima dei trattamenti da avviare nel triennio è di circa 20.000.

Non è possibile stabilire numeri certi di trattamenti annui in quanto, a seguito di analisi condotta da tutti i clinici dei centri prescrittori, è difficile sapere quanti sono i pazienti con carica virale ma asintomatici e i tempi di presa in carico.

Diversa è stata la prima fase di avvio dei trattamenti, che peraltro non è conclusa, dove i pazienti arruolati erano sintomatici e con un grado di fibrosi F3-F4 e che quindi erano già presenti nella agende cliniche.

Quindi allo stato attuale, in considerazione dei dati di trattamento e del loro andamento mensile descritto nel paragrafo seguente, si confermano i centri autorizzati alla prescrizione, fatti salvo incrementi di popolazione da trattare che richiedano un aumento del numero delle strutture sanitarie al fine di garantire l'accesso nei tempi dovuti.

Il tavolo tecnico a cui partecipa anche il rappresentante dell'associazione pazienti svolgerà azioni di monitoraggio in tal senso.

In ogni caso al fine di una programmazione delle agende cliniche, e per dare criteri di accesso uniforme al trattamento sul territorio regionale, i clinici sono invitati ad avvalersi di quanto sotto suggerito:

**CRITERI DI URGENZA CLINICA** (inizio rapido del trattamento nel soddisfacimento criteri AIFA 1,2,3,5,6,10,11) trattandosi di assistiti con cirrosi, trapiantati, in attesa di trapianto e con gravi manifestazione extraepatiche.

Resta in ogni caso nella responsabilità del singolo clinico identificare condizioni d'urgenza diversi da quelli sopra esposti.

Per i restanti criteri, i clinici attiveranno percorsi d'accesso compatibili con la migliore organizzazione della struttura.

Si rappresenta che deve essere perseguito ogni sforzo da parte di tutti i prescrittori per contribuire al piano di eradicazione dell'HCV e quindi i clinici e i MMG che hanno in carico assistiti con epatite cronica attiva in qualunque stadio devono, in un sistema di rete, indirizzarli ad un centro autorizzato alla prescrizione dei nuovi DAAs.

Il centro autorizzato da parte sua dovrà organizzare il proprio ambulatorio al fine di ridurre i tempi di attesa per i trattamenti.

In merito alla centralizzazione degli acquisti e dell'erogazione della terapia resta vigente l'organizzazione in essere ed i farmacisti dei centri autorizzati devono ottemperare in tempo reale alla registrazione in AIFA e in LAIT delle schede erogative anche al fine del raggiungimento del tetto assegnato alla Regione Lazio.

## Trattamenti Italia

Dai dati Registro AIFA Epatite C cronica, al 19 giugno 2017 i trattamenti avviati in Italia sono stati 79.297 .

Come evidenziato nella sottostante tabella il SSN ha erogato il trattamento per il 70 % ad assistiti affetti da patologia epatica fortemente invalidante e per i quali l'accesso alla terapia era determinante, nell'immediato, per l'aspettativa di vita.

<b>Criterio</b>	<b>Trattamenti</b>	<b>%</b>
1	47.912	60,4%
4	22.498	28,4%
3	3.828	4,8%
2	1.979	2,5%
8	1.171	1,5%
7	1.142	1,4%
6	401	0,5%
5	309	0,4%
9	40	0,1%
10	17	0,0%

La Regione Lazio ha garantito la possibilità di accedere ai DAA sin dal momento dell'autorizzazione nel mese di dicembre 2014.

Inoltre, in sinergia di intenti alle indicazioni delle autorità governative, ha promosso un percorso autonomo per l'istituzione di un Sistema Regionale col fine di supportare e controllare l'erogazione dei DAA. Infine è stata prevista l'attivazione di un sistema informativo per raccogliere ed analizzare le informazioni sui flussi di erogazione delle cure, le tipologie di farmaci utilizzati, le caratteristiche dei pazienti e gli esiti dei trattamenti erogati. In questo modo la Regione Lazio si è posta l'obiettivo di ottimizzare l'impatto dei nuovi DAA garantendo una strategia di erogazione dei trattamenti che fosse modulata sulla base dell'urgenza clinica nell'immediato, ma non trascurasse le potenzialità di questi interventi nel medio termine.

