



# REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

222

- 4 AGO. 2015

DECRETO N. .... DEL .....

OGGETTO: Approvazione del documento “*Linee di indirizzo regionale per l’impiego dei nuovi farmaci antivirali ad azione diretta nella terapia dell’epatite C cronica*”.

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Il presente provvedimento recepisce il documento sull’impiego dei farmaci antivirali ad azione diretta per la terapia dell’epatite C cronica approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci del Veneto.

---

IL DIRETTORE GENERALE  
AREA SANITA' E SOCIALE

VISTO il D.L. 6 luglio 2012, n. 95 “*Disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini nonché misure di rafforzamento patrimoniale delle imprese del settore bancario*” (convertito con modificazioni dalla legge 7 agosto 2012 n. 135), ed in particolare l’art. 15 che detta disposizioni per l’equilibrio del settore sanitario e il governo della spesa farmaceutica mediante razionalizzazione e riduzione del tetto di spesa farmaceutica;

CONSIDERATO che la L. R. 29.06.2012, n. 23 “*Norme in materia di programmazione socio sanitaria e approvazione del Piano Socio-sanitario 2012-2016*”, ribadisce l’importanza della valutazione dell’impatto delle nuove tecnologie attraverso la metodologia dell’*Health Technology Assessment*, con particolare attenzione all’impatto delle nuove tecnologie sugli esiti, sulla sicurezza, sull’organizzazione e sui costi e del potenziamento dell’osservazione epidemiologica, sviluppata anche con il coinvolgimento diretto dei prescrittori, sia per un’azione preventiva sulle popolazioni a rischio di patologie croniche o fortemente invalidanti, sia a supporto di un appropriato utilizzo dei farmaci correlati alla casistica;

VISTO il decreto del Segretario Regionale per la Sanità (ora Direttore Generale Area Sanità e Sociale) n. 261 del 27 dicembre 2012 di “*Approvazione del documento avente ad oggetto “Linee di indirizzo per la prescrizione della triplice terapia (Peg-IFN + Ribavirina+ inibitore della proteasi di prima generazione )” per l’epatite C e individuazione dei Centri Regionali autorizzati alla prescrizione dei farmaci Boceprevir e Telaprevir*”;

VISTA la DGR 18 giugno 2013, n. 952 “*Nuova disciplina di riordino della rete regionale delle Commissioni Terapeutiche preposte al controllo dell’appropriatezza prescrittiva, al governo della spesa farmaceutica e alla definizione dei Prontuari Terapeutici Aziendali (PTA). Abrogazione DGR n. 1024/1976 e s.m.i*” che attribuisce alla Commissione Tecnica Regionale Farmaci (CTRF) il compito di “*redigere linee guida farmacologiche e percorsi diagnostico-terapeutici*” e “*attuare interventi finalizzati a migliorare l’appropriatezza e l’uso sicuro delle terapie farmacologiche*”, nonché al Direttore Generale Area Sanità e Sociale il compito di approvare le determinazioni assunte dalla CTRF;

VISTI i decreti del Direttore Generale Area Sanità e Sociale nn. 224 del 30 dicembre 2014, 68 dell’11 marzo 2015 e 137 del 28 maggio 2015, di individuazione dei Centri Regionali autorizzati alla prescrizione dei nuovi DAA per il trattamento dell’Epatite C;

RAVVISATA la necessità di predisporre un documento di indirizzo prescrittivo sui nuovi DAA per la terapia dell'epatite C cronica, condividendo i criteri di prioritizzazione delle categorie di pazienti da trattare con i nuovi DAA e la casistica con i responsabili dei Centri Regionali autorizzati alla prescrizione;

PRESO ATTO del documento "Linee di indirizzo regionale per l'impiego dei nuovi farmaci antivirali ad azione diretta nella terapia dell'epatite C cronica", approvato dalla CTRF nella seduta del 18 giugno 2015;

DECRETA

1. di approvare il documento di cui in premessa "Linee di indirizzo regionale per l'impiego dei nuovi farmaci antivirali ad azione diretta nella terapia dell'epatite C cronica", **Allegato A** al presente provvedimento;
2. di incaricare il Dirigente del Settore Farmaceutico – Protesica – Dispositivi medici di provvedere all'aggiornamento del paragrafo 5 "Schemi terapeutici e prezzi dei DAA" dell'Allegato A al presente provvedimento;
3. di dare atto che il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale;
4. di comunicare il presente provvedimento alle Aziende ULSS, Aziende Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate regionali;
5. di pubblicare il presente provvedimento nel Bollettino Ufficiale della Regione.



F.to Dr. Domenico Mantoan



Regione del Veneto  
Area Sanità e Sociale

# **Linee di indirizzo regionale per l'impiego dei nuovi farmaci antivirali ad azione diretta nella terapia dell'epatite C cronica**

**A cura del Gruppo di Lavoro multidisciplinare sui farmaci per l'epatite C cronica**

Data di redazione del documento: giugno 2015

Documento approvato nella seduta del 18 giugno 2015 della Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 952/2013

**Gruppo di Lavoro multidisciplinare sui farmaci per l'epatite C cronica****Medici Specialisti**

ALBERTI Alfredo Dipartimento di Medicina Molecolare, Università degli Studi di Padova (coordinatore)  
VINCENZI Valter ULSS 1 Belluno  
DE BONI Michele ULSS 2 Feltre  
CARLOTTO Antonio ULSS 4 Alto Vicentino  
PELLIZZER Giampietro ULSS 6 Vicenza  
FABRIS Paolo ULSS 6 Vicenza  
BERTIN Tosca ULSS 6 Vicenza  
SCOTTON Pier Giorgio ULSS 9 Treviso  
RAISE Enzo ULSS 12 Veneziana  
TEMPESTA Diego ULSS 12 Veneziana  
LOBELLO Salvatore ULSS 16 Padova  
MAZZUCCO Mauro ULSS 17 Este  
FAGGIANO Giovanni ULSS 18 Rovigo  
DEL FAVERO Giuseppe ULSS 18 Rovigo  
ROVERE Pierangelo ULSS 21 Legnago  
CARRARA Maurizio ULSS 22 Bussolengo  
ERNE Elke Maria Azienda Ospedaliera Padova  
CATTELAN Anna Maria Azienda Ospedaliera Padova  
ANGELI Paolo Azienda Ospedaliera Padova  
CHEMELLO Liliana Azienda Ospedaliera Padova  
CAVALLETTO Luisa Azienda Ospedaliera Padova  
CILLO Umberto Azienda Ospedaliera Padova  
VITALE Alessandro Azienda Ospedaliera Padova  
BURRA Patrizia Azienda Ospedaliera Padova  
RUSSO Francesco Paolo Azienda Ospedaliera Padova  
FATTOVICH Giovanna Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona  
CONCIA Ercole Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona  
CAPRA Franco Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona  
TEDESCHI Umberto Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona  
VIOLI Paola Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

**Metodologia e coordinamento**

ADAMI Silvia Settore Farmaceutico–Protesica–Dispositivi Medici - Regione Veneto  
ALBERTI Alfredo Dipartimento di Medicina Molecolare, Università degli Studi di Padova  
NOCERA Sara Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto  
SCROCCARO Giovanna Dirigente Settore Farmaceutico–Protesica–Dispositivi Medici - Regione Veneto

**Settore Farmaceutico–Protesica–Dispositivi Medici**

AGNOLETTI Laura Farmacista  
RONI Chiara Farmacista

Il presente documento è stato redatto avvalendosi della collaborazione del Gruppo di Lavoro multidisciplinare sui farmaci per l'epatite C cronica con il supporto metodologico del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco ed è stato approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

**Indice**

---

1. Sinossi	Pag. 05
2. I nuovi farmaci antivirali ad azione diretta (DAA)	Pag. 12
▪ Premessa	Pag. 12
▪ Sofosbuvir	Pag. 13
▪ Simeprevir	Pag. 21
▪ Daclatasvir	Pag. 28
▪ Ledipasvir/Sofosbuvir	Pag. 34
▪ Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir - Dasabuvir	Pag. 41
3. Linee guida e Documenti di indirizzo	Pag. 48
▪ Le Linee Guida dell'European Association for the Study of the Liver (EASL)	Pag. 48
▪ Il Documento di indirizzo dell'Associazione Italiana Studio Fegato (AISF)	Pag. 48
4. I criteri di utilizzo dei nuovi DAA	Pag. 50
5. Schemi terapeutici e prezzi dei DAA	Pag. 53
6. Criteri da utilizzare nella stadiazione della malattia compensata, in assenza di diagnosi clinica di cirrosi	Pag. 60
7. Stima dei pazienti eleggibili al trattamento	Pag. 61
8. Rete regionale dei Centri autorizzati alla prescrizione dei farmaci	Pag. 62
9. Bibliografia	Pag. 65
Allegato 1. Le Linee Guida dell'European Association for the Study of the Liver (EASL)	Pag. 69
Allegato 2. Il Documento di indirizzo dell'Associazione Italiana Studio Fegato (AISF)	Pag. 75

**Abbreviazioni**

---

AISF = Associazione Italiana per lo Studio sul Fegato  
ASV = asunaprevir  
BOC = boceprevir  
DAA = antivirali ad azione diretta  
DBV = dasabuvir  
DCV = daclatasvir  
EASL = European Association for the Study of the Liver  
eRVR = risposta virologica rapida estesa  
ESRD = malattia renale allo stadio finale  
IFN = interferone  
HCC = carcinoma epatocellulare  
HBV = virus epatite B  
HCV = virus epatite C  
HIV = virus dell'immunodeficienza umana  
HVL = alta carica virale  
LDV = ledipasvir  
LVL = bassa carica virale  
OMV = ombitasvir  
PBO = placebo  
PEG-IFN = interferone  $\alpha$  peghilato  
PTV = paritaprevir  
RBV = ribavirina  
RGT = terapia guidata dalla risposta  
RTV = ritonavir  
RVR = risposta virologica rapida  
pTVR = risposta virologica post-trapianto  
SOF = sofosbuvir  
SMV = simeprevir  
SVR = risposta virologica sostenuta  
TVR = telaprevir

## 1. Sinossi

---

- L'epatite C è una malattia del fegato causata dall'infezione del virus HCV, con un importante impatto globale. L'Italia è il Paese europeo con la più elevata prevalenza, con una media stimata del 2,6%. In Italia prevale l'infezione sostenuta dal genotipo 1b (57,5% di tutti i soggetti con HCV) seguono il genotipo 2 (26,0%), il genotipo 4 (3,8%) e il genotipo 3 (3,6%). All'incirca nel 75% dei casi, i pazienti con infezione acuta non riescono a eradicare il virus determinando quindi la progressione in infezione cronica. La maggior parte di questi pazienti rimane anche per lungo tempo asintomatica o presenta solo sintomi aspecifici lievi, fin tanto che non si sviluppa la cirrosi: questo si verifica anche diversi decenni dopo l'inizio dell'infezione. Si stima che, in assenza di fattori acceleranti, in media il 10-20% dei pazienti con HCV sviluppi cirrosi dopo 20-30 anni dall'infezione e che, una volta instauratasi, l'intervallo medio di tempo che porta allo sviluppo di ipertensione portale e all'insufficienza epatica sia compreso tra i 5 e i 10 anni. La cirrosi da HCV costituisce, inoltre, un fattore di rischio maggiore per l'epatocarcinoma: si stima che ogni anno l'1-4% dei soggetti cirrotici HCV positivi sviluppi epatocarcinoma (HCC).
- La terapia per l'HCV sta vivendo negli ultimi anni una rapida evoluzione. I nuovi antivirali ad azione diretta (DAA) hanno dimostrato di avere un'efficacia superiore alle terapie precedentemente disponibili, posizionandosi anche in specifici setting di pazienti per i quali non era sinora disponibile una terapia antivirale.
- I DAA hanno dimostrato diversa efficacia a seconda dei genotipi di HCV e, di conseguenza, il loro uso ottimizzato dipende dal genotipo virale. In particolare, per il genotipo 2, ottimi tassi di risposta virologica sostenuta (SVR) possono essere ottenuti anche con la semplice associazione di SOF con RBV mentre in altri genotipi, quali l'1 e il 4, l'ottimizzazione della terapia richiede combinazioni di più DAA. Per il genotipo 1 le evidenze a supporto dell'efficacia sono generalmente di grado moderato, mentre per altri genotipi (es. 4-6) le evidenze sono di livello qualitativo minore (**Tabelle 1-3**).
- La terapia combinata di SOF con SMV o con DCV o con LDV e il regime 3D hanno mostrato un profilo di efficacia superiore rispetto alle terapie precedentemente disponibili. Nel genotipo 1 ciò riguarda in particolar modo le associazioni IFN-free con tassi di SVR anche superiori al 90%, globalmente migliori rispetto a quelli raggiunti con gli schemi di terapia dei soli SOF o SMV con PEG-IFN e RBV, soprattutto nei pazienti che hanno già fallito una terapia a base di PEG-IFN e nei pazienti con malattia epatica più avanzata.
- Considerando le indicazioni date dalle Linee Guida europee, i criteri di eleggibilità al trattamento a carico del SSN definiti da AIFA in ordine alla gravità della patologia, i diversi stadi di malattia e la velocità di progressione, sono stati individuati diversi gradi di priorità al trattamento condivisi con i clinici dei centri prescrittori:
  - F4 (Biopsia epatica o FIBROSCAN con Kpa >13) o Cirrosi clinicamente evidente sino a Child B con o senza ipertensione portale (inclusi pazienti con pregresso episodio di scompenso o sanguinamento) ove la patologia epatica sia dominante nella valutazione prognostica = alta;
  - Post-trapianto epatico con recidiva severa in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione = alta;



- Presenza di manifestazioni extraepatiche HCV correlate con vasculite severa e/o danno d'organo e/o malattia linfoproliferativa, insufficienza renale con necessità di trapianto = alta;
  - Pre-trapianto epatico in lista trapianto con attesa di almeno due mesi = alta;
  - Post-trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo con fibrosi METAVIR  $\geq 2$  (o corrispondente ISHAK) = alta;
  - F3 (Biopsia epatica o FIBROSCAN con Kpa  $> 10$ ) = intermedia/alta - valutare caso per caso, in occasione dei controlli programmati, se iniziare il trattamento con DAA; in caso di pazienti coinfecti HIV-HCV non eleggibili a trattamento IFN-free anti-HCV si raccomanda un monitoraggio ravvicinato;
  - F2 = bassa/intermedia; in caso di pazienti coinfecti HIV-HCV non eleggibili a trattamento IFN-free anti-HCV si raccomanda un monitoraggio ravvicinato;
  - F0-F1 = bassa.
- 
- I pazienti che non ricevono immediato trattamento devono essere sempre monitorati con controlli periodici per identificare i casi con progressione di malattia, che acquisiscono priorità al trattamento; ai pazienti che non presentano eleggibilità per i nuovi DAA può essere proposto un trattamento con PEG-IFN e RBV se presentano fattori predittivi di risposta favorevole e in assenza di controindicazioni.
  - Considerati i diversi costi delle opzioni terapeutiche disponibili (**Tabella 32**), a parità di condizioni e di efficacia e sicurezza, dovrà essere scelto lo schema terapeutico che presenta il miglior rapporto costo/opportunità.
  - Si stima che, entro l'anno 2015, i 25 Centri Regionali autorizzati alla prescrizione dei nuovi DAA trattino circa 2.500 pazienti.



Tabella 1. Caratteristiche principali dei nuovi DAA.

