



Data 18.04.2018 | Protocollo N° 158280

| Class.:

| Allegati N° 5

Oggetto: Richiesta di valutazione in ordine ad equivalenza terapeutica ex art. 15, comma 11-ter, del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito con modificazioni dalla legge n. 135/2012

Via posta elettronica certificata

Spettabile AIFA
equivalenza.terapeutica@aifa.gov.it

e pc Dott. Domenico Mantoan
Direttore Area Sanita' e Sociale

La sottoscritta Giovanna Scroccaro, Direttore della Direzione Farmaceutico, Protesica e Dispositivi medici della Regione Veneto, numero telefonico 041/2793412 e fax 041/2793468, indirizzo di posta elettronica certificata area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it

RICHIESTE

la valutazione in ordine all'equivalenza terapeutica ex art. 15, comma 11-ter, D.L. 6 luglio 2012 n. 95 convertito con modificazioni dalla Legge n. 135/2012 per i seguenti medicinali contenenti principi attivi differenti:

Nome del medicinale	EPCLUSA®	MAVIRET®
Codice AIC	044928012	045445018
Nome titolare AIC	Gilead	Abbvie
ATC	J05AP55	J05AP57
Principio attivo	sofosbuvir/velpatasvir	glecaprevir/pibrentasvir
Forma farmaceutica	Compresse rivestite	Compresse rivestite
Vie di somministrazione	Orale	Orale
Indicazioni per le quali si richiede la valutazione	Trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) negli adulti	Trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) negli adulti
Specifici sottogruppi di pazienti*	Pazienti rientranti nei seguenti criteri di rimborsabilità di AIFA ¹ : - criterio 1: genotipi 1, 2, 4, 5 e 6; naïve o experienced a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento; Child-Pugh A5; - criteri 3-9-11: genotipi 1, 2, 4, 5 e 6; naïve o experienced a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento; non cirrotico o con cirrosi compensata (Child-Pugh A5); - criteri 4-7-8: genotipi da 1 a 6; naïve o experienced a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento; - criterio 5: genotipi 1, 2, 4, 5 e 6; naïve o experienced a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento; fibrosi F3 o con cirrosi compensata (Child-Pugh A5).	

¹ **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 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 possibilità di una attesa in lista di almeno 2 mesi. **Criterio 7:** Epatite cronica con fibrosi METAVIR F2 (o corrispondente Ishak) e/o comorbidità a rischio di progressione del danno epatico [coinfezione HBV, coinfezione HIV, malattie croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento farmacologico, obesità (body mass index ≥ 30 kg/m²), emoglobinopatie e coagulopatie congenite]. **Criterio 8:** Epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-F1 (o corrispondente Ishak) e/o comorbidità a rischio di progressione del danno epatico [coinfezione HBV, coinfezione HIV, malattie croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento farmacologico, obesità (body mass index ≥ 30 kg/m²), emoglobinopatie e coagulopatie congenite]. **Criterio 9:** Operatori sanitari infetti. **Criterio 11:** Epatite cronica nel paziente in lista d'attesa per trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo.

Area Sanità e Sociale

Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici

Rio Novo, Dorsoduro 3493 - 30123 Venezia tel. 041. 2793412/3415/3406 - fax 041.2793468

e-mail: assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it PEC: area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it



	* Sono esclusi dalla presente richiesta i casi in cui sia prevista l'associazione a ribavirina (ovvero nei pazienti con cirrosi scompensata e, per i soli pazienti con genotipo 3, anche con cirrosi compensata).	
Dosaggio/i registrato/i (dose equivalente)	400 mg/100 mg	100 mg/40 mg
Regime di fornitura	RNRL	RNRL

Si allega:

- illustrazione del quesito e motivazione della richiesta (**Allegato 1**);
- relazione approvata da un gruppo di lavoro multidisciplinare (**Allegato 2**);
- evidenze scientifiche a supporto della richiesta di equivalenza (**Allegato 3**);
- metodologia di ricerca (**Allegato 4**);
- bibliografia (**Allegato 5**).

Il Direttore
Direzione Farmaceutico-Protetica-Dispositivi medici
Dott.ssa Giovanna Scroccaro

Allegato 1. Motivazione della richiesta e illustrazione del quesito

MOTIVAZIONE DELLA RICHIESTA

La presente richiesta di equivalenza terapeutica viene formulata al fine di permettere acquisti centralizzati di sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL-Epclusa®) e glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB-Maviret®) attraverso gare in concorrenza per prodotti utilizzati direttamente in ospedale o forniti ai cittadini attraverso l'erogazione diretta. Fermo restando il medesimo obiettivo terapeutico si propone, pertanto, di mettere a disposizione di specifici sottogruppi di pazienti affetti da epatite C la migliore tecnologia al costo più basso per il SSN.

Si riportano in Tabella 1 i requisiti per l'identificazione dei farmaci valutabili secondo il metodo dell'equivalenza terapeutica, così come elencati nelle "Linee guida sulla procedura di applicazione dell'articolo 15, comma 11-ter del decreto-legge 6 luglio 2012, n.95, convertito con modificazioni in legge 7 agosto 2012, n.135" adottate con Determinazione 818/2018.

Tabella 1. Requisiti per l'identificazione dei farmaci valutabili secondo il metodo dell'equivalenza terapeutica.