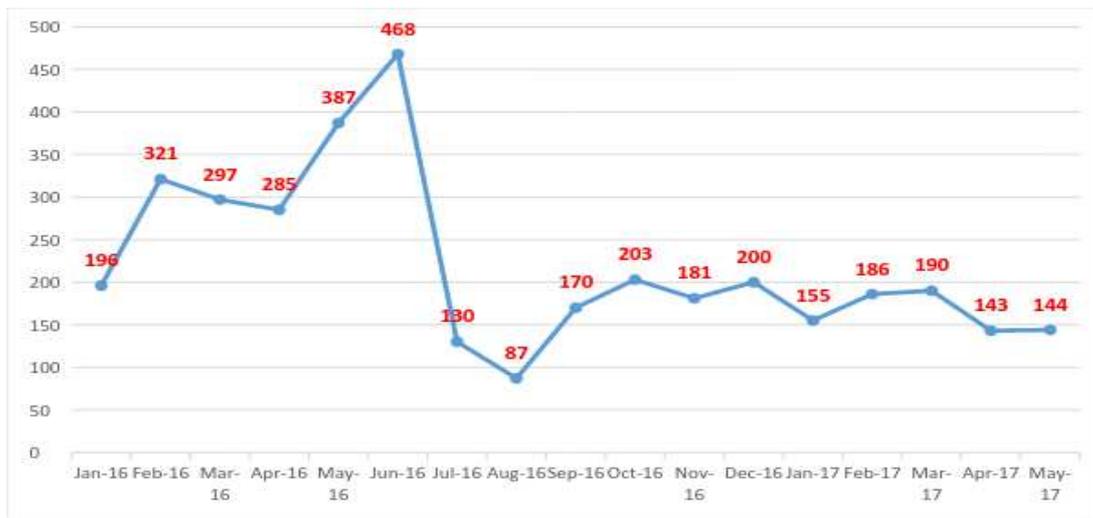
## Analisi descrittiva e flusso di erogazione dei trattamenti Lazio

La seguente tabella illustra il numero di assistiti avviati al trattamento al 19 giugno 2017 per criterio AIFA e genotipo da cui si evince che il 70% dei trattati presentano sono di Genotipo 1 e 4 e la suddivisione per criterio mostra che il circa il 57% sono stati trattati secondo il Criterio 1 AIFA (pazienti cirrotici) e circa il 32% secondo il Criterio 4 (grado di fibrosi F3).

<b>Genotipo</b> <b>Criterio</b>	1a	1b	2	3	4	Altro (misti)	<b>Totale</b>
Criterio1	819	1381	500	589	293	3	3585
Criterio2	33	53	15	43	10	1	155
Criterio3	56	120	85	37	31		329
Criterio4	500	774	277	292	160		2003
Criterio5	9	15	4	11	5		44
Criterio6	4	22	9	2	4		41
Criterio7	24	40			13		77
Criterio8	12	42			7		61
Criterio9					1		1
Criterio10	1	2					3
<b>Totale</b>	1458	2449	890	974	524	4	<b>6299</b>

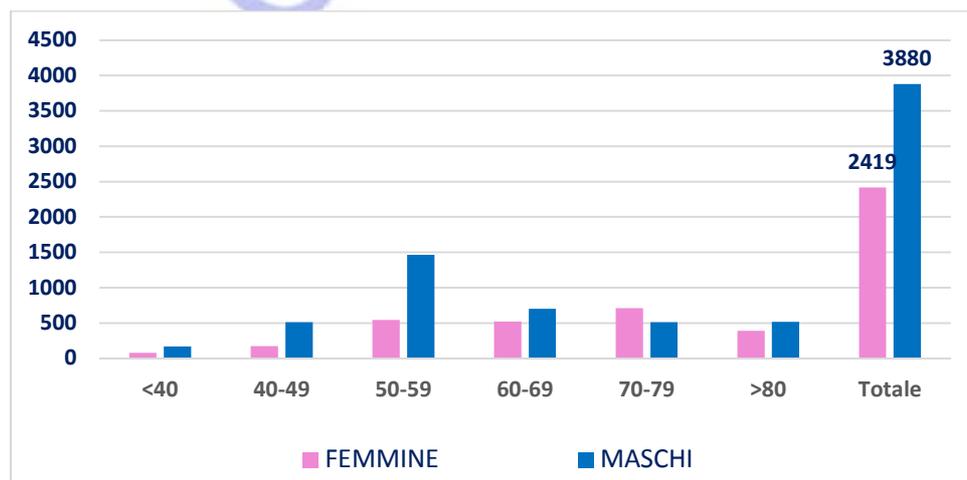
Di tali trattamenti 4.748 risultano terminati con risultati al follow-up in linea con i dati nazionali.