Nome Commerciale	Sovaldi®	Olysio®	Daklinza®	Harvoni®	Viekirax®	Exviera®
<b>Principio Attivo</b>	Sofosbuvir	Simeprevir	Daclatasvir	Ledipasvir/Sofosbuvir	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir	Dasabuvir
<b>Ditta Produttrice</b>	Gilead Sciences	Janssen-Cilag	Bristol-Myers Squibb	Gilead Sciences	AbbVie Ltd	AbbVie Ltd
<b>ATC</b>	J05AX15	J05AE14	J05AX14	J05AX65	J05AX67	J05AX16
<b>Formulazione</b>	Compresse rivestite	Capsule rigide	Compresse rivestite			
<b>Dosaggio</b>	400 mg	150 mg	30 mg – 60 mg	90 mg/400 mg	12,5mg Ombitasvir/ 75mg Paritaprevir/ 50mg Ritonavir	250mg
<b>Categoria Terapeutica</b>	Antivirali ad azione diretta – Altri antivirali	Antivirali ad azione diretta - Inibitori di proteasi	Antivirali ad azione diretta – Altri antivirali			
<b>Indicazione in Esame</b>	In associazione ad altri medicinali per il trattamento dell'epatite C cronica in pazienti adulti.			Per il trattamento dell'epatite C cronica negli adulti.	In associazione ad altri medicinali per il trattamento dell'epatite C cronica negli adulti.	
<b>Autorizzazione EMA</b>	16/01/2014	14/05/2014	22/08/2014	17/11/2014	15/01/2015	
<b>Pubblicazione in GURI</b>	05/12/2014	23/02/2015	04/05/2015	13/05/2015	23/05/2015	
<b>Classificazione ai fini della rimborsabilità</b>	A PHT					
<b>Classificazione ai fini della fornitura</b>	RNRL Su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti internista, infettivologo, gastroenterologo.					
<b>Prezzo SSR (ex factory, IVA esclusa)</b>	Confezione: 400 mg - 28 compresse – € 15.000,00. Confezione: 400 mg - 84 compresse – € 45.000,00.	Confezione: 150 mg - 7 capsule – € 2.250,00. Confezione: 150 mg - 28 capsule – € 9.000,00.	Confezione: 30 mg - 28 compresse – € 10.000,00. Confezione: 60 mg - 28 compresse – € 10.000,00.	Confezione: 90/400 mg - 28 compresse – € 16.666,67. Confezione: 90/400 mg - 3 flaconi da 28 compresse – € 50.000,00.	Confezione: 12,5 mg/ 75 mg/ 50 mg - 56 compresse - € 12.880,00.	Confezione: 250 mg – 56 compresse – € 1.120,00.
<b>Registro AIFA</b>	Sì					

**Tabella 2. Caratteristiche comparative dei nuovi DAA.**

<b>EFFICACIA</b>	
<b><u>SOFOSBUVIR</u></b>	<p><u>Buona nel genotipo 1.</u> SOF ha mostrato nel genotipo 1 naive dei tassi di risposta SVR dell'83% (IC 95%: 79-87%) quando associato a PEG-INF e RBV e tassi &gt;90-95% negli schemi in associazione solo orale con SMV o DCV o LDV. Si sottolinea però che:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-non vi sono studi con SOF+PEG-INF+RBV nel ritrattamento di pazienti HCV-1 precedentemente falliti con PEG-INF e RBV (in questi pazienti la terapia con SOF è ottimizzata con l'associazione a SMV, DCV o LDV con tassi di SVR &gt; 90-95%);</li> <li>-non ci sono dati di confronto diretto verso la triplice terapia con inibitori delle proteasi (PI).</li> </ul> <p><u>Buona nel genotipo 2.</u> Nei pazienti naive, SOF+RBV per 12 settimane è stato associato a un tasso di SVR12 significativamente maggiore rispetto a PEG-INF+RBV (94% versus 78% (FISSION). Nei pazienti che non potevano ricevere INF (POSITRON) è stata osservata una SVR12 del 93%. Nello studio VALENCE, SOF+RBV per 12 settimane è stato associato a un tasso di SVR12 di 97% nei pazienti naive e 90% nei pre-trattati.</p> <p><u>Moderata nel genotipo 3.</u> La terapia con SOF richiede la combinazione con PEG-INF e RBV per 12 settimane o con sola RBV per 24 settimane. Regime interferon-free: nello studio VALENCE è stata osservata SVR12 del 93% nei pazienti naive e del 77% nei pretrattati. Regime terapeutico con INF: i dati clinici derivano da studi di piccola numerosità.</p> <p><u>Genotipi 4-6: non valutabile.</u></p>
<b><u>SIMEPREVIR</u></b>	<p><u>Buona nel genotipo 1.</u> In quattro studi di fase III in doppio cieco il trattamento SMV+RIB+PEG è risultato superiore al controllo nei pazienti naive e pre-trattati e non inferiore a TVR nei pre-trattati. SMV ha mostrato dei tassi di risposta SVR dell'84% (95% CI 78-88%) nei pazienti naive e del 70% (58-79%) nei pazienti experienced (escludendo i pazienti con genotipo 1a e mutazione Q80K al basale la cui prevalenza in Europa è circa 19%) quando combinato a PEG-INF e RBV, mentre negli schemi in associazione a SOF, SVR è &gt; 90-95%.</p> <p><u>Genotipo 4: non valutabile.</u></p>
<b><u>DACLATASVIR</u></b>	<p><u>Buona in associazione a SOF/SMV nel genotipo 1.</u> DCV ha mostrato, in combinazione con SOF, tassi di SVR molto elevati (&gt; 90-95%) in pazienti con HCV-1, HCV-2 e HCV-3, indipendentemente dal grado di malattia epatica e dall'esito di un eventuale precedente trattamento. La SVR è stata elevata anche dopo fallimento di triplice con PEG-INF e RBV e un PI di prima generazione. Buoni tassi di SVR (80-90%) sono stati ottenuti anche con la combinazione con SMV ± RBV per 12-24 settimane, limitatamente ai pazienti con HCV-1b, sia naive che pretrattati con PEG-INF e RBV senza risposta, mentre i risultati nei pazienti con HCV-1a sono stati deludenti.</p> <p><u>Bassa in associazione a RBV e PEG-INF.</u></p> <p><u>Non valutabile in associazione a SOF nei genotipi 3 e 4.</u></p>
<b><u>SOFOSBUVIR/ LEDIPASVIR</u></b>	<p><u>Molto buona nel genotipo 1.</u> La terapia combinata SOF/LDV è altamente efficace. Una terapia di 8 settimane è spesso sufficiente per molti pazienti naive. In pazienti con cirrosi compensata e/o con ridotta suscettibilità virale al LDV al basale il tasso di recidiva è più elevato con terapie di 12 settimane che con terapie di 24 settimane. Harvoni® è il primo regime basato su una sola compressa da assumere una volta al giorno.</p> <p><u>Non valutabile nei genotipi 3 e 4.</u></p>
<b><u>OMBITASVIR/ PARITAPREVIR/ RITONAVIR- DASABUVIR</u></b>	<p><u>Molto buona nel genotipo 1b.</u> La terapia con il regime 3D + RBV è risultata molto efficace in pazienti naive ed experienced, non cirrotici (SVR &gt; 95%). Rispetto al genotipo 1a, il regime 3D senza RBV ha dimostrato un'efficacia paragonabile allo stesso regime con l'aggiunta di RBV. Per il genotipo 1b, il trattamento con il regime 3D + RBV per 12 o 24 settimane non ha mostrato una significativa differenza (98,5% per 12 settimane vs 100% per 24 settimane).</p> <p><u>Buona nel genotipo 1a.</u> La terapia con il regime 3D + RBV è risultata molto efficace in pazienti naive ed experienced, non cirrotici (SVR &gt; 95%). Nello studio PEARL-IV (pazienti naive non cirrotici), il regime 3D senza RBV ha mostrato un tasso SVR del 90%; con l'aggiunta di RBV si è raggiunto un tasso di SVR superiore, pari al 97%. Nei pazienti con cirrosi compensata (naive ed experienced), il regime 3D+RBV per 12 settimane ha mostrato un tasso SVR pari a 89%; quando il trattamento è stato esteso a 24 settimane, il tasso SVR è stato del 94%. La differenza tra le due diverse durate di trattamento era evidente soprattutto nei sottogruppi di pazienti classificati come "prior null responders" al PEG-IFN + RBV.</p> <p><u>Molto buona nel genotipo 4.</u> La terapia con il regime 3D + RBV per 12 settimane in pazienti naive ed experienced, non cirrotici ha mostrato un tasso di SVR pari al 100%.</p>

<b>TOLLERABILITÀ</b>	
<b><u>SOFOSBUVIR</u></b>	<u>Buona.</u> La terapia con SOF è risultata ben tollerata e gli eventi avversi riportati sono stati di lieve entità; in pochi casi il trattamento è stato sospeso a causa di tali eventi. Lo stesso giudizio si può esprimere per le associazioni a SMV, DCV e LDV anche se nel caso dei primi due farmaci i dati a disposizione sono ancora limitati. Il farmaco ha un profilo di sicurezza migliore rispetto alle terapie con BOC e TVR.
<b><u>SIMEPREVIR</u></b>	<u>Buona.</u> Nel complesso, SMV è stato ben tollerato quando associato a PEG-INF e RBV, con pochi pazienti che hanno interrotto la terapia a causa di eventi avversi. Lo stesso giudizio si può esprimere, sebbene i pochi dati a disposizione, per quanto riguarda l'associazione a SOF. Nel genotipo 1 ha un profilo di sicurezza e tollerabilità migliore rispetto alle terapie con BOC e TVR.
<b><u>DACLATASVIR</u></b>	<u>Buona in associazione a SOF/SMV nel genotipo 1.</u> Il farmaco ha mostrato, in combinazione con SOF, tassi di SVR molto elevati (> 90-95%) in pazienti con HCV-1, HCV-2 e HCV-3, indipendentemente dal grado di malattia epatica e dall'esito di un eventuale precedente trattamento. La risposta SVR è stata elevata anche dopo fallimento di triplice con PEG-INF e RBV e un PI inibitore di proteasi di prima generazione. Buoni tassi di SVR (80-90%) sono stati ottenuti anche con la combinazione con SMV con o senza RBV per 12-24 settimane, limitatamente ai pazienti con HCV-1b, sia naive che pretrattati con PEG-INF e RBV senza risposta, mentre i risultati nei pazienti con HCV-1a sono stati deludenti. <u>Bassa in associazione a RBV e PEG-INF.</u> <u>Non valutabile in associazione a SOF nei genotipi 3 e 4.</u>
<b><u>SOFOSBUVIR/LEDIPASVIR</u></b>	<u>Buona.</u> La terapia combinata è risultata ben tollerata nei vari studi clinici.
<b><u>OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR-DASABUVIR</u></b>	<u>Buona.</u> La terapia con il regime 3D ± RBV è risultata ben tollerata nei vari studi clinici. Va, comunque, tenuto presente che ritonavir può dare interazioni farmacologiche.
<b>QUALITÀ DELLE EVIDENZE</b>	
<b><u>SOFOSBUVIR</u></b>	<u>Moderata/bassa nel genotipo 1 e genotipo 2.</u> Nella maggior parte degli studi SOF non ha un confronto attivo. Non esistono infatti studi dove il farmaco è stato confrontato con gli inibitori della serin-proteasi NS3/4A, BOC e TVR. Sono disponibili pochi dati di efficacia e sicurezza in pazienti con cirrosi scompensata; non vi sono dati in pazienti con compromissione renale grave o ESRD (malattia renale allo stadio finale); bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni. Non vi sono dati sul ritrattamento con SOF+PEG-INF+RBV nei pazienti già trattati con duplice terapia. I dati di combinazione di SOF con SMV o DCV derivano da studi di numerosità limitata. <u>Bassa nel genotipo 3.</u> Gli studi sono stati condotti su un basso numero di pazienti, hanno differente disegno e ciò potrebbe comportare incertezza sui risultati. <u>Molto bassa nei genotipi 4,5,6.</u> Gli studi sono stati condotti su un numero veramente basso di pazienti, data anche la bassa prevalenza di tali genotipi.
<b><u>SIMEPREVIR</u></b>	<u>Moderata/bassa nel genotipo 1.</u> Non sono disponibili dati di confronto diretto verso le attuali terapie standard, se non uno studio di non inferiorità verso TVR. Non sono disponibili dati di efficacia e sicurezza in pazienti con compromissione renale grave o ESRD (malattia renale allo stadio finale), con compromissione epatica moderata o grave, con età <18 anni e nei ritrattati che hanno fallito una terapia a base di BOC e TVR. L'efficacia dell'associazione SMV+SOF è stata valutata in uno studio di fase II a in aperto. <u>Bassa nel genotipo 4.</u> I dati di efficacia derivano da uno studio a singolo braccio in corso.
<b><u>DACLATASVIR</u></b>	<u>Moderata/bassa nel genotipo 1.</u> Non esistono studi di confronto diretto con SOF o SMV. Non è stato studiato in pazienti con cirrosi scompensata. L'efficacia dell'associazione DCV+SOF è stata valutata in uno studio di fase IIa in aperto. <u>Molto bassa nel genotipo 3.</u> L'efficacia della associazione DCV+SOF è stato valutata in uno studio su un numero limitato di pazienti, data anche la minore prevalenza del genotipo.

	Pur esistendo un forte razionale per l'utilizzo di questa combinazione anche nei pazienti con HCV-4, non vi sono dati disponibili in questo gruppo di pazienti al momento attuale.
<b><u>SOFOSBUVIR/LEDIPASVIR</u></b>	<u>Moderata nel genotipo 1.</u> L'efficacia è stata valutata principalmente in tre RCT in aperto. <u>Bassa nel genotipo 3.</u> L'efficacia è stata valutata principalmente in uno studio di fase III in aperto su 51 pazienti. <u>Molto bassa nel genotipo 4</u>
<b><u>OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR-DASABUVIR</u></b>	<u>Moderata nel genotipo 1.</u> Per questo regime sono disponibili studi specifici per diverse tipologie di pazienti. Non sono disponibili RCT prospettici di confronto diretto verso le attuali terapie standard. <u>Bassa nel genotipo 4.</u> L'efficacia è stata valutata principalmente in uno studio di fase II in aperto su 135 pazienti.
<b>NOTE</b>	
<b><u>SOFOSBUVIR</u></b>	Di recente sono divenuti disponibili dati su ampie casistiche di utilizzo di sofosbuvir, in associazione a PEG-INF e RBV o a RBV, o a SMV, derivati da database di pratica clinica negli Stati Uniti ed in Europa (Data base HCV Target, TRIO), con piena conferma della efficacia e tollerabilità precedentemente emerse dagli studi di fase II e III. Elevata barriera allo sviluppo di resistenza.
<b><u>SIMEPREVIR</u></b>	L'efficacia e la tollerabilità della combinazione con SOF è stata di recente confermata da ampi data base di pratica clinica (HCV Target, TRIO). Bassa barriera allo sviluppo di resistenza.
<b><u>DACLATASVIR</u></b>	Bassa barriera allo sviluppo di resistenza.
<b><u>SOFOSBUVIR/LEDIPASVIR</u></b>	-
<b><u>OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR-DASABUVIR</u></b>	Bassa barriera allo sviluppo di resistenza.

**Tabella 3. Posizionamento dei nuovi DAA.**

<b>Farmaco</b>	<b>Farmaco associato</b>	<b>Paziente</b>	<b>Durata</b>	<b>Risposta virologica sostenuta (SVR)</b>
SOF	RBV	HCV 2	12 -24 settimane	80-95%
	PEG-IFN / RBV	HCV 1,3,4,5,6	12 settimane	80-92% (naive)
	RBV	HCV 1,3,4	24 settimane	HCV 1: 50-70% HCV 3-4: 70-80%
SMV	SOF	HCV 1,4	12 settimane	>85-95%
	PEG-IFN / RBV	HCV 1,4	SMV: 12 settimane; PEG-IFN / RBV: 24-48 settimane	Naive: 75-80% Experienced: 50-85%
DCV	SOF	HCV 1,2,3	12 - 24 settimane	>90-95%
	SMV	HCV 1b	12 - 24 settimane	80-90%
	ASV	HCV 1b	24 settimane	80-90%
	RBV/ PEG-IFN	HCV 1,4	12-24 settimane	HCV 1: 60% HCV 4: 80-90%
SOF+LDV	-	HCV 1,4	8 -12-24 settimane	>90-95%
	RBV	HCV 1,3,4	8-12-24 settimane	>90-95%
OMV+PTV+RTV	RBV	HCV 4	12-24 settimane	>95%
Regime 3D	-	HCV 1 (senza cirrosi)	12 settimane	>90-95%
	RBV	HCV 1	12-24 settimane	>90-95%

## 2. I nuovi farmaci antivirali ad azione diretta (DAA)

---

### PREMESSA

Il virus HCV (*Hepatitis C Virus*) appartiene al genere *Hepacivirus*, un membro della famiglia dei *Flavivirus*. Il genoma dell'HCV, una molecola di RNA a singolo filamento a polarità positiva (approssimativamente di 9,6 kb), possiede un'estrema variabilità. Infatti, a oggi, si distinguono almeno 6 diversi genotipi principali, all'interno dei quali sono differenziabili ulteriori sottotipi [1].

L'epatite C è una malattia del fegato causata dall'infezione del virus dell'epatite C, con un importante impatto globale. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima infatti che siano circa 130-170 milioni le persone infette da questo virus. Si osservano però considerevoli differenze nella prevalenza della patologia tra i vari paesi, con una stima in Europa dai 2 ai 5 milioni di pazienti HCV positivi [1]. L'Italia è il Paese europeo con la più elevata prevalenza d'infezione da HCV, con una media stimata del 2,6 % [2-3].

In tutto il mondo il genotipo più comune è quello di tipo 1, in particolare in Italia prevale l'infezione sostenuta dal genotipo 1b (57,5% di tutti i soggetti con HCV), segue il genotipo 2 (26,0%), il genotipo 4 (3,8%) e il genotipo 3 (3,6%) [4].

All'incirca nel 75% dei casi, i pazienti con infezione acuta non riescono a eradicare il virus determinando quindi la progressione in infezione cronica. La maggior parte di questi pazienti rimangono anche per lungo tempo asintomatici o presentano solo sintomi aspecifici lievi, fin tanto che non si sviluppa la cirrosi: questo si verifica anche diversi decenni dopo l'inizio dell'infezione [1]. Si stima che, in assenza di fattori acceleranti, in media il 10-20% dei pazienti con HCV sviluppa cirrosi dopo 20-30 anni dall'infezione e che una volta instauratasi, l'intervallo medio di tempo che porta allo sviluppo di ipertensione portale e all'insufficienza epatica sia compreso tra i 5 e i 10 anni [5]. Nell'evoluzione della malattia giocano un ruolo fondamentale alcuni fattori legati all'ospite. In particolare, diversi sono i co-fattori che possono modificarne il decorso, la gravità e la progressione a cirrosi. Tra questi, i più noti sono: un'età elevata al momento dell'infezione, la via di infezione e quindi la carica virale infettante, le coinfezioni con il virus dell'epatite B (HBV) o con il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), le alterazioni dello stato immunitario, alcuni fattori genetici (in gran parte ancora da identificare) e soprattutto la coesistenza di altre cause epatolitiche come alcol, farmaci e dismetabolismo [6].

La cirrosi da HCV costituisce inoltre un fattore di rischio maggiore per l'epatocarcinoma (HCC): si stima che ogni anno l'1-4% dei soggetti cirrotici HCV positivi sviluppa HCC [7].