Requisiti AIFA	Principi attivi - Specialità	
	SOF/VEL - Epclusa®	GLE/PIB - Maviret®
1. Principi attivi per i quali vi sia esperienza d'uso, intesa come periodo di rimborsabilità a carico del SSN di almeno 12 mesi	requisito soddisfatto <i>Spiegazione:</i> rimborsabilità secondo determina AIFA 780/2017 pubblicata in GU n. 96 del 26/04/2017	requisito soddisfatto <i>Spiegazione:</i> rimborsabilità secondo determina AIFA 1612/2017 pubblicata in GU n. 226 del 27/09/2017
2. Presentare prove di efficacia che derivano da studi che non consentano la dimostrazione di superiorità di un farmaco rispetto all'altro o che derivano da studi testa a testa che non prevedono un'ipotesi di superiorità	requisito soddisfatto <i>Spiegazione:</i> vedasi allegato 3	
3. Appartenere alla stessa classificazione ATC di 4° livello	requisito soddisfatto <i>Spiegazione:</i> J05AP	
4. Possedere indicazioni terapeutiche principali sovrapponibili (anche per quanto riguarda le sottopopolazioni target), come da sezione 4.1 dell'RCP	requisito soddisfatto <i>Spiegazione:</i> basandosi sui rispettivi RCP, entrambi i medicinali sono indicati per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C cronica negli adulti. Entrambi i medicinali sono inoltre autorizzati all'impiego dei pazienti rientranti nei criteri identificati da AIFA oggetto della presente richiesta	
5. Utilizzare la medesima via di somministrazione	requisito soddisfatto <i>Spiegazione:</i> per entrambi la somministrazione avviene per via orale	
6. Prevedere uno schema posologico che consenta di effettuare un intervento terapeutico di intensità e durata sostanzialmente sovrapponibili	requisito soddisfatto <i>Spiegazione:</i> 1 compressa/die per 12 settimane*	requisito soddisfatto <i>Spiegazione:</i> 3 compresse/die per 8-16 settimane

* Sono esclusi dalla presente richiesta i casi in cui sia prevista l'associazione a ribavirina (ovvero l'impiego nei pazienti con cirrosi scompensata e, per i soli pazienti con genotipo 3, anche con cirrosi compensata).

ILLUSTRAZIONE DEL QUESITO

Escludendo i pazienti per i quali è prevista l'associazione con ribavirina, è possibile considerare equivalenti SOF/VEL (Epclusa®) e GLE/PIB (Maviret®) nel trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite C in pazienti adulti rientrati nei criteri AIFA sotto riportati^a?

- **criterio 1:** genotipi 1, 2, 4, 5 e 6; naïve o experienced a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento; Child-Pugh A5;
- **criteri 3-9-11:** genotipi 1, 2, 4, 5 e 6; naïve o experienced a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento; non cirrotico o con cirrosi compensata (Child-Pugh A5);
- **criteri 4-7-8:** genotipi da 1 a 6; naïve o experienced a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento;
- **criterio 5:** genotipi 1, 2, 4, 5 e 6; naïve o experienced a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento; fibrosi F3 o con cirrosi compensata (Child-Pugh A5).

QUOTA DEL FABBISOGNO

Dall'analisi dei monitoraggi messi a disposizione da AIFA, si evidenzia che l'impiego dei farmaci per l'epatite C si sta spostando dai pazienti più urgenti a quelli meno critici: nell'ultimo anno, ad esempio, il numero di trattamenti avviati per il criterio 1 (pazienti con cirrosi in classe Child A o B) è aumentato del 16%, mentre il numero di trattamenti avviati per i criteri 4-7-8 (rispettivamente pazienti con fibrosi F3, F2 ed F0-F1) è aumentato complessivamente del 66% (del 117% se si considera il solo criterio 8)¹.

In ragione di quanto sopra riportato, ci si attende una considerevole diminuzione della quota di pazienti con cirrosi da trattare; si ritiene, pertanto, di poter fissare al 60% la quota di fabbisogno che sarà oggetto della gara in equivalenza, riservando una quota del 40% ai pazienti per i quali non vi è sovrapponibilità.

^a **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 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 possibilità di una attesa in lista di almeno 2 mesi. **Criterio 7:** Epatite cronica con fibrosi METAVIR F2 (o corrispondente Ishak) e/o comorbidità a rischio di progressione del danno epatico [coinfezione HBV, coinfezione HIV, malattie croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento farmacologico, obesità (body mass index ≥ 30 kg/m²), emoglobinopatie e coagulopatie congenite]. **Criterio 8:** Epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-F1 (o corrispondente Ishak) e/o comorbidità a rischio di progressione del danno epatico [coinfezione HBV, coinfezione HIV, malattie croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento farmacologico, obesità (body mass index ≥ 30 kg/m²), emoglobinopatie e coagulopatie congenite]. **Criterio 9:** Operatori sanitari infetti. **Criterio 11:** Epatite cronica nel paziente in lista d'attesa per trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo.

Allegato 2. Relazione del gruppo di lavoro multidisciplinare

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI LAVORO

Giovanna Scroccaro, Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici – Regione del Veneto
Roberta Rampazzo, Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici – Regione del Veneto
Alfredo Alberti, Università degli Studi di Padova
Giada Carolo, Malattie Infettive e tropicali, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
Annamaria Cattelan, Malattie Infettive e tropicali, Azienda Ospedaliera di Padova
Salvatore Lobello, Ser D Padova – Piove di Sacco – ULSS 6 Euganea
Vinicio Manfrin, Malattie Infettive – ULSS 8 Berica
Sandro Panese, Malattie Infettive – ULSS 3 Serenissima
Pierangelo Rovere, Malattie Infettive – ULSS 9 Scaligera
Pier Giorgio Scotton, Malattie Infettive – ULSS 2 Marca Trevigiana
Valter Vincenzi, Medicina – ULSS 1 Dolomiti
Filippo Viviani, Malattie Infettive – ULSS 5 Polesana

Supporto tecnico e metodologico

Anna Michela Menti, UOC HTA – Azienda Zero
Sara Nocera, UOC HTA – Azienda Zero
Margherita Andretta, UOC HTA – Azienda Zero

INDICAZIONE D'USO PREVALENTE E CONDIZIONI PER LE QUALI È INDICATO L'UTILIZZO DI FARMACI A BASE DI SPECIFICO PRINCIPIO ATTIVO TRA QUELLI OGGETTO DELL'EQUIVALENZA TERAPEUTICA

Per la predisposizione della presente richiesta di equivalenza terapeutica tra GLE/PIB-Maviret® e SOF/VEL-Epclusa® sono stati analizzati, secondo la metodologia riportata all'Allegato 4: i contenuti presenti nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dei due medicinali, il documento dell'AISF per l'uso razionale dei farmaci anti-HCV disponibili in Italia (aggiornato al 20 giugno 2018²), le schede di monitoraggio predisposte da AIFA e le evidenze presenti in letteratura (Allegato 3).