La seguente tabella mostra il numero di trattamenti avviati nei singoli mesi da Gennaio 2016 a Maggio 2017.



Come descritto in letteratura anche nei dati di trattamento la popolazione affetta da HCV ha un'età elevata con una prevalenza del genere maschile.

Di seguito viene rappresentata graficamente la distribuzione degli assistiti trattati nella Regione.



## La distribuzione per Centro Prescrittore

Nella seguente tabella sono rappresentati il numero di trattamenti avviati al 19/06/2017 per centro prescrittore e il numero di reparti abilitati.

Centro Prescrittore	Reparti abilitati	Trattamenti avviati
POLICLINICO UMBERTO I	4	1.226
INMI SPALLANZANI	2	1.225
POLICLINICO UNIVERSITARIO A. GEMELLI	2	831
POLICLINICO TOR VERGATA	2	751
SAN CAMILLO-FORLANINI	1	482
OSPEDALE S. MARIA GORETTI LATINA	2	368
OSPEDALE DI BELCOLLE VITERBO	1	353
OSPEDALE F. SPAZIANI FROSINONE	1	287
SANT'ANDREA	2	250
SAN FILIPPO NERI	1	196
OSP. S.GIUSEPPE MARINO	1	132
CAMPUS BIO MEDICO	1	61
POLIAMBULATORIO COLLEFERRO	1	50
S.CAMILLO DE LELLIS DI RIETI	1	16
<b>Totale</b>		<b>6.228</b>

Si rappresenta che il Campus Biomedico, il poliambulatorio di Colferro, e il presidio ospedaliero San Camillo De Lellis hanno iniziato i trattamenti nel 2016.

## Farmaci attualmente disponibili

I nuovi DAA possono essere classificati in base ai bersagli della poliproteina virale non strutturale. 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 NS3 / NS4A terminano in "previr", gli inibitori della proteina NS 5A terminano in "asvir", gli inibitori dell'RNA polimerasi NS 5B terminano in "buvir".

Nella tabella sottostante sono rappresentati i principi attivi con relativo meccanismo d'azione e posologia.

**Tabella 2**

Principio attivo	Meccanismo d'azione / Sito di inibizione	Dose unità posologica	Posologia
<b>Sofosbuvir</b>	NS 5B	400 mg	Una compressa al giorno (al mattino)
<b>Sofosbuvir/ledipasvir</b>	NS 5B e NS 5A	400 mg di sofosbuvir e 90 mg di ledipasvir	Una compressa al giorno (al mattino)
<b>Sofosbuvir/velpatasvir</b>	NS 5B e NS 5A	400 mg of sofosbuvir e 100 mg di velpatasvir	Una compressa al giorno (al mattino)
<b>Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir</b>	NS3/NS4A e NS 5A	75 mg di paritaprevir, 12,5 mg di ombitasvir e 50 mg di ritonavir	Due compresse al giorno (al mattino)
<b>Dasabuvir</b>	NS 5B	250 mg di dasabuvir	Una compressa due volte al giorno (mattino e sera)
<b>Grazoprevir/elbasvir</b>	NS3/NS4A e NS 5A	100 mg di grazoprevir e 50 mg di elbasvir	Una compressa al giorno (al mattino)
<b>Daclatasvir</b>	NS 5A	30 o 60 mg di daclatasvir	Una compressa al giorno (al mattino)
<b>Simeprevir</b>	NS3/NS4A	150 mg di simeprevir	Una compressa al giorno (al mattino)

Nella tabella successiva sono descritti in sintesi farmaco/genotipo e data di introduzione in rimborsabilità SSN.