Il problema oggi centrale nella decisione al trattamento dell'epatite C non è più solo quello di determinare l'efficacia della terapia (in termini di eliminazione di HCV e di miglioramento a breve medio termine dell'istologia epatica) ma anche e soprattutto il rischio di progressione nel singolo paziente, al fine di stabilire la reale necessità del trattamento, considerandone anche effetti collaterali attesi, rischi potenziali e costi. Il medico che decide se iniziare un trattamento antivirale in un paziente HCV positivo deve prioritariamente valutare la "necessità" e "urgenza" della terapia sulla base dello stadio e della prognosi della malattia, dando pertanto priorità a chi ha più bisogno di cura, per poi considerare, in seconda istanza, il trattamento dei casi con malattia più lieve ma con profilo virologico e clinico che predispone ad ottima efficacia e sicurezza della terapia [8].



**SOFOSBUVIR – SOVALDI®***Data di redazione: maggio 2014***Meccanismo d'azione e posologia**

SOF è un inibitore pan-genotipico dell'RNA polimerasi NS5B RNA-dipendente dell'HCV, che è essenziale per la replicazione virale. È un profarmaco nucleotidico soggetto a metabolismo intracellulare, che dà origine all'analogo uridinico trifosfato (GS-461203) farmacologicamente attivo, il quale può essere incorporato nell'HCV RNA dalla polimerasi NS5B e fungere da terminatore di catena. In un test biochimico, GS-461203 ha inibito l'attività polimerasica dell'NS5B ricombinante dei genotipi HCV 1b, 2a, 3a e 4a con un valore della concentrazione inibitori del 50% (*inhibitory concentration* IC<sub>50</sub>) compreso tra 0,7 e 2,6 μM. GS-461203 non è un inibitore delle DNA e RNA polimerasi umane, né un inibitore della RNA polimerasi mitocondriale. La dose raccomandata è una compressa da 400 mg per via orale una volta al giorno, da assumersi con il cibo. La monoterapia con SOF non è raccomandata, il farmaco deve essere infatti usato in associazione ad altri medicinali per il trattamento dell'HCV. In **Tabella 4** si riportano i medicinali raccomandati da somministrare insieme con SOF e la durata del trattamento per la terapia di associazione [9].

**Tabella 4. Medicinale(i) raccomandato(i) da somministrare insieme con SOF e durata del trattamento per la terapia di associazione.**

Popolazione di pazienti*	Trattamento**	Durata
Pazienti con genotipo 1, 4, 5 o 6	SOF + RBV + PEG-IFN	12 settimane <sup>†</sup>
Pazienti con genotipo 1, 4, 5 o 6 non eleggibili o intolleranti a PEG-IFN	SOF + RBV	24 settimane
Pazienti con genotipo 2	SOF + RBV	12 settimane <sup>†</sup>
Pazienti con genotipo 3	SOF + RBV + PEG-IFN	12 settimane <sup>†</sup>
	SOF + RBV	24 settimane
Pazienti in attesa di trapianto di fegato	SOF + RBV	Fino al trapianto di fegato

\*Include i pazienti con co-infezione da HIV. \*\* Schedule farmaci: SOF = 400 mg/die; RBV = 1.000 – 1.200 mg/die in funzione del cut-off di peso <75kg, ≥75kg; PEG-IFN-2a = 180 μg 1 volta a settimana oppure PEG-IFN-2b = 1,5 mcg/kg una volta a settimana. <sup>†</sup>Si deve prendere in considerazione la possibilità di estendere la durata della terapia oltre 12 settimane e fino a 24 settimane, specialmente per i sottogruppi che presentano uno o più fattori storicamente associati a bassi tassi di risposta alle terapie a base di IFN (ad es. fibrosi/cirrosi avanzata, concentrazioni virali basali elevate, etnia nera, genotipo IL28B non-CC, precedente assenza di risposta alla terapia con PEG-IFN e RBV).

**Efficacia**

L'efficacia di SOF in combinazione con RBV±PEG-IFN è stata studiata principalmente in cinque trials di fase III condotti in pazienti con epatite C cronica di genotipo da 1 a 6. Altri studi sono stati realizzati in popolazioni particolari come nei pazienti con infezione HCV/HIV, nei pazienti in attesa di trapianto di fegato o nei pazienti che hanno ricevuto trapianto di fegato. Si segnala inoltre che l'efficacia di SOF formulato con LDV, un inibitore dell'NS5A è stata valutata grazie a tre studi di fase 3, in cui sono stati arruolati quasi 2.000 pazienti affetti da HCV-1.

I soggetti inclusi in questi studi avevano un'età ≥ 18 anni e presentavano epatopatie compensate, inclusa la cirrosi.



SOF è stato somministrato a una dose di 400 mg/die, la dose di RBV è stata di 1.000-1.200 mg al giorno in base al peso corporeo (somministrata in due dosi separate) e la dose di PEG-IFN, dove applicabile, è stata di 180 µg alla settimana. In ogni studio, la durata del trattamento è stata prestabilita e non dipendente dai livelli di HCV RNA dei soggetti.

Si segnala inoltre che in tutti gli studi di fase III, non si è verificato alcun caso di resistenza al trattamento con SOF.

La SVR è stata l'endpoint primario per determinare la percentuale di guarigione da HCV, ed è stata definita come livelli di HCV RNA inferiori al LLOQ (limite inferiore di quantificazione pari a 25 UI/mL) alla 12a settimana dopo il termine del trattamento (SVR12).

- Studi clinici in soggetti con HCV-1, 4, 5 e 6

- Studio NEUTRINO [10]: studio di fase III in aperto, a braccio singolo, nel quale è stato valutato SOF in associazione a PEG-IFN e RBV in pazienti adulti naive al trattamento con infezione da HCV di genotipo 1, 4, 5 e 6 (12 settimane).
- Studio PHOTON-1 [11]: studio di fase III, in aperto nel quale è stata valutato un trattamento di 24 settimane con SOF e RBV in pazienti adulti con HCV-1 (naive) e con co-infezione da HIV-1.
- Studio ELECTRON [12]: unico studio (di fase II, multibraccio e in aperto), nel quale è stata valutata l'efficacia di SOF in associazione a RBV anche in pazienti adulti con infezione da HCV-1 non responder a un precedente trattamento a base di IFN e RBV (12 settimane).

I risultati dei suddetti studi sono riportati in **Tabella 5** e **Tabella 6**.

**Tabella 5. Efficacia di SOF nel genotipo 1**

Popolazione di pazienti	Regime/Durata	Sottogruppo	Percentuali di SVR12 (n/N)
Naive al trattamento (NEUTRINO) [10]	SOF + PEG-IFN + RBV 12 settimane	Globale	90% (262/292)
		Genotipo 1a	92% (206/225)
		Genotipo 1b	83% (55/66)
		Non cirrotici	93% (253/273)
		Cirrotici	80% (43/54)
Naive al trattamento e con co-infezione da HIV (PHOTON-1) [11]	SOF + RBV 24 settimane	Globale	76% (87/114)
		Genotipo 1a	82% (74/90)
		Genotipo 1b	54% (13/24)
		Non cirrotici	77% (84/109)
		Cirrotici	60% (3/5)
Precedentemente trattati (ELECTRON) [12]	SOF + RBV 12 settimane	Globale	10% (1/10)

*n = numero di soggetti con risposta SVR12; N = numero totale di soggetti per gruppo.*

**Tabella 6. Efficacia di SOF nei genotipi 4,5 e 6**

Popolazione di pazienti	Regime/Durata	Sottogruppo	Percentuali di SVR12 (n/N)
Naive al trattamento (NEUTRINO) [10]	SOF + PEG-IFN + RBV 12 settimane	Globale	97% (34/35)
		Non cirrotici	100% (33/33)
		Cirrotici	50% (1/2)

*n = numero di soggetti con risposta SVR12; N = numero totale di soggetti per gruppo.*

Nei genotipi 1,4,5 e 6, attualmente non esistono dati provenienti da studi di fase III in cui siano stati arruolati pazienti con HCV già trattati. La durata ottimale del trattamento in questa popolazione non è quindi stata ancora stabilita. Per questi pazienti bisogna prendere quindi in considerazione la possibilità di estendere la durata della terapia fino a 24 settimane, specialmente per quei sottogruppi che presentano uno o più fattori storicamente associati a bassi tassi di risposta alle terapie a base di IFN [9].

I soggetti con HCV-1 appartenevano prevalentemente al sottotipo 1a (che meno risponde a BOC e TVR); in Italia prevale però l'infezione sostenuta dal sottotipo 1b. Si segnala inoltre che si è riscontrata un'ampia differenza nei tassi SVR12 nei coinfezioni HCV/HIV con genotipo 1a (82%) e 1b (54%).

I regimi IFN-free di SOF in pazienti con genotipo 1,4,5 e 6 non sono stati valutati in studi di fase III; il regime ottimale e la durata del trattamento non sono stati quindi stabiliti.

- *Studi clinici in soggetti con HCV-2 e 3*

- Studio FISSION [10]: RCT di fase III, in aperto con controllo attivo che ha confrontato un trattamento di 12 settimane con SOF e RBV vs un trattamento di 24 settimane con PEG-IFN e RBV in pazienti adulti naive al trattamento con infezione da HCV di genotipo 2 o 3.
- Studio FUSION [13]: RCT di fase III in doppio cieco, che ha confrontato un trattamento di 12 vs un trattamento di 16 settimane con SOF e RBV in pazienti adulti pretrattati con IFN (pazienti con recidiva o non responder).
- Studio POSITRON [13]: RCT di fase III in doppio cieco, controllato con PBO, nel quale è stato valutato un trattamento di 12 settimane con SOF e RBV vs PBO in pazienti intolleranti, non eleggibili o non consenzienti al trattamento con IFN.
- Studio VALENCE [14]: RCT di fase III, nel quale è stato valutato un trattamento di 12 o 24 settimane con SOF e RBV in pazienti adulti naive e pre-trattati con IFN, inclusi i soggetti con cirrosi compensata.
- Studio PHOTON-1 [11]: studio di fase III, in aperto nel quale è stata valutato un trattamento di 12 settimane con SOF e RBV in pazienti adulti con HCV di genotipo 2 o 3 (naive e pre-trattati) e con co-infezione da HIV-1.
- Studio ELECTRON [12]: studio di fase II, multibraccio e in aperto, dove è stata valutata l'efficacia di SOF in associazione a PEG-IFN e RBV in pazienti adulti naive al trattamento con infezione da HCV di genotipo 2 o 3.
- Studio PROTON [15]: studio di fase II, multibraccio e in aperto, dove è stata valutata l'efficacia di SOF in associazione a PEG-IFN e RBV in pazienti adulti naive al trattamento con infezione da HCV di genotipo 2 o 3.
- Studio LONESTAR [16]: studio di fase II, multibraccio e in aperto, dove è stata valutata l'efficacia di SOF in associazione a PEG-IFN e RBV in pazienti adulti pretrattati con IFN.

I risultati dei suddetti studi sono riportati in **Tabella 7**.

**Tabella 7. Efficacia di SOF nei genotipi 2 e 3**

Popolazione di pazienti	Regime/Durata	Sottogruppo	Percentuali di SVR12 (n/N)	
			HCV-2	HCV-3
Naive al trattamento (FISSION) [10]	SOF + RBV 12 settimane	Globale	95% (69/73)	56% (102/183)
		Non cirrotici	97% (59/61)	61% (89/145)
		Cirrotici	83% (10/12)	34% (13/38)
Intolleranti, non eleggibili al trattamento con IFN (POSITRON) [13]	SOF + RBV 12 settimane	Globale	93% (101/109)	61% (60/98)
		Non cirrotici	92% (85/92)	68% (57/84)
		Cirrotici	94% (16/17)	21% (3/14)
Precedentemente trattati (FUSION) [13]	SOF + RBV 12 settimane	Globale	82% (32/39)	30% (19/64)
		Non cirrotici	90% (26/29)	37% (14/38)
		Cirrotici	60% (6/10)	19% (5/26)
Precedentemente trattati (FUSION) [13]	SOF + RBV 16 settimane	Globale	89% (31/35)	62% (39/63)
		Non cirrotici	92% (24/26)	63% (25/40)
		Cirrotici	78% (7/9)	61% (14/23)
Naive al trattamento (VALENCE) [14]	SOF + RBV 12 settimane per HCV-2 24 settimane per HCV-3	Globale	97% (31/32)	93% (98/105)
		Non cirrotici	97% (29/30)	94% (86/92)
		Cirrotici	100% (2/2)	92% (12/13)
Precedentemente trattati (VALENCE) [14]	SOF + RBV 12 settimane per HCV-2 24 settimane per HCV-3	Globale	90% (37/41)	77% (112/145)
		Non cirrotici	91% (30/33)	85% (85/100)
		Cirrotici	88% (7/8)	60% (27/45)
Naive al trattamento e con co-infezione da HIV (PHOTON-1) [11]	SOF + RBV 12 settimane	Globale	88% (23/26)	67% (28/42)
		Non cirrotici	88% (22/25)	67% (24/36)
		Cirrotici	100% (1/1)	67% (4/6)
Precedentemente trattati e con co-infezione da HIV (PHOTON-1) [11]	SOF + RBV 24 settimane	Globale	93% (14/15)	92% (12/13)
		Non cirrotici	92% (12/13)	100% (8/8)
		Cirrotici	100% (2/2)	80% (4/5)
Naive al trattamento (ELECTRON E PROTON) [17]*	SOF + PEG-IFN + RBV 12 settimane	Globale	96% (25/26)	97% (38/39)
Precedentemente trattati (LONESTAR-2) [16]	SOF + PEG-IFN + RBV 12 settimane	Globale	96% (22/23)	83% (20/24)
		Non cirrotici	100% (9/9)	83% (10/12)
		Cirrotici	93% (13/14)	83% (10/12)

*n* = numero di soggetti con risposta SVR12; *N* = numero totale di soggetti per gruppo.

\* dati aggregati per i due studi come riportato nella "Scientific Discussion" dell'EMA

I più alti tassi di SVR12 si sono riscontrati nei pazienti con HCV-2 trattati con SOF e RBV per 12 settimane. Per i soggetti con HCV-3 invece questo regime di trattamento non sempre si è dimostrato ottimale. Risultati migliori, soprattutto nei naive, sono stati raggiunti con 24 settimane di trattamento.

- *Studi clinici in soggetti con HCV (qualsiasi genotipo) in attesa di trapianto di fegato*
  - Studio TRANSPLANT 2 [17]: studio di fase II in aperto, ancora in corso, volto a determinare l'efficacia e la sicurezza di SOF, in associazione a RBV, somministrati prima del trapianto di fegato (fino a un massimo di 48 settimane) per prevenire una re-infezione post-trapianto da HCV. In questo studio l'endpoint primario è stato la risposta virologica post-trapianto (pTVR, HCV RNA < LLOQ 12 settimane dopo la procedura). Tra i pazienti con HCV non rilevabile (< 25 IU/ml) all'epoca del

trapianto, il 62% (n = 23/37) ha raggiunto l'endpoint alla 12a settimana. Nei pazienti che raggiungono pTVR12 l'infezione da HCV è considerata debellata.

- Studi clinici in soggetti con HCV che hanno ricevuto trapianto di fegato
  - Studio 0126 [18]: studio di fase II in aperto, ancora in corso, volto a determinare l'efficacia e la sicurezza di SOF, in associazione a RBV in pazienti HCV reduci da trapianto. I pazienti con infezione HCV recidivante conclamata dopo il trapianto del fegato, sono stati sottoposti a 24 settimane di terapia SOF e RBV. L'81% dei pazienti (n = 21/26) di questo studio ha ottenuto una risposta virologica importante a distanza di quattro settimane dal trattamento (SVR4).

In generale, si evidenzia che:

- nella maggior parte degli studi SOF non ha un confronto attivo. Non esistono infatti studi dove il farmaco è stato confrontato con gli inibitori della serin-proteasi NS3/4A, BOC e TVR.
- non sono disponibili dati di efficacia e sicurezza in pazienti con cirrosi scompensata; pazienti con compromissione renale grave o ESRD (malattia renale allo stadio finale) e in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni [18].

## Sicurezza

---

La terapia combinata contenente SOF è risultata ben tollerata negli studi clinici [17].

Gli eventi avversi riportati sono stati di lieve entità e in pochi casi il trattamento è stato sospeso a causa di tali eventi; inoltre le reazioni avverse segnalate più frequentemente si sono rivelate coerenti con il profilo di sicurezza atteso per il trattamento con RBV e PEG-IFN in termini di frequenza e gravità.

La valutazione degli effetti avversi si basa su dati provenienti da cinque trial di fase III principali, raggruppati in funzione dello schema terapeutico e della durata del trattamento. Nello specifico:

- SOF+RBV per 12 settimane (N=566).  
Nell'88% dei pazienti si è verificato un evento avverso di qualsiasi grado (nel 7 % dei casi era un evento di grado 3 o superiore). Gli eventi avversi maggiormente riscontrati sono stati: affaticamento (40%), cefalea (23%), nausea (20%) e insonnia (16%). Meno dell'1% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi.
- SOF+RBV+PEG-IFN per 12 settimane (N=327).  
Nel 95% dei pazienti si è verificato un evento avverso di qualsiasi grado (nel 15% dei casi era un evento di grado 3 o superiore). Gli eventi avversi maggiormente riscontrati sono stati: affaticamento (59%), cefalea (36%), nausea (34%) e insonnia (25%). Il 2% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi.
- PEG-IFN+RBV per 24 settimane (N=243).  
Nel 96% dei pazienti si è verificato un evento avverso di qualsiasi grado (nel 18% dei casi era un evento di grado 3 superiore). Gli eventi avversi maggiormente riscontrati sono stati: affaticamento (55%), cefalea (44%), nausea (29%) e insonnia (29%). L'11% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi.
- SOF+RBV per 24 settimane (N=250).  
Nel 91% dei pazienti si è verificato un evento avverso di qualsiasi grado (nel 17% dei casi era un evento di grado 3 o superiore). Gli eventi avversi maggiormente riscontrati sono stati: affaticamento (30%), cefalea (30%), nausea (13%) e insonnia (16%). Meno dell'1% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi.