Dall'analisi, tenuto in considerazione che:

1. l'indicazione d'uso per entrambi i medicinali risulta "trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C cronica (HCV) negli adulti";
2. in Tabella 2, suddivise per regime terapeutico e criterio AIFA, sono riportate le durate di trattamento dei medicinali inclusi nella presente richiesta di equivalenza a seguito dell'analisi del documento AISF² (che li indica quali strategie ottimali^b per i criteri indicati);
3. i pazienti con cirrosi scompensata di classe B non possono essere trattati con GLE/PIB-Maviret® ("non raccomandato" da RCP e presenza di blocco attivo sulla scheda di monitoraggio AIFA);
4. i pazienti con cirrosi scompensata di classe C non possono essere trattati con SOF/VEL-Epclusa® o GLE/PIB-Maviret® (avvertenza/controindicazione da RCP e presenza di blocco attivo sulle schede di monitoraggio AIFA);
5. la popolazione con genotipo 3 e cirrosi compensata o qualsiasi genotipo e cirrosi scompensata, deve essere esclusa dalla presente richiesta di equivalenza terapeutica in quanto l'RCP di SOF/VEL-Epclusa® indica la necessità di associare la ribavirina-RBV (se tollerata);

^b Il documento AISF² precisa che i giudizi vengono espressi tenendo in considerazione, limitatamente ai farmaci disponibili e rimborsabili nelle varie categorie di pazienti, il beneficio che arreca al paziente, valutando cioè l'efficacia, la durata del trattamento, la possibilità di preferire combinazioni senza RBV e gli effetti indesiderati.

6. la popolazione con cirrosi A6, B e C di Child deve essere esclusa dalla presente richiesta di equivalenza terapeutica in quanto l'AISF sconsiglia la terapia GLE/PIB-Maviret®;
7. a seguito del punto succitato, qualora sia presente uno stato di cirrosi, la presente richiesta di equivalenza terapeutica deve includere i soli pazienti con cirrosi di classe A5;
8. gli RCP dei due medicinali in oggetto^{3,4} definiscono specifiche controindicazioni, avvertenze e interazioni che devono essere sempre considerate ai fini di una scelta appropriata (Tabella 3);
9. le schede di monitoraggio AIFA^{5,6} definiscono dei criteri di eleggibilità e dei blocchi che devono essere rispettati ai fini dell'eleggibilità dei pazienti (Tabella 3);

si conclude la presente richiesta definendo che le specifiche sottopopolazioni per le quali è possibile richiedere l'equivalenza terapeutica per i due regimi pangenotipici SOF/VEL-Epclusa® e GLE/PIB-Maviret® sono:

- criterio 1: genotipi 1, 2, 4, 5 e 6; naïve o experienced a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento; Child-Pugh A5;
- criterio 3-9-11: genotipi 1, 2, 4, 5 e 6; naïve o experienced a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento; non cirrotico o con cirrosi compensata (Child-Pugh A5);
- criteri 4-7-8: genotipi da 1 a 6; naïve o experienced a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento.
- criterio 5: genotipi 1, 2, 4, 5 e 6; naïve o experienced a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento; fibrosi F3 o con cirrosi compensata (Child-Pugh A5).

Dalle evidenze ad oggi disponibili (Allegato 3), entrambi i regimi pangenotipici hanno dimostrato di raggiungere tassi di guarigione molto elevati, con un profilo di tollerabilità favorevole. Non risultano disponibili studi di confronto diretto tra i regimi SOF/VEL-Epclusa® e GLE/PIB-Maviret® per i quali non è pertanto possibile stabilire una superiorità in termini di efficacia terapeutica e/o tollerabilità.

Tabella 2. Durate di trattamento dei regimi SOF/VEL e GLE/PIB indicate nel documento AISF, suddivise per sottopopolazione oggetto della richiesta di equivalenza terapeutica (ad esclusione: del gruppo Child A6, B e C e del genotipo 3, se necessaria RBV)

Sottogruppi	Genotipi	Regimi pangenotipici	
		SOF/VEL - Epclusa® (n. settimane)	GLE/PIB - Maviret® (n. settimane)
criterio 1	1, 2, 4, 5, 6	12	12
criteri 3-9-11	1, 2, 4, 5, 6	12	8-12 [§]
criteri 4-7-8	1-6	12	8-16*
criterio 5	1, 2, 4, 5, 6	12	12

* Lo schema a 16 settimane deve essere considerato nel solo genotipo 3, qualsiasi stadio di fibrosi e che non abbiano risposto a una precedente terapia con pegIFN/RBV± SOF o SOF/RBV; § lo schema a 12 settimane deve essere considerato nei pazienti cirrotici

Tabella 3. Informazioni ritenute importanti ai fini della valutazione dell'equivalenza terapeutica estratte dagli RCP e dalle schede di monitoraggio AIFA

SOF/VEL - Eplusa®		GLE/PIB - Maviret®				
DAL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO ^{3,4}						
Posologia	Popolazione	Durata raccomandata	Posologia	Popolazione	Durata raccomandata	
Una compressa die per via orale	Genotipo 1-6	- Senza cirrosi - Con cirrosi compensata (escluso il genotipo 3)	Tre compresse die per via orale	Genotipo 1-6	Senza cirrosi	
		- Genotipo 3 con cirrosi compensata			Con cirrosi	
		- Cirrosi scompensata			8 settimane (16 settimane solo genotipo 3)	
				Experienced pegIFN/RBV±SOF o SOF/RBV	Senza cirrosi	
					Con cirrosi	12 settimane (16 settimane solo genotipo 3)
Controindicazioni			Controindicazioni			
Uso concomitante con induttori potenti della P-gp e di CYP			Compromissione epatica severa (Classe C secondo Child-Pugh) Uso concomitante con prodotti contenenti atazanavir, atorvastatina, simvastatina, dabigatran etexilato, prodotti contenenti etinilestradiolo, forti induttori di P-gp e del CYP3A			
Avvertenze ed interazioni con altri medicinali			Avvertenze ed interazioni con altri medicinali			
a) Non somministrare in associazione ad altri farmaci contenenti SOF; b) non raccomandato l'uso concomitante con induttori moderati della P-gp o induttori moderati di CYP; c) SOF/VEL non è raccomandato durante la gravidanza e non deve essere usato durante l'allattamento; d) la co-somministrazione con inibitori di pompa protonica non è raccomandata; e) uso concomitante di amiodarone solo quando le terapie antiaritmiche alternative non sono tollerate o sono controindicate; f) SOF/VEL aumenta l'esposizione di tenofovir, specialmente se in combinazione con un regime anti-HIV contenente tenofovir disoproxil fumarato e un potenziatore farmacocinetico. g) non valutata la sicurezza di SOF/VEL in pazienti con compromissione renale severa (eGFR<30 min/mL/1,73m ²) o con ESRD che richiede emodialisi; h) non valutata la			a) Non raccomandato in pazienti con compromissione epatica moderata (Classe B secondo Child-Pugh); b) non raccomandato per il ritrattamento di pazienti precedentemente esposti a inibitori di NS3/4A e/o di NS5A; c) GLE/PIB non è raccomandato durante la gravidanza e in caso di allattamento, è necessario interromperlo oppure interrompere/astenersi dalla terapia con GLE/PIB; d) la co-somministrazione con induttori moderati di P-gp CYP3A non è raccomandata; e) la co-somministrazione con darunavir, efavirenz, lopinavir/ritonavir, lovastatina non è raccomandata; g) GLE/PIB non è raccomandato in pazienti che richiedono dosi stabili di ciclosporina >100 mg/die; h) i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.			