**Tabella 3**

<b>Registro</b>	<b>Data inizio validità</b>	<b>Genotipo</b>
<i>SOVALDI (sofosbuvir)</i>	<i>6/12/2014</i>	<i>Gts (tutti)</i>
<b>OLYSIO (simeprevir)</b>	<b>24/2/2015</b>	<b>Gt1 e Gt4</b>
<i>DAKLINZA (daclatasvir)</i>	<i>5/5/2015</i>	<i>Gt1, Gt2, Gt3 e Gt4</i>
<i>HARVONI (ledipasvir/sofosbuvir)</i>	<i>14/5/2015</i>	<i>Gt1, Gt3 e Gt4</i>
<b>VIEKIRAX (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) EXVIERA (dasabuvir)</b>	<i>24/5/2015</i>	<b>Gt1 e Gt4</b>
<b>ZEPATIER (elbasvir/grazoprevir)</b>	<i>4/2/2017</i>	<b>Gt1 e Gt4</b>
<b>EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir)</b>	<i>27/4/2017</i>	<b>Gts (tutti)</b>

L'AIFA con Determina pubblicata in G.U. 126 del 01/06/2017 ha riclassificato i farmaci Sovaldi e Harvoni in classe C quindi non più rimborsabili a carico del SSN, di conseguenza anche Daklinza il cui schema terapeutico prevede l'associazione con Sovaldi, allo stato attuale non presenta più schemi rimborsabili.

Gli schemi terapeutici attualmente rimborsabili sono quelli evidenziati in grassetto nella tabella soprastante.

## Le interazioni farmacologiche

I nuovi farmaci presentano un profilo di tollerabilità elevato, si ritiene tuttavia importante riportare nelle sottostanti tabelle, riprese dal documento EASL 2016, le principali interazioni farmacologiche tra i DAA e farmaci destinati a sottopopolazioni particolari o ad ampia diffusione.

**Tabella 4 - Interazioni tra DAA e farmaci antiretrovirali per HIV**

		SOF/VEL	3D	GZR/EBR	SIM
NRTIs	Abacavir	◆	◆	◆	◆
	Emtricitabine	◆	◆	◆	◆
	Lamivudine	◆	◆	◆	◆
	Tenofovir	■	◆	◆	◆
NNRTIs	Efavirenz	●	●	●	●
	Etravirine	●	●	●	●
	Nevirapine	●	●	●	●
	Rilpivirine	◆	■	◆	◆
Inibitori Proteasi	Atazanavir; atazanavir/r; atazanavir/cobicistat	◆	■*	●	●
	Darunavir/r; darunavir/cobicistat	◆	■*	●	●
	Lopinavir/r	◆	●	●	●
Inibitori Integrasi	Dolutegravir	◆	◆	◆	◆
	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate	■	●	●	●
	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide	◆	●	●	●
	Maraviroc	◆	■	◆	◆
	Raltegravir	◆	◆	◆	◆

Fonte: [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) (University of Liverpool)

### Legenda

SOF/VEL, sofosbuvir + velpatasvir; 3D, ritonavir + paritaprevir + ombitasvir + dasabuvir; GZR/EBR, grazoprevir + elbasvir; SIM, simeprevir; /r, ritonavir.

◆	Nessuna interazione clinicamente significativa
■	Interazione potenziale che può richiedere la modifica della posologia *atazanavir/cobicistat e darunavir/cobicistat sono controindicati con 3D
●	Evitare la co-somministrazione

**Tabella 5 - Interazioni tra DAA e farmaci attivi sul SNC**

		SOF/VEL	3D	GZR/EBR	SIM
Antidepressivi	Amitriptilina	◆	■	◆	◆
	Trimipramina	◆	◆	◆	◆
	Citalopram	◆	◆	◆	◆
	Duloxetina	◆	◆	◆	◆
	Escitalopram	◆	◆	◆	◆
	Fluoxetina	◆	◆	◆	◆
	Paroxetina	◆	◆	◆	◆
	Sertralina	◆	■	◆	◆
	Trazodone	◆	■	◆	■
	Venlafaxina	◆	■	◆	◆
Antipsicotici	Amisulpride	◆	◆	◆	◆
	Aripirazolo	◆	■	■	■
	Clorpromazina	◆	■	◆	◆
	Clozapina	◆	■	◆	■
	Flupentixolo	◆	■	◆	◆
	Aloperidolo	◆	■	◆	■
	Olanzapina	◆	■	◆	◆
	Paliperidone	◆	■	◆	■
	Quetiapina	◆	●	■	■
	Risperidone	◆	■	◆	■
	Zuclopentixolo	◆	■	◆	◆
<b>Legenda</b>					
◆	Nessuna interazione clinicamente significativa				
■	Interazione potenziale che può richiedere la modifica della posologia o il <b>monitoraggio aggiuntivo</b>				
●	Evitare la co-somministrazione				