## Report di HTA

---

HAS France [19] esprime un parere positivo all'utilizzo di SOF attribuendo un miglioramento importante in termini di beneficio terapeutico (ASMR II) in tutti i pazienti adulti con infezione HCV ad eccezione dei pazienti naive HCV-3, per i quali il miglioramento si è dimostrato moderato (ASMR III)<sup>1</sup>. Il documento di HAS sottolinea che SOF in associazione con gli altri antivirali è da considerarsi come la terapia di riferimento nei pazienti adulti con HCV. Si specifica che è già opportuno prevedere un trattamento prioritario SOF in tutti i pazienti F3-F4. I pazienti con fibrosi in fase F2 dovrebbero beneficiare di nuovi trattamenti in breve tempo. Per i pazienti F0 o F1, in funzione dell'evoluzione della malattia, spesso molto lenta che consente al medico di rinviare la terapia, il trattamento con SOF può essere differito, in attesa di un chiarimento sulle nuove strategie terapeutiche.

HAS inoltre specifica che la terapia viene raccomandata in specifiche popolazioni, indipendentemente dal grado di fibrosi, come nei pazienti in attesa di trapianti di organi, le donne con desiderio di gravidanza, i tossicodipendenti, i pazienti co-infettati con HIV, i detenuti ed i pazienti con manifestazioni extraepatiche.

L'estensione del trattamento a tutta la popolazione con infezione da HCV può essere considerato in un approccio "globale" alla salute pubblica.

Lo Scottish Medicine Consortium (SMC) ha espresso un parere positivo all'utilizzo di SOF ma con un'indicazione più restrittiva [20]. SMC indica che il farmaco è accettato per l'utilizzo nei pazienti con genotipo da 1 a 6, specificando che:

- nei pazienti naive HCV-2 il farmaco deve essere ristretto ai pazienti ineleggibili o intolleranti a PEG-IFN;
- l'utilizzo a 24 settimane senza PEG-IFN nei pazienti HCV-3 è ristretto ai pazienti ineleggibili o intolleranti a PEG-IFN.

SMC sottolinea che la terapia con SOF produce una soppressione virologica sostenuta in tutti i genotipi, che è il primo farmaco per i quali sono indicati anche dei regimi IFN-free, che potrebbe essere associato ad una migliore tollerabilità rispetto alle terapie alternative e che non esistono però ancora dei dati sui pazienti experienced.

SOF è disponibile in Germania da Gennaio 2014, ma solo recentemente anche l'Ente regolatorio tedesco (IQWiG) ha esaminato il farmaco, esprimendo un giudizio abbastanza negativo [21]. IQWiG infatti, alla luce delle evidenze presentate dalla ditta e dei dati di letteratura ritiene che SOF ha dimostrato un vantaggio, rispetto alle terapie standard, solo nei pazienti naive HCV-2 (anche se il vantaggio non è quantificabile). L'Ente tedesco esprime molte perplessità, anche sulla qualità degli studi, mancando spesso un confronto diretto e che anche là dove sono presenti i confronti come nello studio FISSION [10] questi sono ad alto rischio di bias. Il documento insiste poi sulla qualità degli endpoint degli studi evidenziando che nonostante SVR sia accettato come endpoint surrogato, perché fa diminuire il numero di epatocarcinoma, non sono tuttavia quantificabili i casi di epatocarcinoma evitati con SOF.

Nel mese di febbraio 2015, il NICE raccomanda SOF come una tra le opzioni per il trattamento di pazienti affetti da epatite C cronica [22]. L'efficacia della terapia combiata SOF+SMV richiede ulteriore valutazione.

In **Tabella 8** e **Tabella 9** sono riportate le raccomandazioni espresse dal NICE per SOF.

---

<sup>1</sup> Il report HTA francese classifica il beneficio terapeutico apportato dal trattamento su una scala da I a V, dove I è considerato un beneficio significativo mentre V rappresenta l'assenza di miglioramento.

**Tabella 8. SOF in combinazione con PEG-IFN e RBV**

Pazienti	Trattamento precedente	Raccomandazione NICE
HCV-1	Naive/Experienced	Raccomandato
HCV-2	Naive/Experienced	Non registrato in questa tipologia di pazienti
HCV-3	Naive	Raccomandato solo nei pazienti con cirrosi
	Experienced	Raccomandato
HCV-4,5,6	Naive/Experienced	Raccomandato solo nei pazienti con cirrosi

**Tabella 9. SOF in combinazione con RBV**

Pazienti	Trattamento precedente	Raccomandazione NICE
HCV-1	Naive/Experienced	Non raccomandato
HCV-2	Naive	Raccomandato solo nei pazienti intolleranti o non eleggibili al trattamento con IFN
	Experienced	Raccomandato
HCV-3	Naive/Experienced	Raccomandato solo nei pazienti con cirrosi intolleranti o non eleggibili al trattamento con IFN
HCV-4,5,6	Naive/Experienced	Non raccomandato

**Regime di rimborsabilità di Sovaldi® (G.U. 05/12/2014)**

Con Determina 12 novembre 2014 (GU 5 dicembre 2014) [23] è stato definito il regime di rimborsabilità di SOF. In particolare, la specialità medicinale Sovaldi® è classificata come segue: A-PHT.

Attribuzione del requisito dell'innovatività terapeutica importante, da cui consegue la non applicazione delle riduzioni temporanee di legge; l'inserimento nel fondo del 20% per i farmaci innovativi; l'inserimento nell'elenco dei farmaci innovativi ai sensi dell'art. 1, comma 1, dell'accordo sottoscritto in data 18 novembre 2010 (Rep. Atti n. 197/CSR). Sconto obbligatorio alle Strutture pubbliche sul prezzo ex factory come da condizioni negoziali.

La classificazione ai fini della fornitura del medicinale Sovaldi® è la seguente: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta (RNRL), da parte di centri ospedalieri o di specialisti (internista, infettivologo, gastroenterologo). Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle Regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento [24] che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, applicando le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia, piattaforma web - all'indirizzo <https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/>.



**Criteri per eleggibilità al trattamento con SOF inclusi nella scheda di monitoraggio AIFA (aggiornati al 25 giugno 2015)**

Di seguito sono riportate le tipologie (vedi i criteri) dei pazienti eleggibili al trattamento con SOF a carico del SSN nell'ordine progressivo di priorità in base all'urgenza clinica definito dalla Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA secondo le indicazioni del Tavolo tecnico AIFA sull'Epatite C [24, 25].

- 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).
- 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 6: Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo con fibrosi METAVIR ≥2 (o corrispondente Ishak).

Vengono di seguito indicati i possibili schemi terapeutici sulla base di genotipo e criteri.

	Y	Genotipo													
		1		2		3		4		5		6		Altro	
Criteri	1	SPR12		SR24		SPR12		SR24		SPR12		SPR12		SPR12	
	2			SR12				SPR12				SPR12			
	3			SPR12   SRt48		SRt24		SPR12   SRt48		SPR12   SRt48		SPR12   SRt48		SPR12   SRt48	
	4					SR12		SPR12   SRt48		SPR12   SRt48		SPR12   SRt48		SPR12   SRt48	
	5	SPR12   SRt48		SRt24		SPR12   SRt48		SPR12   SRt48		SPR12   SRt48		SPR12   SRt48			
	6	SR24		SR24		SR24		SR24		SR24		SR24		SR24	

	X	Genotipo													
		1		2		3		4		5		6		Altro	
Criteri	1	SR24		SR24		SR24		SR24		SR24		SR24		SR24	
	2			SR12				SR24				SR24			
	3			SRt48		SRt24		SRt48		SRt48		SRt48		SRt48	
	4					SR12		SRt48		SRt48		SRt48		SRt48	
	5	SRt48		SRt24		SRt48		SRt48		SRt48		SRt48			
	6	SR24		SR24		SR24		SR24		SR24		SR24		SR24	

Legenda

Schema terapeutico	
SOF + PEG-IFN + RIBA per 12 SETT	SPR12
SOF-RIBA per 12 SETT	SR12
SOF-RIBA per 24 SETT	SR24
SOF-RIBA sino al trapianto o al massimo per 24 SETT	SRt24
SOF-RIBA sino al trapianto o al massimo per 48 SETT	SRt48

Y pazienti eleggibili a PEG-IFN

X pazienti non eleggibili a PEG-IFN



**SIMEPREVIR– OLYSIO®***Data di redazione: luglio 2014***Meccanismo d'azione e posologia**

SMV è un inibitore specifico della serina proteasi HCV NS3/4A, fondamentale per la replicazione virale. In un saggio biochimico, è stato riscontrato che SMV inibisce l'attività proteolitica delle proteasi HCV NS3/4A di genotipo 1a e 1b ricombinanti, con valori  $K_i$  mediani pari rispettivamente a 0,5 nM e 1,4 nM.

La dose raccomandata di SMV è di una capsula da 150 mg una volta al giorno per 12 settimane, da assumere con cibo. Non deve essere somministrato in monoterapia, ma deve essere utilizzato in associazione ad altri medicinali per il trattamento dell'epatite C. In **Tabella 10** si riportano i medicinali raccomandati da somministrare insieme con SMV e la durata del trattamento per la terapia di associazione [26].

**Tabella 10. Medicinale(i) raccomandato(i) da somministrare insieme con SMV e durata del trattamento per la terapia di associazione.**

Popolazione di pazienti	Trattamento	Durata totale
Pazienti naïve al trattamento e recidivanti con genotipo 1 o 4 <sup>†</sup>	SMV + RBV + PEG-IFN* per 12 settimane seguito da RBV + PEG-IFN per 12 settimane	24 settimane <sup>§</sup>
Pazienti precedentemente non responder (risposta parziale o nulla) con genotipo 1 o 4 <sup>†</sup>	SMV + RBV + PEG-IFN* per 12 settimane seguito da RBV + PEG-IFN per 36 settimane	48 settimane
Pazienti con genotipo 1 o 4, indipendentemente dalla risposta precedente al trattamento <sup>¶</sup>	SMV + SOF ( $\pm$ RBV) **	12 settimane

<sup>†</sup>Include i pazienti con o senza cirrosi e i co-infetti con il virus dell'HIV; recidivanti o non responsivi a seguito di trattamento precedente con IFN (peghilato e non), con o senza RBV.

\* Quando si prende in considerazione il trattamento con SMV in associazione a PEG-IFN e RBV nei pazienti con genotipo 1a, deve essere eseguito il test per il polimorfismo NS3 Q80K prima di iniziare il trattamento.

<sup>§</sup> I pazienti naïve al trattamento e recidivanti con cirrosi che sono co-infetti HIV devono ricevere 48 settimane di trattamento, di queste 12 settimane con SMV+RBV+PEG-IFN seguite da 36 settimane con RBV+PEG-IFN.

<sup>¶</sup> Include i pazienti naïve al trattamento o i pazienti che hanno fallito il trattamento precedente con RBV+PEG-IFN con o senza cirrosi.

\*\* SMV+SOF deve essere usato solamente nei pazienti che sono intolleranti o non candidabili per la terapia con IFN e che hanno bisogno di un trattamento urgente. RBV potrebbe essere aggiunta sulla base di una valutazione clinica di ogni singolo paziente.

**Efficacia**

L'efficacia di SMV in associazione a RBV e PEG-IFN è stata valutata principalmente in quattro studi di fase III, condotti in pazienti con HCV-1. Inoltre, sono disponibili dati preliminari provenienti da uno studio di fase III, ancora in corso, in pazienti con HCV-4. Si segnala inoltre che con uno studio di fase II, si è valutata l'efficacia dell'associazione SMV+SOF in pazienti con HCV-1.

I pazienti inclusi in questi studi erano adulti con epatopatie compensate (inclusa cirrosi), HCV RNA pari ad almeno 10.000UI/mL e istopatologia epatica coerente con epatite C cronica.

SMV è stato somministrato a una dose di 150 mg/die, la dose di RBV è stata di 1.000-1.200 mg al giorno in base al peso corporeo (somministrata in due dosi separate) e la dose di PEG-IFN, dove applicabile, è stata di 180 µg alla settimana. La durata complessiva del trattamento con PEG-IFN e RBV negli studi di fase III era guidata dalla risposta. I pazienti che raggiungevano una carica virale inferiore a 25 UI/ml alla 4a settimana, ed erano al di sotto dei limiti di rilevazione alla 12a settimana, interrompevano l'assunzione di PEG-IFN e RBV alla 24a settimana. I pazienti che presentavano brevi risposte a questi standard continuavano il trattamento fino alla 48a settimana.

Le regole per l'interruzione del trattamento della terapia dell'HCV sono state applicate per essere certi che i pazienti con risposte virologiche inadeguate in corso di trattamento interrompessero tempestivamente la terapia.

Negli studi di fase III, la SVR era definita in presenza di HCV RNA <25 UI/mL rilevabile o non rilevabile 12 settimane dopo il termine del trattamento [26].

- Studi clinici in soggetti con HCV-1, naive al trattamento

- Studi QUEST 1 [27] e QUEST 2 [28]: RCT di fase III, multicentrici, controllati con PBO e in doppio cieco. I pazienti erano trattati per 12 settimane con SMV 150 mg/die o PBO, più PEG-IFN α-2a (in entrambi gli studi) o PEG-IFN α-2b (nello studio QUEST-2) e RBV, quindi ricevevano PEG-IFN e RBV per 12 o 36 settimane in base ai criteri RGT (Response-guided Therapy) in corso di trattamento definiti dal protocollo. I pazienti dei gruppi di controllo ricevevano PEG-IFN α-2a o 2b e RBV per 48 settimane.

I risultati dei suddetti studi sono riportati in **Tabella 11**.

**Tabella 11. Efficacia di SMV in soggetti con HCV-1 naive al trattamento**

Studio	Regime/Durata	Sottogruppo	Percentuali di SVR12 (n/N)
QUEST 1 [27]	SMV + PEG-IFN + RBV 12 settimane + PEG-IFN + RBV 12 o 36 settimane	Globale	80% (210/264)
		Genotipo 1a	71% (105/147)
		- Con Q80K	1. 52% (31/60)
		- Senza Q80K	2. 85% (73/86)
		Genotipo 1b	90% (105/117)
		Cirrotici	58% (18/31)
QUEST 2 [28]	SMV + PEG-IFN + RBV 12 settimane + PEG-IFN + RBV 12 o 36 settimane	Globale	81% (209/257)
		Genotipo 1a	80% (86/107)
		- Con Q80K	3. 75% (18/24)
		- Senza Q80K	4. 82% (65/79)
		Genotipo 1b	82% (123/150)
		Cirrotici	65% (11/17)

*n = numero di soggetti con risposta SVR12; N = numero totale di soggetti per gruppo.*

- Studi clinici in soggetti con HCV-1 in cui si è verificato il fallimento della terapia precedente

- Studio PROMISE [29]: RCT di fase III, multicentrico, controllato con PBO e in doppio cieco condotto in pazienti relapser dopo una precedente terapia a base di IFN. I pazienti ricevevano un trattamento quotidiano della durata di 12 settimane con SMV 150 mg/die o PBO, in combinazione con PEG-IFN e RBV, seguito da 12 o 36 settimane di terapia con PEG-IFN e RBV in base ai criteri

RGT definiti dal protocollo. I pazienti del gruppo di controllo ricevevano PEG-IFN e RBV per 48 settimane (**Tabella 12**).

- Studio ASPIRE [30]: studio di fase IIb, randomizzato controllato con PBO, che ha valutato vari regimi di SMV in associazione a PEG-IFN e RBV in pazienti con HCV-1, che avevano fallito la terapia precedente a base di IFN e RBV (inclusi i pazienti con precedenti recidive, risposte parziali o risposte nulle). I pazienti trattati con 150 mg di SMV avevano un SVR24 dell'85% nei pazienti con precedenti recidive, del 75% nei pazienti con risposte parziali e del 51% nei pazienti con risposte nulle.

**Tabella 12. Efficacia di SMV in soggetti con HCV-1 che hanno fallito la precedente terapia.**

Studio	Regime/Durata	Sottogruppo	Percentuali di SVR12 (n/N)
PROMISE [29]	SMV + PEG-IFN + RBV 12 settimane + PEG-IFN + RBV 12 o 36 settimane	Globale	79% (206/260)
		Genotipo 1a	70% (78/111)
		- Con Q80K	5. 47% (14/30)
		- Senza Q80K	6. 79% (62/79)
		Genotipo 1b	86% (128/149)
		Cirrotici	74% (29/39)

*n = numero di soggetti con risposta SVR12; N = numero totale di soggetti per gruppo.*

- Studi clinici in soggetti con co-infezione da HCV-1 e HIV-1

- Studio C212 [31]: studio di fase III, in aperto, a braccio singolo condotto in pazienti con co-infezione da HIV-1 e HCV-1, naive al trattamento o con fallimento di una precedente terapia anti-HCV a base di PEG-IFN e RBV (inclusi pazienti con precedenti recidive, risposte parziali o nulle). I pazienti non-cirrotici naive al trattamento o con precedenti recidive ricevevano un trattamento quotidiano della durata di 12 settimane con SMV 150 mg/die, in associazione a PEG-IFN e RBV, seguito da 12 o 36 settimane di terapia con PEG-IFN e RBV in base ai criteri RGT definiti dal protocollo. I pazienti precedentemente non-responder (risposta parziale e nulla) e tutti i pazienti cirrotici (fibrosi con score METAVIR F4) ricevevano 36 settimane di PEG-IFN e RBV dopo 12 settimane iniziali di terapia con SMV in associazione a PEG-IFN e RBV.