sicurezza e l'efficacia di SOF/VEL in pazienti con cirrosi di Classe CTP C; h) non valutata la sicurezza e l'efficacia di SOF/VEL nel trattamento di infezioni da HCV in pazienti in post trapianto di fegato; i) non vi sono dati clinici per supportare l'efficacia di SOF/VEL per il trattamento di pazienti falliti a precedente regime contenente NS5A.	
<p style="text-align: center;">DALLE SCHEDE DI MONITORAGGIO AIFA^{5,6} e inerenti i principali criteri di eleggibilità (età, stadiazione della fibrosi e Child-Pugh score)*</p>	
<p>Per tutti i criteri AIFA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - età < 18 anni, blocco - se paziente F4 (cirrosi) blocco per paziente in classe Child-Pugh C <p>Per criterio 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - se paziente affetto da HCC, blocco se HCC attivo - se pazienti con fibrosi secondo METAVIR F0, F1, F2 e F3, blocco <p>Per criterio 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> - se pazienti con fibrosi secondo METAVIR F0, F1, F2 e F4, blocco <p>Per criterio 5:</p> <ul style="list-style-type: none"> - se pazienti con fibrosi secondo METAVIR F0, F1 e F2, blocco - se paziente F4 (cirrosi), blocco per valori di MELD >25 - se HCC attivo, blocco per non rispetto dei criteri di Milano <p>Per criterio 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> - se pazienti con fibrosi secondo METAVIR F0, F1, F3 e F4, blocco <p>Per criterio 8:</p> <ul style="list-style-type: none"> - se pazienti con fibrosi secondo METAVIR F2, F3 e F4, blocco 	<p>Per tutti i criteri AIFA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - età < 18 anni, blocco - se paziente F4 (cirrosi) blocco per paziente in classe Child-Pugh B e C <p>Per criterio 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - se paziente affetto da HCC, blocco se HCC attivo - se pazienti con fibrosi secondo METAVIR F0, F1, F2 e F3, blocco <p>Per criterio 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> - se pazienti con fibrosi secondo METAVIR F0, F1, F2 e F4, blocco <p>Per criterio 5:</p> <ul style="list-style-type: none"> - se pazienti con fibrosi secondo METAVIR F0, F1 e F2, blocco - se paziente F4 (cirrosi), blocco per valori di MELD >25 - se HCC attivo, blocco per non rispetto dei criteri di Milano <p>Per criterio 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> - se pazienti con fibrosi secondo METAVIR F0, F1, F3 e F4, blocco <p>Per criterio 8:</p> <ul style="list-style-type: none"> - se pazienti con fibrosi secondo METAVIR F2, F3 e F4, blocco
<p>eGFR: velocità di filtrazione glomerulare stimata; ESRD: Malattia renale allo stadio terminale; HCC: epatocarcinoma; RBV: ribavirina; SOF: sofosbuvir; SOF/VEL: sofosbuvir/velpatasvir; GLE/PIB: glecaprevir/pibrentasvir; pegIFN: interferone pegilato.</p> <p>* Per il criterio 3, 9 e 11 le schede non riportano specifici criteri di eleggibilità.</p>	

Allegato 3. Evidenze scientifiche a supporto della richiesta di equivalenza

Per singolo regime pangenotipico, si riportano le evidenze scientifiche a supporto della richiesta di equivalenza terapeutica. La metodologia di ricerca è riportata all'Allegato 4. Dalla revisione non sono emersi studi di confronto diretto tra i due farmaci oggetto della presente richiesta.

SOF/VEL - Epclusa®

Efficacia

L'efficacia e la sicurezza del regime SOF/VEL è stata valutata principalmente in 4 studi clinici di fase III: ASTRAL-1⁷, ASTRAL-2⁸ e ASTRAL-3⁸ in pazienti con genotipo 1-6 con o senza cirrosi compensata e ASTRAL-5⁹ in pazienti con co-infezione HIV/HCV di genotipo 1-6.

Erano esclusi dagli studi clinici i pazienti con evidenza di malattia epatica scompensata e precedentemente trattati con SOF o altri inibitori della proteasi NS5B o con inibitori di NS5A.

Tutti gli studi hanno valutato, come endpoint primario, la risposta virologica sostenuta valutata alla 12^{esima} settimana dalla fine del trattamento (SVR12). I risultati sono schematizzati in Tabella 4.

Gli studi clinici ASTRAL hanno arruolato, complessivamente, più di 1.600 pazienti. Maggiormente rappresentati erano i pazienti naïve al trattamento (73%) e senza cirrosi (77%); per i cirrotici la malattia si presentava compensata. Per la popolazione experienced a un trattamento precedente, la terapia solitamente somministrata risultava una combinazione a base di IFN o pegIFN ±RBV; solo una piccola quota aveva ricevuto anche gli inibitori di proteasi NS3/4A boceprevir e telaprevir.

