

Il governo della spesa farmaceutica per la
sostenibilità del SSN:
focus sui nuovi farmaci per Epatite C
Bologna, 18 settembre 2015



L'assistenza farmaceutica regionale

Anna Maria Marata



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Servizio Assistenza Territoriale
Area Farmaco e Dispositivi Medici

la strategia regionale

governo dei nuovi farmaci per HCV

GdL
RER

- incontro con CE per uso compassionevole
- Invio doc informativi
- 1° ricognizione dei bisogni urgenti

- 2° ricognizione bisogni
- documento di indirizzo (priorità breve term.)
- Informativa del DG ad AZ. Sanit e Serv farm.

- Riunioni mensili
- Aggiornamento mensile del documento

Aprile
2014

Luglio/agosto
2014

Dicembre
2014

Gennaio, febbraio, marzo, maggio
giugno, luglio settembre 2015

Def. dei centri
prescrittori

Piano Ter. Reg.
informatizzato

DOCUMENTO DI INDIRIZZO
per la definizione delle priorità d'uso sul breve termine

**Sofosbuvir e altri antivirali diretti
nell'epatite C cronica**

Ad agosto 2014

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

Agosto 2014

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

[illegible]

Censimento pazienti seguiti dai Centri della Regione E-R (inclusi pz. coinfecti HCV – HIV/HBV) che presentano i criteri definiti da AIFA per l'uso a carico del SSN del sofosbuvir

Scenari clinici/criteri per cui è previsto il prossimo uso a carico del SSN del sofosbuvir	Genotipo 1 (generico) n.	Genotipo 1a n.	Genotipo 1b n.	Genotipo 2 n.	Genotipo 3 n.	Genotipo 4 n.	Genotipo 5 n.	Genotipo 6 n.	TOTALE
Paz. con cirrosi in classe Child A o B e/o con HCC con risposta completa a terapie resettive chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapianto epatico nei quali la malattia epatica sia determinante per la prognosi	Residenti in RER 139	Residenti in RER 171	Residenti in RER 301	Residenti in RER 94	Residenti in RER 146	Residenti in RER 78	Residenti in RER ---	Residenti in RER ---	Residenti in RER 792 +137 Gen 1 (generico) + 7 genotipo in corso
	Non residenti 50	Non residenti 137	Non residenti 30	Non residenti 31	Non residenti 20	Non residenti ---	Non residenti ---	Non residenti ---	Non residenti 268
Recidiva di epatite dopo trapianto di fegato con fibrosi METAVIR ≥ 2 (o corrispondente Ishack) o fibrosante colestatica	Residenti in RER 13	Residenti in RER 32	Residenti in RER 2	Residenti in RER 9	Residenti in RER 6	Residenti in RER ---	Residenti in RER ---	Residenti in RER ---	Residenti in RER 62
	Non residenti 9	Non residenti 32	Non residenti 4	Non residenti 1	Non residenti 1	Non residenti ---	Non residenti ---	Non residenti ---	Non residenti 47
Epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV correlate (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B)	Residenti in RER 10	Residenti in RER 27	Residenti in RER 77	Residenti in RER 27	Residenti in RER 22	Residenti in RER 7	Residenti in RER 1	Residenti in RER ---	Residenti in RER 161 + 10 Gen 1 (generico) + 6 genotipo in corso
	Non residenti 5	Non residenti 19	Non residenti 9	Non residenti 2	Non residenti 2	Non residenti ---	Non residenti ---	Non residenti ---	Non residenti 37
Epatite cronica con fibrosi METAVIR ≥3 (corrispondente Ishack)	Residenti in RER 48	Residenti in RER 169	Residenti in RER 289	Residenti in RER 85	Residenti in RER 140	Residenti in RER 66	Residenti in RER ---	Residenti in RER ---	Residenti in RER 749 + 48 Gen 1 (generico)
	Non residenti 31	Non residenti 76	Non residenti 18	Non residenti 16	Non residenti 7	Non residenti ---	Non residenti ---	Non residenti ---	Non residenti 149
Pazienti in lista per trapianto di fegato con cirrosi MELD <25 e/o con HCC all'interno dei criteri di Milano con la possibilità di una attesa in lista di almeno 2 mesi	Residenti in RER 3	Residenti in RER 15	Residenti in RER 26	Residenti in RER 7	Residenti in RER 9	Residenti in RER 5	Residenti in RER ---	Residenti in RER ---	Residenti in RER 62 + 3 Gen 1 (generico) + 3 senza genotipo (?)
	Non residenti 9	Non residenti 14	Non residenti 4	Non residenti 5	Non residenti 5	Non residenti ---	Non residenti ---	Non residenti ---	Non residenti 37
Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo con fibrosi METAVIR ≥2 (o corrispondente Ishack)	Residenti in RER 2	Residenti in RER 4	Residenti in RER 8	Residenti in RER 3	Residenti in RER 1	Residenti in RER ---	Residenti in RER ---	Residenti in RER ---	Residenti in RER 16 + 2 Gen 1 (generico)
	Non residenti 3	Non residenti 2	Non residenti 1	Non residenti 1	Non residenti ---	Non residenti ---	Non residenti ---	Non residenti ---	Non residenti 7
TOTALE	Residenti in RER 200 Gen 1 (generico)	Residenti in RER 400	Residenti in RER 733	Residenti in RER 221	Residenti in RER 327	Residenti in RER 307	Residenti in RER 1	Residenti in RER ---	Residenti in RER 1.863 + 200 Gen 1 (generico) + 13 con genotipo in corso + 3 senza genotipo (?)
NB: Mancano i talassemici di Ferrara	Non residenti 105	Non residenti 280	Non residenti 66	Non residenti 54	Non residenti 35	Non residenti ---	Non residenti ---	Non residenti ---	Non residenti 545