I risultati dello studio sono riportati in **Tabella 13**.

**Tabella 13. Efficacia di SMV in soggetti con HCV-1/HIV**

Studio	Regime/Durata	Sottogruppo	Percentuali di SVR12 (n/N)
Studio C212 [31]	SMV + PEG-IFN + RBV 12 settimane + PEG-IFN + RBV 12 o 36 settimane	Globale	74% (78/106)
		o Naive	79% (42/53)
		o Relapser	87% (13/15)
		o Con risposta parziale	70% (7/10)
		o Con risposta nulla	57% (16/28)

*n = numero di soggetti con risposta SVR12; N = numero totale di soggetti per gruppo.*

- Studi clinici in soggetti con HCV-4

- Studio RESTORE (in corso) [32]: studio di fase III, in aperto, a braccio singolo condotto in pazienti con infezione da HCV-4, naive al trattamento o con fallimento di una precedente terapia a base di PEG-IFN e RBV (inclusi pazienti con precedenti recidive, risposte parziali o nulle). I pazienti naive al trattamento o con precedenti recidive ricevono un trattamento quotidiano con SMV 150 mg una volta al giorno, in combinazione con PEG-IFN e RBV per 12 settimane, seguito da 12 o 36 settimane di terapia con PEG-IFN e RBV in base ai criteri RGT definiti dal protocollo. I pazienti precedentemente non-responder (risposta parziale o nulla) ricevono un trattamento a base di SMV 150 mg una volta al giorno più PEG-IFN e RBV per 12 settimane, seguito da 36 settimane con PEG-IFN e RBV. Lo studio è stato disegnato su una popolazione di 107 pazienti ma attualmente ci sono i dati per SVR12, solo per 61 pazienti.

I risultati dello studio sono riportati in **Tabella 14**.

**Tabella 14. Efficacia di SMV in soggetti con HCV-4**

Studio	Regime/Durata	Sottogruppo	Percentuali di SVR12 (n/N)
RESTORE [32]	SMV + PEG-IFN + RBV 12 settimane + PEG-IFN + RBV 12 o 36 settimane	Globale	85% (52/61)
		○ Naive	79% (28/32)
		○ Relapser	91% (19/21)
		○ Con risposta parziale	33% (1/3)
		○ Con risposta nulla	80% (4/5)

*n = numero di soggetti con risposta SVR12; N = numero totale di soggetti per gruppo.*

- Studi clinici di SMV + SOF in soggetti con HCV-1:

L'efficacia e la sicurezza dell'associazione tra SOF e SMV è stata valutata nello studio COSMOS [33], di fase IIa in aperto e randomizzato. In questo studio sono stati confrontati i trattamenti di 12 vs 24 settimane con SMV (150 mg/die) in associazione a SOF (400 mg/die) ± RBV nei pazienti con HCV-1:

- Coorte 1: 80 pazienti con risposta nulla al precedente trattamento e con grado di fibrosi F0-F2;
- Coorte 2: 87 pazienti sia naive al trattamento che con risposta nulla precedente, con grado di fibrosi F3-F4 e malattia epatica compensata.

I risultati dello studio sono riportati in **Tabella 15**.

**Tabella 15. Efficacia dell'associazione SMV + SOF (±RBV) somministrati per 12 o 24 settimane in pazienti con HCV-1.**

Regime	Durata	Percentuali di SVR12 (n/N)	
		Coorte 1	Coorte 2
SOF + SMV + RBV	12 settimane	96% (26/27)	93% (25/27)
	24 settimane	79% (19/24)	93% (28/30)
SOF + SMV	12 settimane	93% (13/14)	93% (13/14)
	24 settimane	93% (14/15)	100% (16/16)

*n = numero di soggetti con risposta SVR12; N = numero totale di soggetti per gruppo.*

I dati dello studio COSMOS sottolineano che con 12 settimane di trattamento si può ottenere un beneficio clinico analogo a quello di un trattamento a 24 settimane e che l'aggiunta di RBV alla combinazione di SMV+SOE non sembra offrire alcun beneficio.

In generale, si evidenzia che non sono disponibili dati di efficacia e sicurezza in pazienti:

- con compromissione renale grave o patologia renale allo stadio finale, inclusi i pazienti con emodialisi;
- con compromissione epatica moderata o grave;
- con età inferiore ai 18 anni;
- ritrattati dopo il fallimento di una terapia a base di un inibitore della proteasi NS3-4A del virus HCV [26].

## **Sicurezza**

---

Il profilo di sicurezza di SMV nel genotipo 1 in associazione a PEG-IFN e RBV si fonda essenzialmente su dati aggregati di tre studi clinici di fase III (QUEST1 [27], QUEST2 [28] e PROMISE [29]), includendo un totale di 1.178 pazienti (781 pazienti trattati con SMV in associazione con PEG-IFN e RBV e 397 pazienti trattati con PBO in associazione con PEG-IFN e RBV).

I dati di sicurezza aggregati di fase III [34], riportano che la maggior parte delle reazioni avverse aveva una gravità di grado 1 o 2. Gli eventi avversi più comuni a 12 settimane e legati alla terapia (69,4% braccio SMV vs 57,7% braccio PBO), indipendentemente dalla gravità, sono stati: stanchezza (19,8 vs 19,9%), nausea (17,5% vs 13,1%), prurito (15,6% vs 8,1%) e rash (11,8% vs 6,5%). Complessivamente gli eventi di grado 3 hanno interessato il 20% dei soggetti in terapia con SMV+PEG-IFN+RBV ed il 21,9% di quelli nel gruppo PBO+PEG-IFN+RBV, mentre quelli di grado 4 sono stati riportati nel 2,9% nel gruppo SMV e nel 2,8% dei pazienti nel gruppo PBO. Per i pazienti trattati nel braccio SMV ci sono state 4 morti, nessuna delle quali è intercorsa durante le 12 settimane.

Il profilo di sicurezza nei pazienti con genotipo 1 co-infetti HIV e con genotipo 4 è simile a quello dei pazienti monoinfetti HCV-1. I pazienti co-infetti HIV hanno mostrato però una percentuale più alta di effetti avversi di grado 3 e 4, pari al 30,2% vs 20%. Nei co-infetti gli eventi avversi più frequenti sono stati: fatica (40,6%), mal di testa (27,4%), nausea (26,4%) e neutropenia (27,4%). In questo gruppo non sono stati segnalati casi di morte. Tra i pazienti con genotipo 4, il 97,2% dei pazienti ha avuto almeno un evento avverso (di ogni grado) legato alla terapia e complessivamente un 75,7% di eventi sono da riferirsi all'utilizzo di SMV. Solo 5,6% di tutti gli eventi avversi è stato di grado 3 o 4. Quelli più comuni sono stati: stato febbrile (44,9%), astenia (40,2%), fatica (34,6%) e prurito (18,7%).

Per quanto riguarda l'uso di SMV in combinazione con SOF+RBV, in base ai dati preliminari dello studio COSMOS non sono stati riscontrati particolari eventi avversi, oltre a quelli ben noti per essere associati con RBV.

## **Report di HTA**

---

Lo Scottish Medicines Consortium (SMC) ha espresso un parere positivo all'utilizzo di SMV per l'indicazione in esame [35]. SMC riporta infatti che in quattro studi di fase III in doppio cieco, quando dato in combinazione a PEG-IFN e RBV, SMV era superiore a placebo in pazienti naive e in pazienti che erano recidivati dopo un primo trattamento e non inferiore ad altri DAA in pazienti già trattati HCV-1.

SMV è disponibile in Germania da Maggio 2014, ma solo recentemente anche l'Ente regolatorio tedesco (IQWiG) ha esaminato il farmaco [36]. IQWiG alla luce delle evidenze presentate dalla ditta e dei dati di letteratura ritiene che SMV abbia un beneficio aggiunto solo in particolari categorie di pazienti. Nello specifico, riconosce che ci sia un beneficio aggiunto, sebbene non quantificabile, nei pazienti HCV 1 naive o

recidivati dopo un primo trattamento. Ritiene invece che ci sia un maggior beneficio aggiunto per i pazienti HCV-1 non responder a un precedente trattamento. IQWiG ritiene infine che non vi siano dati sufficienti per pazienti con coinfezione da HIV e per pazienti HCV 4, e di conseguenza non riconosce esserci alcun beneficio aggiunto dimostrato per queste categorie di pazienti.

Il documento evidenzia che, nonostante SVR sia accettato come endpoint surrogato, non sono tuttavia quantificabili i casi di epatocarcinoma evitati con SMV.

Nel mese di gennaio 2015, HAS France [37] esprime un parere positivo all'utilizzo di SMV attribuendo un miglioramento in termini del servizio medico reso minore (ASMR IV) 2 nei pazienti con genotipo 1 e 4. L'efficacia di SMV è ritenuta superiore a RBV+PEG-IFN, sovrapponibile a BCV e TPV nel genotipo 1 e minore a SOF+RBV+PEG-IFN, con un rischio importante di sviluppare resistenza.

Nel mese di febbraio 2015 [38] il NICE con una "draft guidance" raccomanda, SMV + RBV+ PEG-IFN come una tra le opzioni per il trattamento di pazienti affetti da epatite C cronica genotipo 1 e 4.

### **Regime di rimborsabilità di Olysio® (G.U. 23/02/2015)**

---

Con Determina 30 dicembre 2014 (GU 23 febbraio 2015) [39] è stato definito il regime di rimborsabilità di SMV. In particolare, la specialità medicinale Olysio® è classificata come segue: A-PHT

Attribuzione dell'innovazione terapeutica potenziale. Non applicazione delle riduzioni temporanee di legge. Inserimento nel fondo del 20% per i farmaci innovativi. Inserimento nell'elenco dei farmaci innovativi ai sensi dell'art. 1, comma 1, dell'accordo sottoscritto in data 18 novembre 2010 (Rep. Atti n. 197/CSR).

Sconto obbligatorio alle Strutture pubbliche sul prezzo ex factory come da condizioni negoziali. La classificazione ai fini della fornitura del medicinale Olysio® è la seguente: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (RNRL) - internista, infettivologo, gastroenterologo.

Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, applicando le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia, piattaforma web - all'indirizzo <https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/> che costituiscono parte integrante della presente determinazione.

Contestualmente alla disponibilità di Olysio®, la specialità Incivo® viene riclassificata in fascia C, garantendo la continuità terapeutica per i pazienti già in trattamento con Incivo®.

### **Criteri per eleggibilità al trattamento con SMV inclusi nella scheda di monitoraggio AIFA (aggiornati al 25 giugno 2015)**

---

Di seguito sono riportate le tipologie (vedi i criteri) dei pazienti eleggibili al trattamento con SMV a carico del SSN nell'ordine progressivo di priorità in base all'urgenza clinica definito dalla Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA secondo le indicazioni del Tavolo tecnico AIFA sull'Epatite C [25, 40].

- 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.

---

<sup>2</sup> Il report HTA francese classifica il beneficio terapeutico apportato dal trattamento su una scala da I a V, dove I è considerato un beneficio significativo mentre V rappresenta l'assenza di miglioramento.



- 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).
- 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 6: Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo con fibrosi METAVIR ≥2 (o corrispondente Ishack).
- Criterio 7: Epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-F2 (o corrispondente Ishack).

Vengono di seguito indicati i possibili schemi terapeutici sulla base di genotipo e criteri.

Y (PegIFN si)	G1	G4	Y	
	Registro Sim	Registro Sim		
Criterio 1	SofSim±R12	SofSim±R12	F0-F2-F3-F4 HIVn	
Criterio 2	SofSim±R12	SofSim±R12		
Criterio 3	SofSim±R12	SofSim±R12	NA SimPR24	
	SimPR da RCP	SimPR da RCP		
Criterio 4	SofSim±R12	SofSim±R12	RE/NC SimPR24	
	SimPR da RCP	SimPR da RCP		
Criterio 5	SofSim±R12	SofSim±R12	F4 HIVs	
Criterio 6	SofSim12	SofSim12		
Criterio 7	SimPR da RCP	SimPR da RCP	NA SimPR48	
			RE/NC SimPR48	

  

X (PegIFN free)	G1	G4	Y		
	Registro Sim	Registro Sim			
Criterio 1	SofSim±R12	SofSim±R12	F0-F3 HIVs		
Criterio 2	SofSim±R12	SofSim±R12	NA SimPR24		
Criterio 3	SofSim±R12	SofSim±R12	RE/NC SimPR24		
Criterio 4	SofSim±R12	SofSim±R12	F4 HIVs		
Criterio 5	SofSim±R12	SofSim±R12	NA SimPR48		
Criterio 6	SofSim±R12	SofSim±R12	RE/NC SimPR48		
Criterio 7			F0-F2-F3-F4 HIVs	HIVn	
			NU	SimPR48	
			PA		

Legenda

Sim + PegIFN + Rib per 12SETT + ulteriori 12SETT PegIFN + Rib	SimPR24
Sim + PegIFN + Rib per 12SETT + ulteriori 36SETT PegIFN + Rib	SimPR48
Sof + Sim per 12SETT	SofSim±R12

Naive	NA
Null	NU
Relapser	RE
Partial	PA
Non classif.	NC = RE
Cirrosi	F4
HIVsi	HIVs
HIVno	HIVn



**DACLATASVIR – DAKLINZA®***Data di redazione: settembre 2014***Meccanismo d'azione e posologia**

DCV è un inibitore della proteina non strutturale 5A (NS5A), una proteina multifunzionale componente essenziale del complesso di replicazione di HCV. Inibisce sia la replicazione dell'RNA sia l'assemblaggio dei virioni.

La dose raccomandata di DCV è di 60 mg una volta al giorno, da assumere per via orale con o senza cibo. Il farmaco deve essere somministrato in associazione ad altri medicinali per il trattamento dell'HCV. In **Tabella 16** si riportano i medicinali raccomandati da somministrare insieme con DCV e la durata del trattamento per la terapia di associazione [41].

**Tabella 16. Medicinale(i) raccomandato(i) da somministrare insieme con DCV e durata del trattamento per la terapia di associazione.**

Popolazione di pazienti	Trattamento*	Durata
Pazienti con genotipo 1 o 4 senza cirrosi	DCV + SOF	12 settimane <sup>†</sup>
Pazienti con genotipo 1 o 4 con cirrosi compensata	DCV + SOF	24 settimane <sup>Q</sup>
Pazienti con genotipo 3 con cirrosi compensata e/o precedente trattamento	DCV + SOF + RBV	24 settimane
Pazienti con genotipo 4	DCV + PEG-IFN + RBV	24 settimane di DCV in associazione a 24-48 settimane di PEG-IFN + RBV**

\* *Schedule farmaci: DCV = 60 mg/die; SOF = 400 mg/die; RBV = 1.000 – 1.200 mg/die in funzione del cut-off di peso <75kg, ≥75kg; PEG-IFN-2a = 180 µg 1 volta a settimana oppure PEG-IFN-2b = 1,5 mcg/kg una volta a settimana.*

<sup>†</sup> *Considerare di prolungare il trattamento a 24 settimane per pazienti con precedente trattamento incluso un inibitore della proteasi NS3/4A.*

<sup>Q</sup> *Si può considerare di ridurre il trattamento a 12 settimane per pazienti non precedentemente trattati con cirrosi e fattori predittivi positivi come genotipo IL28B CC e/o bassa carica virale al basale. Considerare di aggiungere RBV per pazienti con malattia epatica molto avanzata o altri fattori predittivi negativi come un precedente trattamento.*

\*\* *Se il paziente presenta HCV RNA non rilevabile a entrambe le settimane di trattamento 4 e 12, tutti i 3 componenti del regime devono essere continuati per una durata totale di 24 settimane. Se il paziente raggiunge HCV RNA non rilevabile, ma non ad entrambe le settimane di trattamento 4 e 12, DCV deve essere sospeso a 24 settimane e PEG-IFN e RBV continuati per una durata totale di 48 settimane.*

**Efficacia**

L'approvazione di DCV da parte dell'EMA è supportata da diversi studi, alcuni completati e altri ancora in corso, che hanno reclutato più di 5.500 pazienti, trattati con vari regimi terapeutici.

I migliori risultati in termini di efficacia sono stati ottenuti negli studi in cui DCV era associato a SOF, SMV e il più recente asunaprevir (ASV).

In tutti gli studi, l'endpoint primario di efficacia era la SVR, definita come HCV RNA non rilevabile a 24 settimane dalla fine del trattamento (SVR24) negli studi AI444010 e AI447026 e come HCV RNA inferiore a LLOQ (limite inferiore di quantificazione pari a 25 UI/mL) a 12 settimane dalla fine del trattamento (SVR12) nei rimanenti studi.