Un'analisi combinata degli studi ASTRAL-1,2 e 3 disponibile nell'EPAR di EMA¹⁰ e riportata in Tabella 5, evidenzia, per la popolazione di interesse, che:

- per il genotipo 1, le percentuali di SVR12 in pazienti senza cirrosi compensata così come con cirrosi compensata sono molto elevate. Tale risultato è dimostrato anche nei pazienti con fattori di rischio multipli di insufficienza virologica;
- per i pazienti con il genotipo 3, l'SVR12 è risultata elevata. I fallimenti virologici nei pazienti senza cirrosi erano rari (2,0%) ma aumentati all'8,8% nel gruppo con cirrosi compensata;
- per i genotipi 2, 4, 5 e 6 i risultati nei pazienti senza cirrosi, così come in quelli con cirrosi compensata, sono eccellenti. Questo risultato si estende anche ai pazienti che al basale presentavano uno o più fattori di rischio storicamente associati ad alta probabilità di fallimento virologico.

Uno studio clinico di supporto di fase III, in aperto e a singolo braccio, condotto in Russia e Svezia ha confermato l'efficacia clinica di SOF/VEL per 12 settimane dimostrata negli studi clinici ASTRAL¹¹. I risultati dello studio sono schematizzati in Tabella 4.

Per il solo genotipo 3, è disponibile anche una recente metanalisi condotta su 6 studi per un totale di 422 pazienti, che ha dimostrato che il tasso di SVR stimato a 12 settimane è stato di 94,3% [IC95% 91,6-96,6]¹².

Sicurezza

Il regime SOF/VEL è risultato essere ben tollerato negli studi clinici e ha mostrato un profilo di sicurezza favorevole. Gli eventi avversi più comuni riportati anche nell'EPAR sono: mal di testa, stanchezza e nausea¹⁰. Gli eventi avversi che hanno portato a una interruzione del trattamento sono stati infrequenti e non hanno indicato una correlazione con il regime SOF/VEL: in totale 13 pazienti hanno interrotto il trattamento per eventi avversi¹⁰, 4 considerando solo quelli che ricevevano SOF/VEL per 12 settimane^{7,8,9}.

Sono disponibili anche i risultati di una network metanalisi¹³ che ha evidenziato una significativa diminuzione di eventi avversi per SOF/VEL rispetto a SOF+RBV [OR 2,07 (ICr 95% 1,13-3,79)].

Tabella 4. Sintesi degli studi clinici registrati di SOF/VEL - *Epclusa*[®]

Studio/ Disegno (n)	Popolazione in studio			Regimi di trattamento (n)	SVR 12 totale	SVR12 suddivisa per:		
	Genotipo, % (n)	Precedente trattamento, % (n)	Stato cirrotico, % (n) e altre informazioni			Genotipo	Precedente trattamento	Stato cirrotico
ASTRAL-1⁷ RCT fase III, doppio cieco, vs PBO, rand 5:1, (740)	1a: 34% (256)					1a: 98%		
	1b: 18% (137)	naïve: 68% (506)				1b: 99%		
	2: 17% (125)	exp: 32% (234)	Senza cirrosi 81% (598) o con cirrosi compensata 19% (142)	SOF/VEL 12 settimane (624)	99%	2: 100%	naïve: 99%	Senza: 99%
	4: 19% (138)	- pIR: 74% (172)				4: 100%	exp: 99%	Con: 99%
	5: 5% (35)	- pIRIP: 26% (62)				5: 97%		
	6: 7% (49)			PBO 12 settimane (116)	0%	6: 100%		
ASTRAL-2⁸ RCT fase III, in aperto, vs SOF+RBV, rand 1:1, (266)		naïve: 85% (227)	Senza cirrosi 86% (228) o con cirrosi compensata 14% (38)	SOF/VEL 12 settimane (134)	99%	2: 99%	ND	ND
	2	exp pIR: 15% (39)		SOF+RBV 12 settimane (132)	94%	2: 94%	ND	ND
		naïve: 74% (410)	Senza cirrosi 70% (389) o con cirrosi compensata 30% (163)	SOF/VEL 12 settimane (277)	95%	3: 95%	naïve: 97% exp pIR: 90%	Senza: 97% Con: 91%
ASTRAL-3⁸ RCT fase III, in aperto, vs SOF+RBV, rand 1:1, (552)		exp pIR: 26% (142)		SOF+RBV 24 settimane (275)	80%	3: 80%	naïve: 86% exp: 63%	Senza: 87% Con: 66%
	1a: 62% (66)					1a: 95%		
	1b: 11% (12)	naïve: 71% (75)	Senza cirrosi 82% (87) o con cirrosi compensata 18% (19) e coinfezione HCV/HIV-1	SOF/VEL 12 settimane (106)	95%	1b: 92%	naïve: 95%	Senza: 100%
ASTRAL-5⁹ Studio fase III, singolo braccio, in aperto, (106)	2: 10% (11)	exp pIR: 29% (31)				2: 100%	exp pIR: 97%	Con: 94%
	3: 11% (12)					3: 92%		
	4: 5% (5)					4: 100%		
Studi clinici di supporto								
NCT 02722837¹¹ Studio di fase III, singolo braccio, in aperto, (119)	1a: 7% (8)					1a: 100%		
	1b: 59% (70)	naïve: 76% (90)	Senza cirrosi 82% (97) o con cirrosi compensata 18% (22)	SOF/VEL 12 settimane (119)	99%	1b: 100%	naïve: 100%	Senza: 99%
	2: 6% (7)	exp pIR: 24% (29)				2: 100%	exp pIR: 97%	Con: 100%
	3: 29% (34)					3: 97%		

IFN: interferone; ND: non disponibile; PBO: placebo; pegIFN: interferone pegliato; RBV: ribavirina; RCT: studio randomizzato controllato; SOF: sofosbuvir; SOF/VEL: sofosbuvir/velpatasvir; SVR12: risposta virologica sostenuta a 12 settimane dalla fine del trattamento; Exp pIR: già trattati con peg-interferone o interferone e/o ribavirina; Exp pIRIP: già trattati con peg-interferone, ribavirina ed inibitori di proteasi.

Tabella 5. Analisi combinata dei risultati di SVR12 ottenuti con SOF/VEL 12 settimane, suddivisi per genotipo negli studi ASTRAL-1,2 e 3.