Le decisioni operative

Scopo del documento

Scopo di questo documento è definire nell'ambito dei criteri di trattamento previsti da AIFA per il sofosbuvir, le reali necessità dei pazienti della Regione Emilia Romagna, sia in termini numerici, sia in termini di caratteristiche cliniche al fine di poter fare una programmazione dei trattamenti necessari, definirne il relativo impegno economico e la conseguente sostenibilità anche in considerazione delle sole parziali conoscenze dei criteri di negoziazione di questo farmaco. Per raccogliere le informazioni necessarie si è proceduto alla formulazione di un questionario che è stato inviato a tutti i centri prescrittori della Regione (Tab. 2) e che consente di conoscere per ogni criterio AIFA e per ogni genotipo quanti sono al dicembre 2014 i pazienti candidati al trattamento attualmente seguiti dai centri.

Le indicazioni del Gruppo di lavoro

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

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

gli schemi terapeutici da considerare con il miglior rapporto costo - efficacia (Tab. 1). Per alcune categorie di pazienti e in particolare per quelli con cirrosi epatica (le evidenze attualmente disponibili provengono in realtà prevalentemente da pazienti senza cirrosi) e comunque per i casi in cui il trattamento con interferone è controindicato, non tollerato o si è dimostrato inefficace, il ricorso alla associazione di sofosbuvir + ribavirina non è ritenuto ad oggi costo efficace. In questi pazienti, l'associazione sofosbuvir + ribavirina è da considerare non ottimale anche alla luce delle prove di efficacia disponibili per trattamenti di associazione già approvati a livello europeo che quindi saranno ragionevolmente disponibili a breve termine. La opportunità di associare sofosbuvir con simeprevir, daclatasvir, ledipasvir o di associare simeprevir con daclatasvir è supportata dalla presenza di prove di

efficacia e da una maggiore regimi che comprendono int La disponibilità di un elevata terapeutiche potrebbe a ne di una concorrenza fra l riduzione dei prezzi.

Il Gruppo di lavoro, sulla base sopra esposte, delle caratteristiche della casistica da trattamento effettuato nel dicembre 2014, ha concordato di procedere come segue:

- di iniziare la prescrizione di sofosbuvir, appena il farmaco sarà disponibile (dal primo gennaio), nei pazienti che possono trarre il massimo del vantaggio dal trattamento con lo schema terapeutico che comprende sofosbuvir + ribavirina ± Peg interferone;
- di attendere la commercializzazione di simeprevir (nell'ipotesi che ciò avvenga) per i pazienti che possono trarre il massimo vantaggio dal trattamento con lo schema terapeutico che comprende sofosbuvir + ribavirina ± Peg interferone. Nel caso ciò dovrà essere rivista entro i primi mesi di disponibilità dei farmaci di trattamento;
- di attivare le richieste di tutti i casi in cui sia possibile il trattamento con lo schema terapeutico che ne deriva un vantaggio per il paziente.

Il gruppo di lavoro inoltre ha concordato che:

- per i primi mesi di disponibilità dei farmaci di trattamento i casi clinici più gravi (di pochi mesi potrebbe avere un impatto prognostico negativo (Criteri AIFA 1,2,3,5 e 6).
- di riunirsi mensilmente per monitorare l'andamento della prescrizione ed apportare le necessarie correzioni alla strategia individuata.