- Studi clinici di DCV in associazione a SOF in soggetti HCV-1, HCV-2 e HCV3

Lo studio di fase II, randomizzato e in aperto, AI444040 [42] ha reclutato in totale 211 pazienti con HCV-1 (sia naive che pretrattati), HCV-2 e HCV-3 (solo naive) senza cirrosi. Tra i 167 pazienti con HCV-1, 126 erano naive al trattamento e 41 avevano fallito una precedente terapia con un regime contenente un inibitore di proteasi (BOC o TVR). I rimanenti 44 pazienti erano con HCV-2 (n=26) o HCV-3 (n=18).

I pazienti HCV-1 naive ricevevano DCV (60 mg/die) + SOF (400 mg/die) ± RBV per 12 settimane, gli altri per 24 settimane.

I confronti sono stati sviluppati tra i diversi dosaggi delle associazioni e non verso altri schemi alternativi.

I risultati degli studi sono riportati in **Tabella 17 e Tabella 18**.

**Tabella 17. Efficacia dell'associazione SOF + DCV (± RBV) somministrati per 12 o 24 settimane in pazienti con HCV-1.**

Studio /Paziente	Regime	Durata	Percentuali di SVR12 (n/N)
AI444040 [42] Naive	SOF + DCV + RBV	12 settimane	95% (39/41)
		24 settimane	100% (15/15)
	SOF + DCV	12 settimane	100% (41/41)
		24 settimane	100% (14/14)
		1 settimana SOF + 23 settimane SOF + DCV	100% (15/15)
AI444040 [42] Pretrattato	SOF + DCV + RBV	24 settimane	95% (19/20)
	SOF + DCV	24 settimane	100% (21/21)

*n = numero di soggetti con risposta SVR12; N = numero totale di soggetti per gruppo.*

**Tabella 18. Efficacia dell'associazione SOF + DCV (± RBV ) somministrati per 24 settimane in pazienti con HCV-2 e HCV-3.**

Studio / Paziente	Regime	Durata	Percentuali di SVR12 (n/N)
AI444040 [42] Naive	SOF + DCV + RBV	24 settimane	86% (12/14)
	SOF + DCV	24 settimane	100% (14/14)
		1 sett SOF + 23 sett SOF + DCV	88% (14/16)

*n = numero di soggetti con risposta SVR12; N = numero totale di soggetti per gruppo.*

Si segnala inoltre che per questo regime terapeutico (DCV+SOFP±RBV) sono attualmente in corso tre studi di fase III condotti in pazienti con differenti situazioni cliniche: soggetti cirrotici e soggetti in post-trapianto (studio ALLY 1), soggetti con co-infezione HIV/HCV (studio ALLY 2) e soggetti con genotipo 3 (ALLY 3).

- Studi clinici di DCV in associazione a SMV in soggetti HCV-1

Lo studio LEAGUE-1 (AI444-062) [43], RCT di fase II in aperto, ha valutato l'efficacia di DCV in associazione a SMV±RBV in pazienti HCV-1.

In questo studio, soggetti HCV-1b naive (n=104) o null responder (n=43) sono stati randomizzati, in rapporto 1:1, a ricevere DCV 30 mg/die + SMV 150 mg/die (n=76) oppure DCV+SMV+RBV (n=71) per 12 settimane. I pazienti che avevano completato le 12 settimane di trattamento sono stati ulteriormente randomizzati a ricevere ulteriori 12 settimane di trattamento oppure a ultimare il trattamento. Attualmente è in corso un nuovo studio nel quale pazienti HCV-1a naive (n=12) o null responder (n=12) ricevono per 24 settimane DCV+SMV+RBV.

I risultati dello studio sono riportati in **Tabella 19**.

**Tabella 19. Efficacia dell'associazione DCV+SMV±RBV somministrati per 12 o 24 settimane in pazienti con HCV-1.**

Studio /Paziente	Regime	Percentuali di SVR12 mITT* (n/N)
LEAGUE-1 HCV-1b Naive	DCV + SMV + RBV	75% (38/51)
	DCV + SMV	85 (45/53)
LEAGUE-1 HCV-1b Null responder	DCV + SMV + RBV	95% (19/20)
	DCV + SMV	65% (15/23)
LEAGUE-1 HCV-1a Naive	DCV + SMV + RBV	67 (8/12)
LEAGUE-1 HCV-1a Null responder	DCV + SMV + RBV	0% (0/9)

*n* = numero di soggetti con risposta SVR12; *N* = numero totale di soggetti per gruppo.

\* mITT (modified intention-to-treat analysis) = include tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento in studio

- Studi clinici di DCV in associazione a ASV in soggetti HCV-1b

Lo studio AI447026 [44], di fase III e in aperto, ha valutato l'efficacia di DCV in associazione a ASV in pazienti con HCV-1b.

In totale 222 pazienti hanno ricevuto DCV 60 mg/die + ASV 100 mg/bid per 24 settimane; nello specifico 135 pazienti erano intolleranti/ineleggibili a IFN e 87 non responder a una precedente terapia a base di IFN e RBV. Il 10% di pazienti inclusi erano cirrotici.

I risultati dello studio sono riportati in **Tabella 20**.

**Tabella 20. Efficacia dell'associazione DCV + ASV somministrati per 24 settimane in pazienti con HCV-1b.**

Studio /Paziente	Regime	Durata	Sottogruppo	Percentuali di SVR24 (n/N)
Ineleggibili/ intolleranti a IFN	DCV + ASV	24 settimane	Totale	87% (118/135)
			- Cirrotici	91% (10/11)
Non responder	DCV + ASV	24 settimane	Totale	80% (70/87)
			- Cirrotici	91% (10/11)

*n* = numero di soggetti con risposta SVR12; *N* = numero totale di soggetti per gruppo.

- Studi clinici di DCV in associazione a PEG-IFN e RBV in soggetti HCV-1 e HCV-4

L'efficacia di DCV in associazione a PEG-IFN e RBV è stata valutata in due studi clinici di fase II, randomizzati e in doppio cieco: AI444010 [45] e AI444042 [46].

Lo studio AI444010 ha arruolato pazienti HCV-1 e HCV-4 naive al trattamento e con malattia epatica compensata (inclusa la cirrosi). I pazienti inclusi nello studio ricevevano DCV 60 mg/die (n=158) o placebo (n=78) più PEG-IFN e RBV per 12 settimane. I pazienti assegnati al gruppo di trattamento con DCV 60 mg/die che avevano HCV RNA <LLOQ alla settimana 4 e non rilevabile alla settimana 10 sono stati successivamente randomizzati a ricevere altre 12 settimane di DCV 60 mg + PEG-IFN + RBV o placebo + PEG-IFN + RBV per una durata totale del trattamento di 24 settimane. I pazienti originariamente assegnati al placebo e quelli nel gruppo di DCV, che non hanno raggiunto HCV RNA < LLOQ alla settimana 4 e non rilevabile alla settimana 10, hanno continuato con PEG-IFN + RBV per completare 48 settimane di trattamento.

I risultati dello studio sono riportati in **Tabella 21**.

**Tabella 21. Efficacia di DCV in soggetti con HCV-1 e HCV-4**

Studio	Regime/Durata	Sottogruppo	Percentuali di SVR24 (n/N)
AI444010 [45]	DCV 60 mg + PEG-IFN + RBV	HCV - 1	60% (87/146)
		○ Genotipo 1a	55% (62/113)
		○ Genotipo 1b	77% (24/31)
		HCV - 4	100% (12/12)

*n = numero di soggetti con risposta SVR24; N = numero totale di soggetti per gruppo.*

Lo studio AI444042 [46] ha arruolato esclusivamente pazienti con infezione da HCV-4, naive al trattamento con malattia epatica compensata (inclusa la cirrosi). I pazienti ricevevano DCV 60 mg/die (n=82) o placebo (n=42) più PEG-IFN e RBV per 24 settimane. I pazienti in trattamento con DCV che non avevano HCV RNA non rilevabile alle settimane 4 e 12, e tutti i pazienti trattati con placebo hanno continuato PEG-IFN e RBV per altre 24 settimane.

I risultati dello studio sono riportati in **Tabella 22**.

**Tabella 22. Efficacia di DCV in soggetti con HCV-4**

Studio	Regime/Durata	Sottogruppo	Percentuali di SVR12 (n/N)
AI444042 [46]	DCV 60 mg + PEG-IFN + RBV	HCV - 4	82% (67/82)

*n = numero di soggetti con risposta SVR12; N = numero totale di soggetti per gruppo.*

In generale si sottolinea che efficacia e sicurezza di DCV non sono ancora state stabilite in pazienti:

- con cirrosi scompensata;
- nella fase di pre- peri- o post- trapianto di fegato;
- coinfezioni da HIV e HBV;
- in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Inoltre è necessario riportare che:

- per il regime DCV+SOF, i dati per la durata del trattamento di 12 settimane sono disponibili solo per pazienti naive al trattamento con infezione da genotipo 1.
- per DCV+SOF±RBV, i dati sono disponibili per pazienti con malattia epatica avanzata ( $\geq$ F3) senza cirrosi.
- la raccomandazione per l'uso di DCV + SOF nel genotipo 4 è basata sull'estrapolazione dal genotipo 1.
- per il regime DCV+PEG-IFN+RBV, i dati sono disponibili per pazienti naive al trattamento [47].

## Sicurezza

La terapia combinata contenente DCV è risultata ben tollerata nei vari studi clinici [47]. I dati di sicurezza si basano principalmente sulla valutazione di due differenti regimi terapeutici contenenti DCV, ovvero DCV+SOF±RBV e DCV+PEG-IFN+RBV. Ulteriori dati riguardano la combinazione con ASV.

In particolare:

- DCV+SOF±RBV per 12 o 24 settimane (N = 211).

Gli eventi avversi maggiormente riscontrati sono stati: affaticamento (37%), cefalea (29%), nausea (19%), artralgia (10%) e diarrea (10%). Meno dell'1% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi [42].

- DCV+ASV per 24 settimane (N=135).

Gli eventi avversi maggiormente riscontrati sono stati: naso faringite (30%) incremento di alanina amino transferasi (16%), cefalea (16%), incremento aspartato amino transferasi (13%), febbre (12%) e diarrea (10%) [44].

- DCV+PEG-IFN e RBV per 12 o 24 settimane (N=158).

Il profilo di sicurezza di DCV in combinazione con PEG-IFN e RBV è comparabile a quello osservato nei pazienti che ricevevano PBO+PEG-IFN e RBV.

Gli eventi avversi di qualsiasi grado più frequentemente riportati sono stati: stanchezza (54% nel braccio con DCV vs. 59% nel braccio con PBO), cefalea (43% vs. 46%), prurito (40% vs. 33%), insonnia (33% vs. 38%) e nausea (33% vs. 26%) [45].

## Report di HTA

---

Lo Scottish Medicine Consortium (SMC) ha espresso un parere positivo all'utilizzo di DCV ma con un'indicazione più restrittiva [48]. Il farmaco è difatti accettato per l'utilizzo nei pazienti con fibrosi significativa (F3-F4) o con cirrosi compensata, per i quali SMC ritiene che DCV sia costo efficace.

SMC sottolinea che DCV rappresenta un ulteriore avanzamento nella cura dell'HCV: la sua disponibilità offre di certo un'ulteriore opzione di trattamento tra i regimi a base di PEG-IFN, ma i clinici consultati da SMC ritengono che l'esatto place in therapy di DVC risieda all'interno dei regimi INF-free.

HAS France [49] esprime un parere positivo all'utilizzo di DCV per HCV1, HCV3 e HCV 4, attribuendo un miglioramento in termini del servizio medico reso minore (ASMR IV). L'efficacia virologica della triplice terapia con DCV + RBV/PEG-IFN è superiore a quella della duplice terapia nei pazienti con genotipo 4 ma inferiore a quella di SOF + RBV/PEG-IFN. Nei pazienti con genotipo 1, 3 e 4 è possibile l'impiego in associazione a SOF con o senza RBV ma supportata da evidenze di qualità non ottimale. Il profilo di tollerabilità è soddisfacente ma va segnalato il rischio di resistenze.

## Regime di rimborsabilità di Daklinza® (G.U. 04/05/2015)

---

Con Determina 30 aprile 2015 (GU 4 maggio 2015) [50] sono stati definiti regime di rimborsabilità di DCV. In particolare, la specialità medicinale Daklinza® è classificata come segue: A-PHT.

Riconoscimento del requisito dell'innovatività terapeutica.

Non applicazione delle riduzioni temporanee di legge. Sconto obbligatorio alle Strutture pubbliche sul prezzo ex factory come da condizioni negoziali.

La classificazione ai fini della fornitura del medicinale Daklinza® è la seguente: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (RNRL) - internista, infettivologo, gastroenterologo.

Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, applicando le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia, piattaforma web - all'indirizzo <https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/>.

**Criteri per eleggibilità al trattamento con DCV inclusi nella scheda di monitoraggio AIFA (aggiornati al 25 giugno 2015)**

Di seguito sono riportate le tipologie (vedi i criteri) dei pazienti eleggibili al trattamento con DCV a carico del SSN nell'ordine progressivo di priorità in base all'urgenza clinica definito dalla Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA secondo le indicazioni del Tavolo tecnico AIFA sull'Epatite C [25, 51].

- 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).
- 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 6: Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo con fibrosi METAVIR ≥2 (o corrispondente Ishak).

Vengono di seguito indicati i possibili schemi terapeutici sulla base di genotipo e criteri.

Criterio	G1	G3	G4		Criterio				
1	DacSof±R24	DacSof±R24	DacSof±R24	solo Y	1				
	DacSof±R12		DacSof±R12						
			DacPR24_24						
2	DacSof±R12	DacSof±R24	DacSof±R12		2				
	DacSof±R24		DacSof±R24						
3	DacSof±R12		DacSof±R24	DacSof±R24	solo Y	3			
	DacSof±R24			DacPR24_24					
4	DacSof±R12			DacSof±R24	DacSof±R12		4		
	DacSof±R24				DacSof±R24				
					DacPR24_24				
5	DacSof±R24				DacSof±R24	DacSof±R24		5	
	DacSof±R12					DacSof±R12			
6	DacSof±R12					DacSof±R24	DacSof±R12		6
	DacSof±R24						DacSof±R24		

Legenda

Naive	NA
Null	NU a tutto (PI 1 & 2 generazione)
Relapser	RE a tutto (PI 1 & 2 generazione)
Partial	PA a tutto (PI 1 & 2 generazione)
Non classif.	NC = RE a tutto (PI 1 & 2 generazione)



**LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR – HARVONI®***Data di redazione: novembre 2014***Meccanismo d'azione e posologia**

LDV è un inibitore dell'HCV diretto contro la proteina HCV NS5A, che è essenziale sia per la replicazione dell'RNA, sia per l'assemblaggio dei virioni HCV. Attualmente non è possibile confermare con metodi biochimici l'inibizione dell'NS5A da parte di LDV, dal momento che NS5A non possiede alcuna funzione enzimatica. Gli studi in vitro di selezione della resistenza e di resistenza crociata indicano che, come modo d'azione, LDV è diretto contro NS5A.

La dose raccomandata di LDV/SOF è una compressa una volta al giorno, da assumersi con o senza cibo. Ogni compressa contiene 90 mg di LDV e 400 mg di SOF.

In **Tabella 23** si riportano le durate raccomandate del trattamento con LDV/SOF e eventuali medicinali raccomandati da somministrare insieme alla combinazione [52].

**Tabella 23. Durata raccomandata del trattamento con LDV/SOF e uso raccomandato di RBV in co-somministrazione per alcuni sottogruppi.**

Popolazione di pazienti*	Trattamento	Durata
<i>Pazienti con genotipo 1 o genotipo 4</i>		
Pazienti senza cirrosi	LDV/SOF	12 settimane. - 8 settimane possono essere prese in considerazione nei pazienti con infezione da genotipo 1 non precedentemente trattati - 24 settimane devono essere prese in considerazione nei pazienti giudicati a basso rischio di progressione clinica della malattia e che hanno opzioni successive di ripetizione del trattamento
Pazienti con cirrosi scompensata	LDV/SOF	24 settimane. - 12 settimane possono essere prese in considerazione per i pazienti giudicati a basso rischio di progressione clinica della malattia e che hanno opzioni successive di ripetizione del trattamento.
Pazienti con cirrosi scompensata o in fase di pre- o post-trapianto di fegato	LDV/SOF + RBV <sup>†</sup>	24 settimane
<i>Pazienti con genotipo 3</i>		
Pazienti con cirrosi e/o con fallimento della terapia precedente	SOF + RBV + RBV <sup>†</sup>	24 settimane

\*Include i pazienti con co-infezione da HIV.

<sup>†</sup>Nei pazienti senza cirrosi scompensata che necessitano dell'aggiunta di RBV al regime terapeutico, la dose giornaliera di RBV si basa sul peso corporeo (<75 kg = 1.000 mg e ≥ 75 kg = 1.200 mg) e deve essere somministrata per via orale, suddivisa in due dosi, con del cibo. Nei pazienti con cirrosi scompensata, RBV deve essere somministrata alla dose iniziale di 600 mg al giorno, suddivisi. Se la dose iniziale è ben tollerata, può essere aumentata fino a un massimo di 1.000-1.200 mg al giorno (1.000 mg per i pazienti con peso corporeo <75 kg e 1.200 mg per i pazienti con peso corporeo ≥ 75 kg). Se la dose iniziale non è ben tollerata, essa deve essere ridotta in base ai livelli di emoglobina.

## Efficacia

L'efficacia di LDV/SOF con o senza RBV è stata valutata principalmente in tre studi di fase III (ION-1, ION-2, ION-3) che hanno arruolato in totale circa 2000 pazienti con HCV 1 e con malattia epatica compensata.