**Tabella 6 - Interazioni tra DAA e farmaci ipolipemizzanti**

	SOF/VEL	3D	GZR/EBR	SIM
Atorvastatina	■	●	■	■
Bezafibrato	◆	◆	◆	◆
Ezetimibe	◆	■	◆	◆
Fenofibrato	■	◆	■	◆
Fluvastatina	■	■	■	◆
Gemfibrozil	◆	●	■	◆
Lovastatina	■	●	■	■
Pravastatina	◆	■	◆	■
Rosuvastatina	■	■	■	■
Simvastatina	■	●	■	■
<b>Legenda</b>				
◆	Nessuna interazione clinicamente significativa			
■	Interazione potenziale che può richiedere la modifica della posologia			
●	Evitare la co-somministrazione			

**Tabella 7 - Interazioni tra DAA e farmaci cardiovascolari**

		SOF/VEL	3D	GZR/EBR	SIM
Antiarritmici	Amiodarone	•	•	■	■
	Digossina	■	■	◆	■
	Flecainide	◆	■	◆	■
Antiaggreganti e Anticoagulanti	Clopidogrel	◆	■	◆	■
	Dabigatran	■	■	■	■
	Ticagrelor	■	•	■	■
	Warfarin	◆	◆	◆	◆
Betabloccanti	Atenololo	◆	◆	◆	◆
	Bisoprololo	◆	■	◆	■
	Carvedilolo	■	■	◆	■
	Propranololo	◆	◆	◆	◆
Calcioantagonisti	Amlodipina	■	■	■	■
	Diltiazem	■	■	◆	■
	Nifedipina	◆	■	◆	■
Antipertensivi	Aliskiren	■	•	◆	■
	Candesartan	◆	■	■	◆
	Doxazosina	◆	■	◆	■
	Enalapril	◆	■	◆	◆
<b>Legenda</b>					
◆	Nessuna interazione clinicamente significativa				
■	Interazione potenziale che può richiedere la modifica della posologia o il <b>monitoraggio addizionale</b>				
•	Evitare la co-somministrazione				

## Prezzi farmaci con rimborsi e scaglioni

### Schemi terapeutici e prezzi dei DAA

I prezzi dei nuovi DAAs hanno rappresentato una sfida per la sostenibilità del SSN che l'AIFA ha affrontato sottoscrivendo accordi negoziali con le aziende produttrici molto articolate e basate sul numero di trattamenti da raggiungere sia a livello Italia che a livello regionale. Il raggiungimento del numero di assistiti avviati al trattamento ha portato ad una riduzione del prezzo a seguito di riconoscimento di percentuali di sconto incrementale.

Per i farmaci della ditta Gilead in base ai calcoli effettuati sui trattamenti Lazio si è passati da un prezzo terapia per il 1° scaglione di circa € 31.000 e circa € 6.000 IVA inclusa per il 5° ed ultimo scaglione.

Per i farmaci della ditta ABBVIE per i quali è stato previsto il raggiungimento di un unico scaglione e successivamente l'applicazione del prezzo scontato. Il prezzo trattamento nel 2016 è stato di circa € 10.000.

Sia nel 2015 che nel 2016 è stato istituito un fondo farmaci innovativi che comprende i trattamenti per l'HCV.

In sintesi la spesa sostenuta dalla Regione nel 2015 e 2016 al netto dei pay-back, del rimborso delle confezioni eccedenti e del fondo innovativi è di seguito rappresentato.