Pazienti	Genotipo						Totale
	1	2	3	4	5	6	
Totale	99%	100%	95%	100%	97%	100%	98%
Senza cirrosi	98%	100%	97%	100%	97%	100%	99%
Cirrosi compensata	99%	100%	91%	100%	100%	100%	96%

GLE/PIB - Maviret®

Efficacia

L'efficacia e la sicurezza del regime GLE/PIB è stata valutata principalmente in otto studi di fase III (programma di sviluppo ENDURANCE ed EXPEDITION)^{14, 15, 16, 17, 18, 19}. Gli studi ENDURANCE 1, 2, 3 e 4 hanno arruolato pazienti con genotipo 1-6 senza cirrosi^{14,15,16}; lo studio ENDURANCE 5-6 ha arruolato anche pazienti con cirrosi compensata¹⁶; gli studi EXPEDITION hanno coinvolto popolazioni particolari con genotipo 1-6 (EXPEDITION-1 pazienti con cirrosi compensata¹⁶, EXPEDITION-2 pazienti coinfecti HIV/HCV¹⁸ ed EXPEDITION-4 pazienti con insufficienza renale severa¹⁹). Erano esclusi dagli studi clinici i pazienti con cirrosi di classe Child-Pugh B e C.

Tutti gli studi hanno valutato, come endpoint primario, la SVR12. I risultati sono schematizzati in Tabella 6. Gli studi clinici ENDURANCE ed EXPEDITION hanno arruolato, complessivamente, più di 2.100 pazienti. Maggiormente rappresentati erano i pazienti naïve al trattamento (76%) e senza cirrosi (91%); per i cirrotici la malattia si presentava compensata. Per la popolazione experienced a un trattamento precedente, la terapia solitamente somministrata risultava una combinazione a base di IFN o pegIFN ±RBV oppure, più raramente, in una combinazione a base di SOF+RBV±pegIFN.

L'analisi combinata disponibile dall'EPAR di EMA²⁰ evidenzia che:

- per i genotipi 1, 2, 4, 5 e 6, le percentuali di SVR12 sono elevate, indipendentemente dallo stato cirrotico, dalla presenza di polimorfismi o dalla presenza, o meno, di un precedente trattamento. Le ricadute e i fallimenti terapeutici sono molto bassi sia tra i bracci di trattamento che per genotipo;
- per il genotipo 3 naïve e non cirrotico, le percentuali di SVR12 sono risultate elevate sia a 8 che a 12 settimane di trattamento. Per i pazienti precedentemente trattati, si è evidenziata una migliore risposta terapeutica per il trattamento prolungato a 16 settimane, indipendentemente dallo stato cirrotico.

Sono disponibili inoltre dati derivanti da alcuni studi di supporto^{15,21} di fase III (SURVEYVOR-2 parte 3 e 4), riportati sempre in Tabella 6, che hanno confermato l'efficacia dimostrata da GLE/PIB nel programma di sviluppo ENDURANCE ed EXPEDITION.

Per il solo genotipo 3, è disponibile anche una recente metanalisi condotta su 3 studi per un totale di 83 pazienti, che ha dimostrato che il tasso di SVR stimato a 12 settimane è stato di 97,1% [IC95% 91,7-100%]¹². Si evidenzia che non erano stati inclusi gli studi ENDURANCE ed EXPEDITION in quanto pubblicati successivamente.

Sicurezza

Il regime GLE/PIB è risultato essere ben tollerato negli studi clinici e ha mostrato un profilo di sicurezza favorevole. Gli eventi avversi più comuni sono stati stanchezza, mal di testa, nausea e diarrea²⁰.

Gli eventi avversi che hanno portato a una interruzione del trattamento sono stati poco frequenti: tra gli studi ENDURANCE e gli studi EXPEDITION in totale 13 pazienti hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi.

Tabella 6. Sintesi degli studi clinici registrati di GLE/PIB - Mavirel®

Studio/ Disegno (n)	Popolazione in studio			Regimi di trattamento (n)	SVR 12 totale	SVR12 suddivisa per:		
	Genotipo % (n)	Precedente trattamento % (n)	Stato cirrotico % (n) e altre informazioni			Genotipo	Precedente trattamento	Stato cirrotico
<u>Studi clinici principali di fase III</u>								
<u>ENDURANCE-1</u> ¹⁴ RCT fase III, in aperto, rand 1:1, (703)#	1	naïve, 62% (436) exp 38% (267) - pIR 99% (264) - pIRS 1% (3)	Senza cirrosi	GLE/PIB 8 sett (351)	99%	1: 99%	naïve: 99% exp: 99%	Senza: 99%
				GLE/PIB 12 sett (352)	100%	1: 100%	naïve: 100% exp: 100%	Senza: 100%
<u>ENDURANCE-2</u> ¹⁵ RCT fase III, in doppio cieco, PBO controllato rand 2:1, (302)	2	naïve, 70% (212) exp, 30% (90) - pIR 91% (82) - pIRS 9% (8)	Senza cirrosi	GLE/PIB 12 sett (202)	99%	2: 99%	naïve: 99% exp: 100%	Senza: 99%
				PBO 12 sett (100)	ND	ND	ND	ND
<u>ENDURANCE-3</u> ¹⁴ RCT fase III, in aperto, vs controllo attivo, rand 2:1 + braccio non rand, (505)	3	naïve	Senza cirrosi	GLE/PIB 12 sett (233)	95%	3: 95%	naïve: 95%	Senza: 95%
				SOF+DCV 12 sett (115)	97%	3: 97%	naïve: 97%	Senza: 97%
				GLE/PIB 8 sett (157), non randomizzato	95%	3: 95%	naïve: 95%	Senza: 95%
<u>ENDURANCE-4</u> ¹⁵ Studio fase III, in aperto, singolo braccio (121)	4: 63% (76) 5: 21% (26) 6: 16% (19)	naïve, 68% (82) exp pIR, 32% (39)	Senza cirrosi	GLE/PIB 12 sett (121)	99%	4: 99% 5: 100% 6: 100%	naïve: 100% exp pIR: 97%	Senza: 99%
<u>ENDURANCE-5,6</u> ¹⁶ Studio fase III, in aperto, singolo braccio (84)	5: 27% (23) 6: 73% (61)	naïve, 90% (76) exp pIR, 10% (8)	Senza cirrosi, 89% (75) e con cirrosi compensata, 11% (9)	GLE/PIB 8 sett nei pazienti senza cirrosi (75) GLE/PIB 12 sett nei pazienti con cirrosi compensata (9)	98%	5: 96% 6: 98%	naïve: 97% exp pIR: 100%	Senza: 99% Con: 89%