La SVR è stata l'endpoint primario per determinare la percentuale di guarigione da HCV, che è stata definita come livelli di HCV RNA inferiori al LLOQ 12 settimane dopo il termine del trattamento. In ogni studio, la durata del trattamento è stata prestabilita (8, 12 o 24 settimane).

L'approvazione di LDV/SOF è supportata anche da dati preliminari provenienti da studi clinici condotti in particolari categorie di pazienti: coinfezioni HCV/HIV, in attesa di trapianto di fegato e in fase post-trapianto.

- Pazienti HCV-1 naive al trattamento con o senza cirrosi

Lo studio ION-1 [53] è un trial randomizzato, in aperto, che ha valutato 12 e 24 settimane di trattamento con LDV/SOF±RBV in 865 pazienti naive al trattamento con HCV-1, compresi i soggetti con cirrosi (randomizzati 1:1:1:1). I risultati dello studio sono riportati in **Tabella 24**.

**Tabella 24. Efficacia dell'associazione LDV/SOF (± RBV) somministrati per 12 o 24 settimane in pazienti con HCV-1 naive al trattamento.**

Studio / Paziente	Regime	Durata	Percentuali di SVR12 (n/N)	
ION-1 [53]	LDV/SOF	12 settimane	Globale	99% (211/214)
			- Genotipo 1a	98% (142/145)
			- Genotipo 1b	100% (67/67)
			- Non cirrotici	99% (176/177)
			- Cirrotici	94% (32/34)
	LDV/SOF	24 settimane	Globale	98% (212/217)
			- Genotipo 1a	99% (144/146)
			- Genotipo 1b	97% (67/69)
			- Non cirrotici	98% (181/184)
			- Cirrotici	97% (32/33)
	LDV/SOF + RBV	12 settimane	Globale	97% (211/217)
			- Genotipo 1a	97% (143/148)
			- Genotipo 1b	99% (67/68)
			- Non cirrotici	97% (177/183)
			- Cirrotici	100% (33/33)
	LDV/SOF + RBV	24 settimane	Globale	99% (215/217)
- Genotipo 1a			99% (141/143)	
- Genotipo 1b			100% (72/72)	
- Non cirrotici			99% (178/180)	
- Cirrotici			100% (36/36)	

*n* = numero di soggetti con risposta SVR12; *N* = numero totale di soggetti per gruppo.

Lo studio ION-1 ha mostrato che nei pazienti naive gli schemi a 24 settimane non hanno un beneficio clinico aggiuntivo rispetto a quelli a 12 settimane e che quindi si dovrebbero preferire questi ultimi.

- *Pazienti HCV-1 precedentemente trattati con o senza cirrosi*

Lo studio ION-2 [54] è un trial randomizzato, in aperto, volto a valutare 12 e 24 settimane di trattamento con LDV/SOF±RBV (randomizzazione 1:1:1:1) in pazienti con infezione da HCV 1, con o senza cirrosi, nei quali era fallita una terapia precedente a base di IFN, incluse le terapie contenenti un IP dell'HCV. I risultati dello studio sono riportati in **Tabella 25**.

**Tabella 25. Efficacia dell'associazione LDV/SOF (± RBV) somministrati per 12 o 24 settimane in pazienti con HCV-1 precedentemente trattati.**

Studio / Paziente	Regime	Durata	Percentuali di SVR12 (n/N)	
ION-2 [54]	LDV/SOF	12 settimane	Globale	94% (102/109)
			- Genotipo 1a	95% (82/86)
			- Genotipo 1b	87% (20/23)
			- Non cirrotici	95% (83/87)
			- Cirrotici	86% (19/22)
	LDV/SOF	24 settimane	Globale	99% (108/109)
			- Genotipo 1a	99% (84/85)
			- Genotipo 1b	100% (24/24)
			- Non cirrotici	99% (85/86)
			- Cirrotici	100% (22/22)
	LDV/SOF + RBV	12 settimane	Globale	96% (107/111)
			- Genotipo 1a	95% (84/88)
			- Genotipo 1b	100% (23/23)
			- Non cirrotici	100% (88/88)
			- Cirrotici	82% (18/22)
	LDV/SOF + RBV	24 settimane	Globale	99% (110/111)
- Genotipo 1a			99% (87/88)	
- Genotipo 1b			100% (23/23)	
- Non cirrotici			99% (88/89)	
- Cirrotici			100% (22/22)	

*n = numero di soggetti con risposta SVR12; N = numero totale di soggetti per gruppo.*

Lo studio ION-2 ha mostrato una maggiore efficacia degli schemi a 24 settimane, soprattutto nei pazienti cirrotici, e che l'utilizzo di RBV non ha effetti sull'efficacia delle terapie indipendentemente dalla durata delle stesse.

- *Pazienti HCV-1 naive al trattamento senza cirrosi*

Lo studio ION-3 [55] ha valutato 8 settimane di trattamento con LDV/SOF±RBV e 12 settimane di trattamento con LDV/SOF in pazienti non cirrotici naive al trattamento con HCV 1. I pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 a uno dei tre gruppi di trattamento e stratificati in base al genotipo HCV (1a versus 1b). Questo studio ha valutato la non inferiorità (con un margine di non inferiorità del 12%) della terapia con LDV/SOF a 8 settimane vs LDV/SOF±RBV a 8 settimane e LDV/SOF a 12 settimane. I risultati dello studio sono riportati in **Tabella 26**.

**Tabella 26. Efficacia dell'associazione LDV/SOF a 8 settimane vs LDV/SOF ± RBV a 8 settimane e LDV/SOF a 12 settimane in pazienti con HCV-1 naive e non cirrotici.**

Studio / Paziente	Regime	Durata	Percentuali di SVR12 (n/N)	
ION-3 [55]	LDV/SOF	8 settimane	Globale	94% (202/215)
			- Genotipo 1a	93% (159/171)
			- Genotipo 1b	98% (42/43)
	LDV/SOF + RBV	8 settimane	Globale	93% (201/216)
			- Genotipo 1a	92% (159/172)
			- Genotipo 1b	95% (42/44)
	LDV/SOF	12 settimane	Globale	96% (208/216)
			- Genotipo 1a	96% (165/172)
			- Genotipo 1b	98% (43/44)

*n* = numero di soggetti con risposta SVR12; *N* = numero totale di soggetti per gruppo.

Il trattamento di 8 settimane con LDV/SOF senza RBV non è stato inferiore al trattamento di 8 settimane con LDV/SOF e RBV (differenza di trattamento 0,9%; IC 95%: -3,9% a 5,7%) e al trattamento di 12 settimane con LDV/SOF (differenza di trattamento -2,3%; IC 95%: -7,2% a 3,6%). Tra i pazienti con HCV RNA al basale < 6 milioni di UI/mL, la SVR era del 97% (119/123) con 8 settimane di trattamento con LDV/SOF e del 96% (126/131) con 12 settimane di trattamento con LDV/SOF.

I dati di efficacia dello studio ION-3 mostrano quindi che l'aggiunta della RBV, o la durata a 12 settimane non comportano dei miglioramenti clinici rispetto allo schema LDV/SOF a 8 settimane, il quale dovrebbe essere preferito tra i pazienti naive non cirrotici. Le analisi per sottogruppo hanno mostrato la solidità dei risultati indipendentemente dal grado di fibrosi (F0-F3).

- Pazienti HCV-3 con o senza cirrosi

In uno studio di fase 2 in aperto [56], la sicurezza e l'efficacia di LDV/SOF con o senza RBV sono state valutate in 51 pazienti naive al trattamento (8 dei quali avevano cirrosi): 25 sono stati trattati con LDV/SOF e 26 con LDV/SOF+RBV per 12 settimane. Le percentuali di SVR12 con LDV/SOF+RBV e LDV/SOF sono state rispettivamente del 100% (26/26) e 64% (16/25) nei gruppi di trattamento. Dati preliminari su 50 pazienti experienced con (n=22) o senza (n=28) cirrosi trattati con LDV/SOF+RBV per 12 settimane mostrano SVR4=84% e SVR8=80%.

- Pazienti HCV-4

In uno studio di fase 2 [56] volto a valutare LDV/SOF per 12 settimane, 21 pazienti con HCV 4 sono in corso di trattamento. I dati preliminari alla settimana 12 post-trattamento sono disponibili per soli 5 pazienti: tutti hanno raggiunto la SVR12.

- Pazienti con co-infezione HCV/HIV.

Lo studio NIAID-13-1-0159 [56] è un trial in aperto volto a valutare 12 settimane di trattamento con LDV/SOF in 50 pazienti con HCV-1 co-infetti con HIV. Tutti i pazienti non cirrotici, co-infetti HIV. Al momento dell'analisi intermedia, 40 pazienti avevano raggiunto le 12 settimane dopo il trattamento e la SVR12 era del 98% (39/40).

- Pazienti in attesa di trapianto di fegato e in fase post-trapianto

Lo studio SOLAR-1 [52] è un trial multicentrico, in aperto, volto a valutare 12 e 24 settimane di trattamento con LDV/SOF+RBV in pazienti con HCV 1 o 4 affetti da epatopatia avanzata e/o che hanno subito un

trapianto di fegato. Sono in corso di valutazione sette popolazioni di pazienti (pazienti con cirrosi scompensata [CPT B e C] pre-trapianto; post-trapianto, senza cirrosi; post-trapianto, CPT A; post-trapianto, CPT B; post-trapianto, CPT C; post-trapianto, epatite colestatica fibrosante).

I dati preliminari dello studio SOLAR-1 includono dati di SVR ad interim da un totale di 302 pazienti con genotipo 1 di tutti i gruppi di trattamento, tra cui dati limitati di SVR di 4 pazienti affetti da epatite colestatica fibrosante. Una percentuale di SVR4 di circa il 90% è stata ottenuta con LDV/SOF+RBV in pazienti con cirrosi scompensata (CPT B o C) per entrambi i periodi di trattamento studiati (12 o 24 settimane). Nei pazienti in fase post-trapianto senza epatopatia scompensata, le percentuali di SVR4 sono state > 95%. Per quanto riguarda i pazienti con epatite colestatica fibrosante, tutti e 4 hanno ottenuto una SVR4.

## Sicurezza

---

La valutazione della sicurezza di LDV/SOF si basa sui dati raggruppati dei tre studi clinici di fase 3, ION-1, ION-2, ION-3, nei quali la terapia combinata è risultata ben tollerata [56]. Nello specifico:

- SOF+LDV per 8 settimane (N = 215).  
In circa il 67% dei pazienti è stato riscontrato un evento avverso, quelli più frequenti indipendentemente dal grado sono stati: affaticamento (21%), cefalea (14%), nausea (14%) e diarrea (7%);
- SOF+LDV per 12 settimane (N = 539).  
In circa il 72% dei pazienti è stato riscontrato un evento avverso, quelli più frequenti indipendentemente dal grado sono stati: affaticamento (21%), cefalea (21%), nausea (11%) e insonnia (8%).
- SOF+LDV per 24 settimane (N = 326).  
In circa l'81% dei pazienti è stato riscontrato un evento avverso, quelli più frequenti indipendentemente dal grado sono stati: affaticamento (24%), cefalea (24%), nausea (11%) e diarrea (10%).

Quando LDV/SOF è stato studiato in associazione con RBV, le reazioni avverse al farmaco più frequenti nei confronti della terapia di associazione LDV/SOF+RBV sono state compatibili con il profilo di sicurezza noto per RBV, senza che la frequenza o la gravità delle reazioni avverse al farmaco previste fossero aumentate.

## Report di HTA

---

Lo Scottish Medicine Consortium (SMC) ha espresso un parere positivo all'utilizzo di SOF/LDV ma con un'indicazione più restrittiva [57] limitando l'associazione ai genotipi 1 e 4. In tre studi clinici di fase III non controllati condotti i pazienti naive ed experienced, cirrotici e non, con HCV1, SOF/LDV±RBV ha determinato una SVR12 pari a 93-99%, significativamente superiore rispetto a quanto ottenuto nei controlli storici. La ditta non ha sottomesso dati clinici o economici relativamente all'impiego in pazienti con genotipo 3 con cirrosi e/o fallimento a precedente trattamento.

HAS France [58] esprime un parere positivo all'utilizzo di SOF/LDV per HCV1, HCV3 e HCV 4, attribuendo un beneficio terapeutico minore (ASMR IV) considerata la disponibilità di altri regimi terapeutici efficaci. L'efficacia virologica di SOF/LDV è ritenuta importante e simile a quella osservata con le altre associazioni a base di SOF disponibili (SOF/DCV e SOF/SMV) ma supportata da evidenze di qualità superiore. Il profilo di tollerabilità è soddisfacente e, a differenza di altri regimi terapeutici, presenta una elevata barriera genetica alla resistenza.

**Regime di rimborsabilità di Harvoni® (G.U. 13/05/2015)**

---

Con Determina 8 maggio 2015 (GU 13 maggio 2015) [59] sono stati definiti regime di rimborsabilità di LDV/SOF. In particolare, la specialità medicinale Harvoni® è classificata come segue: A-PHT.

Attribuzione del requisito dell'innovatività terapeutica importante, da cui consegue: - la non applicazione delle riduzioni temporanee di legge; - l'inserimento nel fondo del 20% per i farmaci innovativi; - l'inserimento nell'elenco dei farmaci innovativi ai sensi dell'art. 1, comma 1, dell'accordo sottoscritto in data 18 novembre 2010 (Rep. Atti n. 197/CSR). Sconto obbligatorio alle Strutture pubbliche sul prezzo ex factory come da condizioni negoziali.

La classificazione ai fini della fornitura del medicinale HARVONI (LDV/SOF) è la seguente: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (RNRL) - internista, infettivologo, gastroenterologo.

Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle Regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, applicando le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia, piattaforma web - all'indirizzo <https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/>.

**Criteria per eleggibilità al trattamento con LDV/SOF inclusi nella scheda di monitoraggio AIFA (aggiornati al 25 giugno 2015)**

---

Di seguito sono riportate le tipologie (vedi i criteri) dei pazienti eleggibili al trattamento con LDV/SOF a carico del SSN nell'ordine progressivo di priorità in base all'urgenza clinica definito dalla Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA secondo le indicazioni del Tavolo tecnico AIFA sull'Epatite C [25, 60].

- 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).
- 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 6: Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo con fibrosi METAVIR ≥2 (o corrispondente Ishak).



Vengono di seguito indicati i possibili schemi terapeutici sulla base di genotipo e criteri.

Critério	G1	G3	G4	Critério
<b>1</b>	Led/Sof±R12	Led/Sof+R24	Led/Sof±R12	<b>1</b>
	Led/Sof±R24		Led/Sof±R24	
<b>2</b>	Led/Sof+R12	Led/Sof+R24	Led/Sof+R12	<b>2</b>
	Led/Sof+R24		Led/Sof+R24	
<b>3</b>	Led/Sof8		Led/Sof±R12	<b>3</b>
	Led/Sof±R12			
	Led/Sof±R24			
<b>4</b>	Led/Sof8		Led/Sof±R12	<b>4</b>
	Led/Sof±R12			
	Led/Sof±R24			
<b>5</b>	Led/Sof+R24		Led/Sof+R24	<b>5</b>
<b>6</b>	Led/Sof+R12		Led/Sof+R12	<b>6</b>
	Led/Sof+R24	Led/Sof+R24		

Legenda

<i>Naive</i>	NA	
<i>Null</i>	NU solo a DAAs di 2° generazione	NU a tutto
<i>Relapser</i>	RE solo a DAAs di 2° generazione	RE a tutto
<i>Partial</i>	PA solo a DAAs di 2° generazione	PA a tutto
<i>Non classif.</i>	NC = RE solo a DAAs di 2° generazione	NC = RE a tutto

Critério/genotipo	RCP/AIFA	AISF	motivazione
3/G1 e G4	Led/Sof±R24	Led/Sof±R24	<i>scelta clinica</i>
4/G1 e G4	Led/Sof±R24	Led/Sof±R24	<i>scelta clinica</i>
2-6/G3	Led/Sof+R24	Led/Sof+R24	<i>qualsiasi</i>

**REGIME “3D”**  
**OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR (VIEKIRAX®)**  
**DASABUVIR (EXVIERA®)**

*Data di redazione: gennaio 2015*

Il regime “3D” è costituito da una combinazione IFN-free di PTV+RTV+OMV (nome commerciale: Viekirax®) e DBV (nome commerciale: Exviera®) e può essere somministrato con o senza RBV a seconda della tipologia di paziente.

Il regime 3D è indicato solo nei pazienti con genotipo HCV-1 mentre la specialità medicinale Viekirax® è registrata per i pazienti con genotipo HCV-4.

### **Meccanismo d’azione e posologia**

Il regime 3D combina tre agenti antivirali ad azione diretta, con meccanismi d’azione distinti e con profili di resistenza non sovrapposti per colpire il virus HCV a livelli multipli del suo ciclo di vita:

- OMV è un inibitore dell’NS5A, essenziale per la replicazione virale.
- PTV è un inibitore della proteasi NS3/4A, necessaria per il clivaggio proteolitico della poliproteina codificata da HCV ed essenziale per la replicazione virale.
- DBV è un inibitore non nucleosidico dell’RNA polimerasi RNA-dipendente NS5B, essenziale per la replicazione del genoma virale.

Il principio attivo RTV non è di per sè attivo contro l’HCV ma è un inibitore del CYP3A che aumenta l’esposizione sistemica al substrato del CYP3A PTV.