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

Tabella 1 Schemi terapeutici proposti dal gruppo di lavoro considerati a miglior rapporto costo - efficacia

	genotipo 1 e 4	genotipo 2
Pz. cirrotici (Child A o B)		
Pz. che non tollerano o con controindicazioni a PIFN	SIM + SOF ± RBV	
Pz. non responder ad un precedente trattamento con PIFN		SOF + RBV
Pz. non cirrotici appartenenti ai criteri 2,3,6	SOF + RBV + PIFN oppure SIM + SOF ± RBV	SOF + RBV + PIFN

PIFN: Peg interferone, RBV: ribavirina, SOF: sofosbuvir, SIM: simeprevir, DACLA: daclatasvir
Il gruppo di lavoro ritiene che il criterio 4 non comprenda pazienti con diagnosi clinica di cirrosi.

Il Gruppo di lavoro, sulla base delle considerazioni sopra esposte, delle caratteristiche e della numerosità della casistica da trattare rilevate con il censimento effettuato nel dicembre 2014 di cui alla Tab. 3, ha concordato di procedere come segue:

- di iniziare la prescrizione di sofosbuvir, appena il farmaco sarà disponibile (dal primo gennaio), nei pazienti che possono trarre il massimo del vantaggio dal trattamento con lo schema terapeutico che comprende sofosbuvir + ribavirina ± Peg interferone;
- di attendere la commercializzazione di simeprevir (nell'ipotesi che ciò avvenga) per i pazienti che possono trarre il massimo vantaggio dal trattamento con lo schema terapeutico che comprende sofosbuvir + ribavirina ± Peg interferone. Nel caso ciò dovrà essere rivista entro i primi mesi di disponibilità dei farmaci di trattamento;
- di attivare le richieste di tutti i casi in cui sia possibile il trattamento con lo schema terapeutico che ne deriva un vantaggio per il paziente.

Il gruppo di lavoro inoltre ha concordato che:

- per i primi mesi di disponibilità dei farmaci di trattamento i casi clinici più gravi (di pochi mesi potrebbe avere un impatto prognostico negativo (Criteri AIFA 1,2,3,5 e 6).
- di riunirsi mensilmente per monitorare l'andamento della prescrizione ed apportare le necessarie correzioni alla strategia individuata.

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

DOCUMENTO DI INDIRIZZO
per la definizione delle priorità d'uso sul breve termine

**Sofosbuvir e altri antivirali diretti
nell'epatite C cronica**

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

Agosto 2014

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Agosto 2014
Gennaio 2015
Febbraio 2015
Marzo 2015
Aprile 2015
Maggio 2015
Giugno 2015
Luglio 2015
Settembre 2015

Luglio 2015: schema riassuntivo delle possibilità terapeutiche

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

Lo schema riassuntivo delle possibilità terapeutiche

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

Rapporto costo/efficacia

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

I costi dei trattamenti disponibili

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

Costo dei trattamenti con DAA (in parentesi il prezzo con IVA) calcolati utilizzando i prezzi di cessione alle strutture sanitarie aggiornati al 9 luglio 2015.

Per i farmaci con negoziazione secondo il principio prezzo/volume è stato usato il prezzo dello scaglione raggiunto al 9 /7/ 2015.

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

Confronto fra pz programmati e quelli realmente trattati

Tipologia pazienti	pazienti trattati			fabbisogno stimato Dic 2014		
	Residenti	Non residenti	Tutti	residenti	NON residenti	tutti
Cirrosi in classe di Child A o B e/o HCC con risposta completa a terapie resettive chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapianto epatico in cui la malattia epatica sia determinante per la prognosi	1.019	168	1.187	961	268	1.229
Recidiva di epatite dopo trapianto di fegato con fibrosi METAVIR ≥ 2 (o corrispondente Ishack) o fibrosante colestatica	44	17	61	66	47	113
Epatite cr. con gravi manifestazioni extra-epatite hcv-correlate	77	15	92	178	37	215
Epatite cronica con fibrosi METAVIR ≥ 3 (o corrispondente Ishack).	195	18	213	829	149	978
Epatite cronica con fibrosi metavir F3 (o corrispondente ishack)	12	2	14			
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 ≥ 2 mesi	14	5	19	68	37	105
Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo con fibrosi METAVIR ≥ 2 (ocorrispondente Ishack).	12	1	13	18	7	25
Epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-F2 (o corrispondente Ishack)	7	1	8			
Totale	1.380	227	1.607	2120	545	2665