Studio/ Disegno (n)	Popolazione in studio			Regimi di trattamento (n)	SVR 12 totale	SVR12 suddivisa per:		
	Genotipo % (n)	Precedente trattamento % (n)	Stato cirrotico % (n) e altre informazioni			Genotipo	Precedente trattamento	Stato cirrotico
<u>EXPEDITION-1</u> ¹⁷ Studio fase III, in aperto, singolo braccio, (146)	1: 60% (87) 2: 23% (34) 4: 11% (16) 5: 1% (2) 6: 5% (7)	naïve, 75% (110) exp, 25% (36) - pIR 69% (25) - pIRS 31% (11)	Cirrosi compensata	GLE/PIB 12 sett (146)	99%	1: 99% 2: 100% 4: 100% 5: 100% 6: 100%	naïve: 100% exp: 97%	Con: 99%
<u>EXPEDITION-2</u> ¹⁸ Studio fase III, in aperto, non randomizzato, (153)	1a: 46% (71) 1b: 17% (26) 2: 7% (10) 3: 17% (26) 4: 11% (17) 6: 2% (3)	naïve, 82% (125) exp, 18% (28) - pIR 89% (25) - pIRS 11% (3)	Senza cirrosi, 90% (137) e con cirrosi compensata, 10% (16) e coinfezione <u>HCV/HIV-1</u>	GLE/PIB 8 sett nei pazienti senza cirrosi (137) GLE/PIB 12 sett nei pazienti con cirrosi compensata (16)	98%	ND ND	ND ND	Senza: 100% Con: 93%
<u>EXPEDITION-4</u> ¹⁹ Studio fase III, in aperto, singolo braccio, (104)	1: 52% (54) 2: 16% (17) 3: 11% (11) 4: 19% (20) 5: 1% (1) 6: 1% (1)	naïve, 58% (60) exp, 42% (44) - pIR 40% (42) - pIRS 2% (2)	Senza cirrosi, 81% (84) e con cirrosi compensata, 19% (20) e con <u>insufficienza renale severa</u>	GLE/PIB 12 sett (104)	98%	1: 96% 2: 100% 3: 100% 4: 100% 5: 100% 6: 100%	naïve: 97% exp: 100%	Senza: 100% Con: 90%
<u>Studi clinici di supporto</u>								
<u>SURVEYVOR-2</u> <u>(parte 4)</u> ¹⁵ Studio fase III, in aperto, singolo braccio, (203)	2: 71% (145) 4: 23% (46) 5: 1% (2) 6: 5% (10)	naïve, 87% (176) exp, 13% (27) - pIR 78% (21) - pIRS 22% (6)	Senza cirrosi	GLE/PIB 8 sett (203)	96%	2: 98% 4: 93% 5: 100% 6: 90%	ND	Senza: 96%
<u>SURVEYVOR-2</u>	3	Exp - pIR 61% (27)	Senza cirrosi	Rand 1:1 (22)	91%	3: 91%	exp: 91%	Senza: 91%

Studio/ Disegno (n)	Popolazione in studio			Regimi di trattamento (n)	SVR 12 totale	SVR12 suddivisa per:		
	Genotipo % (n)	Precedente trattamento % (n)	Stato cirrotico % (n) e altre informazioni			Genotipo	Precedente trattamento	Stato cirrotico
(parte 3)²¹ Studio di fase III, in aperto, parzialmente randomizzato, (131)		- pIRS 39% (17)		GLE/PIB 16 sett (22)	95%	3: 95%	exp: 95%	Senza: 95%
		naïve, 46% (40)		GLE/PIB 12 sett naïve (40)	98%	3: 98%	naïve: 98%	Con: 98%
		exp, 54% (47)	Con cirrosi	No rand				
		- pIR 47% (22) - pIRS 53% (25)		GLE/PIB 16 sett exp pIRS (47)	96%	3: 96%	exp: 96%	Con: 96%

DCV: daclatasvir; **GLE/PIB:** glecaprevir/pibrentasvir; **ND:** non disponibile; **PBO:** placebo; **RCT:** studio randomizzato controllato; **SOF:** sofosbuvir; **SVR12:** risposta virologica sostenuta a 12 settimane dalla fine del trattamento; **exp pIR:** già trattati con peg-interferone o interferone e/o ribavirina; **exp pIRS:** già trattati con sofosbuvir e ribavirina e/o peg-interferone;
#Per lo studio ENDURANCE-1 potevano essere arruolati anche pazienti HCV/HIV coinfezti (33 soggetti).

IN SINTESI

I due regimi pangenotipici SOF/VEL-Epclusa® e GLE/PIB-Maviret® hanno dimostrato:

- per il genotipo 1 senza cirrosi o con cirrosi compensata, il raggiungimento di percentuali molto elevate di SVR12;
- per i genotipi 2, 4, 5 e 6 risultati eccellenti di SVR12 sia nei pazienti senza cirrosi che in quelli con cirrosi compensata;
- per i pazienti con il genotipo 3, tassi di efficacia elevati sia nei pazienti senza cirrosi che in quelli con cirrosi compensata. Si evidenzia per GLE/PIB la necessità di prolungare il trattamento fino a 16 settimane nei pazienti precedentemente trattati, indipendentemente dallo stato cirrotico.

La tollerabilità risulta molto buona per entrambi i regimi.

Allegato 4. Metodologia di ricerca

1. Identificazione dei farmaci oggetto della presente richiesta di equivalenza terapeutica e definizione dell'indicazione d'uso prevalente e delle condizioni per le quali è indicato l'utilizzo di farmaci a base di specifico principio attivo tra quelli oggetto dell'equivalenza terapeutica

- Documento di riferimento: *Documento di indirizzo dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato per l'uso razionale dei farmaci anti-HCV disponibili in Italia* (aggiornato al 20 giugno 2018).
- Analisi del Riassunto delle caratteristiche del prodotto di sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) e glecaprevir/pibrentasvir (Maviret®) e dei rispettivi registri di monitoraggio AIFA disponibili all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/lista-aggiornata-dei-registri-e-dei-piani-terapeutici-web-based (accesso del 28/03/2019).