	Riepilogo 2015	Riepilogo 2016
Importo fatturato	€ 150.980.213	€ 175.066.000
Note di credito – Accordo prezzo volume e confezioni eccedenti	€ 52.352.990	€ 97.430.000
Contributo farmaci innovativi	€43.633.704	€ 44.136000
Spesa effettiva HCV	€54.993.519	€ 33.499.000

In considerazione che nel 2015 sono stati avviati 2479 trattamenti e nel 2016 2922 trattamenti la spesa media per trattamento è di € 22.183 nel 2015 e € 11.464 nel 2016.

## I costi attuali dei DAA

Con G.U. 126 del 01/06/2017 i farmaci Sovaldi e Harvoni sono stati riclassificati in classe C a seguito di mancato raggiungimento di accordo negoziale.

Con determina AIFA 780/2017, pubblicata su G.G 96 del 26 /04/2017, è stato classificato in classe A –PHT il farmaco pangenotipico Epclusa.

- Simeprevir (Olysio)  
L'ultima negoziazione AIFA con Janssen Cilag ha concordato un ulteriore sconto (GU 268 del 17 novembre 2015; contratto valido 24 mesi) che porta il costo effettivo di una terapia completa con simeprevir a 10.000 euro (IVA esclusa).
- Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir e dasabuvir (Viekirax, Exviera)  
Attualmente AbbVie ha rinegoziato il prezzo dei suoi farmaci che sono rispettivamente:  
5.999,40 € (IVA esclusa) per Viekirax + Exviera;  
5.519,45 € (IVA esclusa) per il solo Viekirax
- Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier)  
AIFA ha negoziato con la ditta MSD un accordo prezzo/volume con validità di 36 mesi che prevede, per i primi 15.000 pazienti trattati, uno sconto che porta il costo di un trattamento a 9.000 euro (IVA esclusa). Tale sconto è attualmente in fase di rinegoziazione.
- Sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa)  
AIFA ha negoziato con Gilead un accordo confidenziale 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 che verrà rimborsato mensilmente mediante nota di credito e uno sconto aggiuntivo al superamento di ogni scaglione di pazienti che verrà rimborsato a conguaglio alla fine dell'anno (aprile 2018). Nei due anni successivi si riparte dal prezzo medio. Il costo iniziale stimato è < 9.000 € a trattamento

Si riporta infine il prezzo del trattamento del dual therapy interferone peghilato e ribavirina che per 48 settimane è di circa € 8.500. Tale schema terapeutico quindi, oltre ad essere meno efficace e gravato di maggiori effetti collaterali ha un prezzo sovrapponibile se non addirittura superiore ad alcuni schemi terapeutici con antivirali ad azione diretta e pertanto risulta meno costo/efficace rispetto agli altri trattamenti disponibili.

## Popolazioni Speciali

Dal punto di vista epidemiologico l'infezione cronica da HCV ha una forte prevalenza nei pazienti affetti da hiv e nella popolazione carceraria.

Al 31 dicembre 2016 i coinfezioni HIV trattati con le nuove terapie sono stati 600 pari ad una percentuale dell'11,3.

In merito alla popolazione carceraria nel 2016 nella provincia di Viterbo è stato attuato un protocollo per i trattamenti con i nuovi antivirali ad azione diretta.

In considerazione dell'allargamento dei criteri prescrittivi, della disponibilità di regimi meno costosi e della prevalenza dell'infezione nella popolazione carceraria si ritiene necessario istituire un percorso prescrittivo ed erogativo per gli assistiti in regime penitenziario, identificando nello Spallanzani il centro prescrittore ed erogatore per le terapie da avviare nelle case circondariali di Roma (Regina Coeli, Rebibbia, Civitavecchia), gli ospedali provinciali per le case circondariali delle province di Frosinone, Latina, Rieti e Viterbo.

Le procedure di richiesta, approvvigionamento, erogazione e rendicontazione sono quelle vigenti nella Regione Lazio.

In merito alla somministrazione del farmaco questa seguirà le procedure operative previste da appositi protocolli che dovranno essere stilati tra le case circondariali e i centri prescrittori sopra indicati.

Al fine di una verifica in merito all'efficacia e sicurezza dovranno essere trattati i residenti nella casa circondariale che possano concludere il ciclo terapeutico e la verifica di follow-up all'interno della stessa.