Confronto fra pz programmati e quelli realmente trattati

Tipologia pazienti	pazienti trattati			fabbisogno stimato Dic 2014		
	Residenti	Non residenti	Tutti	residenti	NON residenti	tutti
Cirrosi in classe di Child A o B e/o HCC con risposta completa a terapie resettive chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapianto epatico in cui la malattia epatica sia determinante per la prognosi	1.019	168	1.187	961	268	1.229
Recidiva di epatite dopo trapianto di fegato con fibrosi METAVIR ≥ 2 (o corrispondente Ishack) o fibrosante colestatica	44	17	61	66	47	113
Epatite cr. con gravi manifestazioni extra-epatite hcv-correlate	77	15	92	178	37	215
Epatite cronica con fibrosi METAVIR (o corrispondente Ishack).						
Epatite cronica con fibrosi metavi corrispondente ishack)						
In lista per trapianto di fegato con < 25 e/o con HCC all'interno dei criteri di selezione con la possibilità di una attesa in lista						
Epatite cronica dopo trapianto di (non fegato) o di midollo con fibrosi ≥ 2 (ocorrispondente Ishack).						
Epatite cronica con fibrosi METAVIR corrispondente Ishack)						
Totale						

Sono state rispettate le priorità decise nel gruppo di lavoro considerando il criterio della gravità clinica

I pz cirrotici sono stati trattati in grande maggioranza

Problemi aperti

- Difficoltà a governare le priorità di trattamento, il numero di trattamenti programmati e la scelta dei farmaci con il miglior rapporto costo opportunità
- Governare il problema emergente dei ritrattamenti e l'esecuzione dei test di resistenza.
- Compilazione non sempre adeguata del PT regionale (fonte importante di informazione)

Proposte del gruppo di lavoro

Decisioni cliniche

- effettuare un aggiornamento del censimento effettuato nel 2014 per il solo criterio AIFA 1 - pazienti cirrotici - al fine di includere i nuovi casi osservati nel 2015 (trattare possib. entro 2015),
- garantire, attraverso un attento monitoraggio, il trattamento ai pazienti che rientrano nei criteri AIFA 2, 3, 5 e 6 per i quali anche un ritardo di pochi mesi potrebbe avere un impatto prognostico negativo.

Proposte del gruppo di lavoro (2)

Decisioni cliniche.....

- per i pz. con fibrosi F3 (criterio AIFA 4) in occasione dei controlli programmati, definire caso per caso se iniziare subito il trattamento, programmare sempre con il pz. oltre ai successivi controlli anche i tempi di inizio della terapia;
- gestire centralmente i ritrattamenti ed i test di resistenza per individuare caso per caso la strategia diagnostica/terapeutica più appropriata.

Proposte del gruppo di lavoro

Soluzioni organizzative

- allargare il GdL ad almeno un professionista per ogni provincia al fine di favorire un più vasto confronto ed una più capillare diffusione delle decisioni assunte,
- organizzare riunioni provinciali mensili per condividere con tutti i professionisti dei centri prescrittori l'andamento della prescrizione e le decisioni prese.

Proposte del gruppo di lavoro (2)

Soluzioni organizzative

- individuare nell'ambito del GdL, un piccolo sottogruppo a cui affidare la valutazione delle singole richieste di ritrattamento sia per i pz. non responder ad un primo ciclo con un nuovo DAA sia per coloro che l'hanno interrotto precocemente per comparsa di eventi avversi,
- il sottogruppo formulerà una proposta rispetto al regime terapeutico da utilizzare e alla eventuale esecuzione ed interpretazione dei test di resistenza.

Criticità amministrative :

- **Mobilità inter-regionale:** la proposta presentata in Conferenza Stato-Regioni è che ogni regione riceva dal SSN una quota del fondo pari a quanto erogato indipendentemente dalla residenza del paziente (NO file F fra le regioni);
- **Mobilità intra-regionale:** ogni Azienda Sanitaria sarà rimborsata dalla Regione sulla base dei trattamenti erogati indipendentemente della residenza del pz (no file F).
- **Recupero payback:**
 1. dall'Industria al SSN con diverse modalità al superamento del numero di pazienti negoziati per ogni fascia/scaglione definita dalla trattativa prezzo/volume
 2. Dall'industria direttamente alle Aziende sanitarie per l'accredito della spesa eccedente le 12 settimane di terapia (Flat-rate)



Grazie per l'attenzione