2. Evidenze scientifiche a supporto della richiesta di equivalenza

a. *Ricerca della letteratura disponibile in lingua inglese su MEDLINE fino all'11 marzo 2019 con le seguenti stringhe:*

- ("sofosbuvir-velpatasvir drug combination" [Supplementary Concept] OR "sofosbuvir-velpatasvir"[All Fields] OR "sofosbuvir/velpatasvir"[All Fields] OR ("sofosbuvir"[All Fields] AND "velpatasvir"[All Fields]) OR "Epclusa"[All Fields]) AND ("Hepatitis C"[Mesh] OR "hepatitis C"[All Fields] OR "HCV"[All Fields]) AND English[lang]
- ("glecaprevir-pibrentasvir"[All Fields] OR "glecaprevir/pibrentasvir"[All Fields] OR ("glecaprevir"[All Fields] AND "pibrentasvir"[All Fields])) AND ("Hepatitis C"[Mesh] OR "hepatitis C"[All Fields] OR "HCV"[All Fields]) AND English[lang]

Selezione degli articoli di interesse sulla base del seguente PICO:

P	Popolazione	<ul style="list-style-type: none">• pazienti adulti• con epatite C cronica (tutti i genotipi)• naive o experienced a IFN/RBV
I	Intervento	<ul style="list-style-type: none">• sofosbuvir/velpatasvir o glecaprevir/pibrentasvir
C	Comparator	<ul style="list-style-type: none">• nessun comparator (per gli studi a singolo braccio)• placebo• qualsiasi principio attivo/associazione per epatite C
O	Outcome	<ul style="list-style-type: none">• SVR12• Sicurezza

Criteri di inclusione: studi di fase III, IV, metanalisi.

Criteri di esclusione: presenza di cirrosi scompensata, pazienti trapiantati, studi condotti esclusivamente su pazienti con precedente terapia a base di DAA.

b. *Selezione degli articoli di interesse:*

- Per sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) sono emersi 181 risultati. Di questi, considerando la tipologia di studi inclusi nella presente ricerca, sono stati selezionati 9 articoli rientranti nel PICO: 3 sono stati scartati in quanto condotti esclusivamente in pazienti asiatici. Sono stati pertanto inclusi 7 articoli riferiti a studi di fase III e 2 riferiti a metanalisi con revisione sistematica della letteratura.
- Per glecaprevir-pibrentasvir (Maviret®) sono emersi 91 risultati. Di questi, considerando la tipologia di studi inclusi nella presente ricerca, sono stati selezionati 10 articoli rientranti nel PICO: 2 sono stati scartati in quanto condotti esclusivamente in pazienti giapponesi. Sono stati pertanto inclusi 8 studi di fase III e 1 riferito a una metanalisi.

Allegato 5. Bibliografia

- ¹ Aggiornamento dati Registri AIFA DAAs Epatite C cronica pubblicati il 18-03-2019 e il 19/03/2018 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/aggiornamento-epatite-c> (accesso del 20/03/2019).
- ² Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF). Documento di indirizzo dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato per l'uso razionale dei farmaci anti-HCV disponibili in Italia. Aggiornamento del 20 Giugno 2018.
- ³ Riassunto delle caratteristiche del prodotto Epclusa®. www.ema.europa.eu/documents/product-information/epclusa-epar-product-information_it.pdf (accesso del 28.03.2019).
- ⁴ Riassunto delle caratteristiche del prodotto Maviret®. www.ema.europa.eu/documents/product-information/maviret-epar-product-information_it.pdf (accesso del 28.03.2019).
- ⁵ Registro AIFA di Epclusa®. www.aifa.gov.it/sites/default/files/Scheda_Epclusa_03.05.2018.zip (accesso del 28.03.2019).
- ⁶ Registro AIFA di Maviret®. www.aifa.gov.it/sites/default/files/scheda_MAVIRET_HCV_schemi_15.12.2017.zip (accesso del 28.03.2019).
- ⁷ Feld JJ et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5 and 6 Infection. *N Engl J Med* 2015; 373:2599-607.
- ⁸ Foster GR et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med* 2015; 373:2608-17.
- ⁹ Wyles D et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open Label, Phase 3 Study. *Clinical Infectious Diseases* 2017;65(1):6-12.
- ¹⁰ EPAR di EMA Epclusa® (EMA/399285/2016). www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/epclusa-epar-public-assessment-report_en.pdf (accesso del 28.03.2019).
- ¹¹ Isakov V et al. Sofosbuvir/velpatasvir for the treatment of HCV: excellent results from a phase-3, open label study in Russia and Sweden. *Infectious Disease* 2018; 0:1-9.
- ¹² Fathi H et al. Effectiveness of current and future regimens for treating genotype 3 hepatitis C virus infection: a large-scale systematic review. *Infectious Disease* 2017; 17:722.
- ¹³ Ferreira VL et al. Safety of interferon-free therapies for chronic hepatitis C: a network meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2016; 41:478-485.
- ¹⁴ Zeuzem S et al. Glecaprevir-pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 infection. *N Engl J Med* 2018; 378:354-69.
- ¹⁵ Asselah T et al. Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16:417-26.
- ¹⁶ Asselah T et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 5 or 6 infection (ENDURANCE-5,6): an open-label, multicenter, phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 45-51.
- ¹⁷ Forns X, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2017;17:1062-68.
- ¹⁸ Rockstroh JK et al. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients Coinfected With Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus Type 1: The EXPEDITION-2 Study. *Clin Infect Dis* 2018; 67:1010-17.
- ¹⁹ Gane E et al. Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. *N Engl J Med* 2017; 377:1448-55.
- ²⁰ EPAR di EMA Maviret® (EMA/449689/2017). www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/maviret-epar-public-assessment-report_en.pdf (accesso del 28.03.2019).
- ²¹ Wyles D et al. Glecaprevir/Pibrentasvir for Hepatitis C Virus Genotype 3 Patients With Cirrhosis and/or Prior Treatment Experience: A partially Randomized Phase 3 Clinical Trial. *Hepatology* 2018; 67:514-53.