Tale condizione può essere derogata in caso di indifferibilità del trattamento a causa delle condizioni cliniche del paziente (condizioni di urgenza clinica ).

## Raccomandazioni

In considerazione dello sviluppo di nuove molecole, della riduzione dei costi dei trattamenti e dell'ampliamento della popolazione che potrà utilizzare in regime SSR al fine di una futura eradicazione del virus si ritiene quindi necessario sia per motivi di sanità pubblica (farmaco più appropriato) che di sostenibilità economica (incremento dei numeri dei soggetti trattati) individuare gli schemi che presentano il miglior profilo costo/ opportunità. Tali tabelle si intendono dinamiche per la rinegoziazione dei prezzi offerti in AIFA e l'introduzione di nuovi farmaci .

Di seguito vengono rappresentati il costo per schema, in ordine crescente di prezzo;

	Costo IVA esclusa
Viekirax + Exviera 12/ w (ombitasvir, paritaprevir, ritonavir + dasabuvir)	€ 5.999
Viekirax 12/ w (ombitasvir, paritaprevir, ritonavir)	€ 5.519
Epclusa12/24 SETT (sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina)	<€ 9.000
Zepatier 12/16 w (elbasvir, gazoprevir)	€ 9.000
Olysio 24/48 PR	€ 10.000

ed i farmaci appropriati per Criterio e genotipo.

Criteri AIFA Genotipo	1a	1b	2	3	4	5/6
Criterio 1	Epclusa Viekirax+Exviera Zepatier	Epclusa Viekirax+Exviera Zepatier	Epclusa	Epclusa	Epclusa Viekirax Zepatier	Epclusa
Criterio 2	Viekirax+Exviera	Viekirax+Exviera	Epclusa	Epclusa	Viekirax	Epclusa
Criterio 3	Epclusa Viekirax+Exviera Zepatier	Epclusa Viekirax+Exviera Zepatier	Epclusa	Epclusa	Epclusa Viekirax Zepatier	Epclusa
Criterio 4	Epclusa Viekirax+Exviera Zepatier	Epclusa Viekirax+Exviera Zepatier	Epclusa	Epclusa	Epclusa Viekirax Zepatier	Epclusa
Criterio 5	Epclusa Viekirax+Exviera Zepatier	Epclusa Viekirax+Exviera Zepatier	Epclusa	Epclusa	Epclusa Viekirax Zepatier	Epclusa
Criterio 6	Viekirax+Exviera	Viekirax+Exviera	Epclusa	Epclusa	Viekirax	Epclusa
Criterio 7	Epclusa Viekirax+Exviera Zepatier	Epclusa Viekirax+Exviera1 2/8 Zepatier	Epclusa	Epclusa	Epclusa Viekirax Zepatier	Epclusa
Criterio 8	Epclusa Viekirax+Exviera Zepatier	Viekirax+Exviera1 2/8 Zepatier Epclusa	Epclusa	Epclusa	Epclusa Viekirax Zepatier	Epclusa
Criterio 9	Epclusa Viekirax+Exviera Zepatier	Epclusa Viekirax+Exviera Zepatier	Epclusa	Epclusa	Epclusa Viekirax Zepatier	Epclusa
Criterio 10	Epclusa Viekirax+Exviera Zepatier	Epclusa Viekirax+Exviera Zepatier	Epclusa	Epclusa	Epclusa Viekirax Zepatier	Epclusa
Criterio 11	Epclusa Viekirax+Exviera Zepatier	Epclusa Viekirax+Exviera Zepatier	Epclusa	Epclusa	Epclusa Viekirax Zepatier	Epclusa

Da quanto sopra esposto, per gli assistiti con Genotipo 1 e 4 che rappresentano il 70% della popolazione affetta da HCV, per i quali sono disponibili diversi trattamenti, si invitano i clinici ad utilizzare lo schema terapeutico che presenta il costo più basso per tutti i criteri in cui lo schema è autorizzato in AIFA.

Resta comunque nella disponibilità del prescrittore la scelta terapeutica più appropriata per il singolo paziente.

L'aggiornamento delle Linee Guida prodotte da AISF e condivise con il tavolo tecnico integreranno tali raccomandazioni.

Copia