Il regime terapeutico 3D per il genotipo 1 prevede la seguente posologia: due compresse di OMV/PTV/RTV ciascuna da 12,5 mg/75 mg/50 mg una volta al giorno (con il cibo) e una compressa di DBV 250 mg due volte al giorno (mattina e sera) con o senza RBV. Nei pazienti con genotipo 4 è richiesta la terapia associata OMV/PTV/RTV + RBV.

Gli schemi terapeutici (riportati per esteso in **Tabella 27**) variano a seconda della tipologia di pazienti [61-62].

**Tabella 27. Schemi terapeutici, durata del trattamento in base alla tipologia di pazienti.**

<b>Tipologia di paziente</b>	<b>Trattamento</b>	<b>Durata</b>
Pazienti con genotipo 1b, senza cirrosi	Regime 3 D	12 settimane
Pazienti con genotipo 1b, con cirrosi compensata	Regime 3 D + RBV	12 settimane
Pazienti con genotipo 1a, senza cirrosi	Regime 3 D + RBV*	12 settimane
Pazienti con genotipo 1a, con cirrosi compensata	Regime 3 D + RBV*	24 settimane
Pazienti con genotipo 4, senza cirrosi	OMV/PTV/RTV + RBV	12 settimane
Pazienti con genotipo 4, con cirrosi compensata	OMV/PTV/RTV + RBV	24 settimane <sup>#</sup>

\* seguire le raccomandazioni posologiche per il genotipo 1a nei pazienti con infezione da sottotipo non noto del genotipo 1 o con infezione da genotipo 1 misto.

<sup>#</sup> non vi sono dati relativi all’impiego di OMV/PTV/RTV e RBV in pazienti con HCV 4 e cirrosi compensata, pertanto la durata ottimale del trattamento non è stata stabilita. Sulla base dell’attività antivirale in vitro e dei dati clinici disponibili nell’infezione da HCV 1, si raccomanda per questi pazienti una durata del trattamento conservativo di 24 settimane.

## Efficacia

L'efficacia di OMV/PTV/RTV in combinazione con DBV ± RBV per il genotipo 1 è stata valutata in sei RCT di fase III. In questi studi, sono stati utilizzati i seguenti dosaggi: OMV/PTV/RTV 25 mg/150 mg/100 mg una volta al giorno e DBV 250 mg/bid. RBV è stata invece somministrata, ove previsto, al dosaggio di 1000 mg/die per i soggetti di peso <75 kg e 1200 mg/die per i soggetti di peso ≥ 75 kg.

Endpoint primario di efficacia era la SVR12, definita come HCV RNA inferiore a LLOQ (limite inferiore di quantificazione pari a 25 UI/mL) a 12 settimane dopo la fine del trattamento. La durata del trattamento era già predefinita nel protocollo e non è stata guidata dai livelli di HCV RNA dei soggetti (nessun algoritmo basato sulla risposta).

Sono, inoltre, in corso ulteriori studi di fase II, condotti in particolari categorie di pazienti: HCV 4 senza cirrosi (studio PEARL-I), pazienti coinfecti HCV-HIV (TURQUOISE-I) e pazienti che hanno avuto una ricaduta dopo trapianto di fegato (lo studio CORAL-I).

### *Studi clinici in pazienti adulti HCV 1 senza cirrosi naive al trattamento*

Lo studio SAPPHERE-I [63] è un RCT, in doppio cieco, controllato con placebo, che è stato condotto in 631 soggetti con HCV 1 (67,7% genotipo 1a e 32,3% genotipo 1b). I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 3:1 a ricevere il regime 3D (n=473) in associazione con RBV per 12 settimane oppure placebo (n=158) per 12 settimane. Dopo questa fase in doppio cieco, i pazienti del gruppo placebo sono stati trattati con regime 3D in aperto. L'analisi primaria di efficacia ha confrontato la % di SVR12 nei pazienti che avevano ricevuto il regime 3D + RBV per 12 settimane con la percentuale (78%) ottenuta in un gruppo di controllo storico con caratteristiche simili che aveva ricevuto TVR+ PEG-IFN e RBV.

Lo studio PEARL-III [64] è un RCT, in doppio cieco, condotto in 419 pazienti con HCV 1b. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere il regime 3D con o senza RBV.

L'analisi primaria di efficacia ha confrontato la % di SVR12 nei pazienti che avevano ricevuto il regime 3D con o senza RBV per 12 settimane con la percentuale (72%) ottenuta in un gruppo di controllo storico con caratteristiche simili che aveva ricevuto TVR+ PEG-IFN e RBV con l'obiettivo di dimostrare la non inferiorità del nuovo trattamento.

Lo studio PEARL-IV [64] è un RCT in doppio cieco, condotto in 305 pazienti con HCV 1a. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:2 a ricevere il regime 3D con o senza RBV per 12 settimane. L'analisi primaria di efficacia ha confrontato la % di SVR12 nei pazienti che avevano ricevuto il regime 3D con o senza RBV per 12 settimane con la percentuale (80%) ottenuta in un gruppo di controllo storico con caratteristiche simili che aveva ricevuto TVR+ PEG-IFN e RBV con l'obiettivo di dimostrare la non inferiorità del nuovo trattamento.

I risultati dei suddetti studi sono riportati in **Tabella 28**.

**Tabella 28. Efficacia di OMV/PTV/RTV in combinazione con DBV ± RBV in pazienti con HCV 1 naive.**

Studio	Regime	Durata	Percentuali di SVR12 (n/N)	
SAPPHERE-I [63]	Regime 3D + RBV	12 settimane	Globale	96% (456/473)
			- Genotipo 1a	96% (308/322)
			- Genotipo 1b	98% (148/151)
PEARL-III [64]	Regime 3D+ RBV	12 settimane	Genotipo 1b	99% (209/210)
	Regime 3D			100% (209/209)
PEARL-IV [64]	Regime 3D + RBV	12 settimane	Genotipo 1a	97% (97/100)
	Regime 3D			90% (185/205)

*n = numero di soggetti con risposta SVR12; N = numero totale di soggetti per gruppo.*

Studi clinici in pazienti adulti HCV 1 senza cirrosi precedentemente trattati con PEG-IFN e RBV

Lo studio SAPPHERE-II [65] è un RCT, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in 394 pazienti con HCV 1 (58,4% con genotipo 1a e 41,4% con genotipo 1b), senza cirrosi, che non avevano ottenuto una risposta virologica sostenuta con un precedente trattamento con PEG-IFN e RBV.

In particolare, il 49,0% dei soggetti arruolati era null responder, il 21,8% partial responder e il 29,2% relapser al trattamento precedente. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere il regime 3D (n=297) in associazione con RBV per 12 settimane oppure placebo (n=97) per 12 settimane. Dopo questa fase in doppio cieco, i pazienti del gruppo placebo sono stati trattati con regime 3D in aperto.

L'analisi primaria di efficacia ha confrontato la % di SVR12 nei pazienti che avevano ricevuto il regime 3D + RBV per 12 settimane con la percentuale (65%) ottenuta in un gruppo di controllo storico con caratteristiche simili che aveva ricevuto TVR+ PEG-IFN e RBV.

Lo studio PEARL-II [66] è un RCT, in aperto, condotto in 179 pazienti con HCV 1b, senza cirrosi, che non avevano ottenuto una risposta virologica sostenuta con un precedente trattamento con PEG-IFN e RBV. In particolare, il 35,2% dei soggetti era null responder, il 28,5% partial responder e il 36,3% era relapser al trattamento precedente. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere il regime 3D con o senza RBV per 12 settimane. L'analisi primaria di efficacia ha confrontato la % di SVR12 nei pazienti che avevano ricevuto il regime 3D con o senza RBV per 12 settimane con la percentuale (64%) ottenuta in un gruppo di controllo storico con caratteristiche simili che aveva ricevuto TVR+ PEG-IFN e RBV con l'obiettivo di dimostrare la non inferiorità del nuovo trattamento.

I risultati dei suddetti studi sono riportati in **Tabella 29**.

**Tabella 29. Efficacia di OMV/PTV/RTV in combinazione con DBV ± RBV in pazienti con HCV 1 precedentemente trattati con PEG-IFN e RBV**

Studio	Regime	Durata	Percentuali di SVR12 (n/N)	
SAPPHERE-II [65]	Regime 3D + RBV	12 settimane	Globale	96% (286/297)
			Genotipo 1a	96% (166/173)
			- Null responder	95% (83/87)
			- Partial responder	100% (36/36)
			- Relapser	94% (47/50)
			Genotipo 1b	97% (119/123)
			- Null responder	95% (56/59)
			- Partial responder	100% (28/28)
			- Relapser	97% (35/36)
PEARL-II [66]	Regime 3D + RBV	12 settimane	Genotipo 1b	98% (86/88)
			- Null responder	97% (30/31)
	- Partial responder		96% (24/25)	
	- Relapser		100% (32/32)	
	Regime 3D		Genotipo 1b	100% (91/91)
			- Null responder	100% (32/32)
			- Partial responder	100% (26/26)
			- Relapser	100% (33/33)

*n = numero di soggetti con risposta SVR12; N = numero totale di soggetti per gruppo.*

Studi clinici in pazienti adulti HCV 1 con cirrosi compensata

Lo studio TURQUOISE-II [67] è un RCT, in aperto, che è stato condotto in 380 pazienti con infezione da HCV1 (68,7% genotipo 1a e 31,3% genotipo 1b) e cirrosi compensata (Classe A secondo Child-Pugh) naive

(42,1%) o pretrattati con PEG-IFN e RBV (36,1% null responder, 8,2% partial responder, 13,7% relapser). Il regime 3D è stato somministrato con RBV per 12 o 24 settimane.

L'analisi primaria di efficacia ha confrontato la % di SVR12 nei pazienti che avevano ricevuto il regime 3D + RBV per 12 settimane con la percentuale (47%) stimata da un gruppo di controllo storico con caratteristiche simili trattato con TVR+ PEG-IFN e RBV.

I risultati dello studio sono riportati in **Tabella 30**.

**Tabella 30. Efficacia di OMV/PTV/RTV in combinazione con DBV + RBV in pazienti HCV 1 con cirrosi compensata.**

Studio	Regime	Durata	Percentuali di SVR12 (n/N)	
TURQUOISE-II [67]	Regime 3D + RBV	12 settimane	Globale	92% (191/208)
			Genotipo 1a	89% (124/140)
			- Naive	92% (59/64)
			- Null responder	80% (40/50)
			- Partial responder	100% (11/11)
			- Relapser	93% (14/15)
		24 settimane	Genotipo 1b	98% (67/68)
			- Naive	100% (22/22)
			- Null responder	100% (25/25)
			- Partial responder	86% (6/7)
		12 settimane	Globale	96% (166/172)
			Genotipo 1a	95% (115/121)
			- Naive	95% (53/56)
			- Null responder	93% (39/42)
			- Partial responder	100% (10/10)
			- Relapser	100% (13/13)
		24 settimane	Genotipo 1b	100% (51/51)
			- Naive	100% (18/18)
			- Null responder	100% (20/20)
			- Partial responder	100% (3/3)
		- Relapser	100% (10/10)	

*n = numero di soggetti con risposta SVR12; N = numero totale di soggetti per gruppo.*

#### Studi clinici in pazienti adulti HCV1 con co-infezione da HCV1/HIV-1

Lo studio TURQUOISE-I [68] è uno studio di fase II in aperto condotto su 63 pazienti con HCV1 (89% genotipo 1a) naive (67%) o pretrattati con PEG-IFN e RBV (33%). I pazienti erano coinfectati con HIV-1 e seguivano un regime stabile di terapia antiretrovirale (atanavir/ritonavir o raltegravir somministrati con regime backbone). I pazienti hanno ricevuto regime 3D + RBV per 12 o 24 settimane ottenendo, rispettivamente, una SVR12 del 93% (29/31) e del 91% (29/32).

#### Studi clinici in pazienti trapiantati di fegato con infezione da HCV 1

Lo studio CORAL-I [69] è uno studio di fase II condotto su 34 pazienti trapiantati di fegato con infezione da HCV 1 (85% con genotipo 1a) che al momento dell'arruolamento si trovavano ad almeno 12 mesi dal trapianto. I pazienti non avevano ricevuto un trattamento per l'infezione da HCV dopo il trapianto e presentavano un punteggio METAVIR per la fibrosi  $\leq$  F2. Il regime 3D è stato somministrato con RBV per

24 settimane. Il 97,1% dei soggetti ha ottenuto una SVR12 (96,6% nei soggetti con infezione da genotipo 1a e 100% nei soggetti con infezione da genotipo 1b).

#### Studi clinici in pazienti adulti con HCV 4

Lo studio PEARL-I [70] è un RCT di fase II, in aperto, condotto su 135 pazienti con HCV 4, senza cirrosi, naive al trattamento o pretrattati (che non avevano ottenuto una risposta virologica sostenuta alla terapia con PEG-INF e RBV). In particolare, il 63,7% dei soggetti era naive mentre il 17,0% era null responder, il 6,7% era partial responder, il 12,6% era relapser al precedente trattamento con PEG-INF e RBV.

I soggetti naive al trattamento sono stati randomizzati a ricevere OMV/PTV/RTV con o senza RBV per 12 settimane di trattamento ottenendo, rispettivamente, il 100% (42/42) e il 91% (40/44) una SVR12.

Tutti i soggetti pretrattati hanno ricevuto OMV/PTV/RTV e RBV per 12 settimane, ottenendo una SVR12 del 100% (49/49)

#### **Sicurezza**

---

Il profilo di sicurezza è basato sui dati aggregati provenienti dai sei studi di fase III e da due studi di fase II condotti in più di 2600 pazienti che hanno ricevuto regime 3D ± RBV.

In particolare, il regime 3D + RBV è stato confrontato con placebo in due RCT (SAPPHIRE I e -II), mentre tre RCT (PEARL II, -III e -IV) hanno valutato l'effetto dell'associazione di RBV al regime 3D. In tutti gli studi clinici la terapia è risultata, complessivamente, ben tollerata [71-72]. Circa il 2% dei pazienti trattati con regime 3D + RBV e il 1,4% dei pazienti trattati con regime 3D senza RBV ha manifestato eventi avversi seri in seguito al trattamento.

Negli studi verso placebo, gli eventi avversi più frequentemente riportati nei pazienti in trattamento con regime 3D + RBV (n=770) rispetto al controllo (n=255) erano: mal di testa (34,3 vs 29,8%), stanchezza (34,2% vs 26,3%), nausea (22,3% vs 14,9%), prurito (15,7% vs 4,3%), insonnia (14,0% vs 7,5%), diarrea (13,5% vs 9,0%) e astenia (13,5% vs 6,7%). L'anemia è stata riscontrata solo nei pazienti in trattamento con regime 3D + RBV (5,3%).

Negli studi che hanno confrontato regime 3D con (n=401) o senza RBV (n=509), gli eventi avversi più frequentemente riportati nei pazienti che assumevano anche RBV erano: stanchezza (29,9% vs 26,5%), mal di testa (24,4 vs 25,3%), nausea (15,7% vs 8,4%), insonnia (12,2% vs 5,1%), prurito (12,0% vs 4,3%), astenia (9,0% vs 3,9%) e diarrea (8,7% vs 11,4%). L'anemia è stata riscontrata nel 7,5% dei pazienti che assumevano anche RBV vs 0,2% dei pazienti che assumevano solo regime 3D. L'EMA segnala che eventi avversi quali anemia, insonnia, prurito e astenia sono solitamente associati all'uso di RBV.

L'EMA ritiene molto buona la tollerabilità di questo regime terapeutico. RTV è un inibitore forte del CYP3A. La co-somministrazione di OMV/PTV/RTV con o senza DBV con medicinali principalmente metabolizzati dal CYP3A può condurre a un incremento delle concentrazioni plasmatiche di tali medicinali. I medicinali la cui eliminazione è altamente dipendente dal CYP3A e per i quali la presenza di livelli plasmatici elevati si associa a eventi gravi sono controindicati.

#### **Report di HTA**

---

HAS France [73] esprime un parere positivo all'utilizzo di OMV/PTV/RTV e DSV per HCV1 e HCV 4, attribuendo un miglioramento in termini del servizio medico reso minore (ASMR IV) considerata la



disponibilità di altri regimi terapeutici efficaci. L'efficacia virologica di OMV/PTV/RTV e DSV è ritenuta importante e simile a quella osservata con le associazioni a base di SOF disponibili (SOF/DCV, SOF/LDV e SOF/SMV). L'efficacia è supportata da evidenze di buona qualità. Il profilo di tollerabilità è soddisfacente ma va segnalato il rischio di interazioni farmacologiche e di resistenze crociate.

### **Regime di rimborsabilità di Viekirax<sup>®</sup> e Exviera<sup>®</sup> (G.U. 23/05/2015)**

---

Con Determine n. 633 e 634 del 18 maggio 2015 (GU 23 maggio 2015) [74-75] è stato definito il regime di rimborsabilità delle due specialità medicinali Exviera<sup>®</sup> e Viekirax<sup>®</sup>.

#### **Exviera<sup>®</sup>**

Classe di rimborsabilità: A-PHT

#### **Viekirax<sup>®</sup>**

Classe di rimborsabilità: A-PHT

Innovazione terapeutica importante. Non applicazione delle riduzioni temporanee di legge. Sconto obbligatorio alle strutture pubbliche sul prezzo Ex Factory come da condizioni negoziali. Accordo prezzo volume secondo le condizioni negoziali.

Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle Regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili, il piano terapeutico e la scheda di follow-up secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia, piattaforma web - all'indirizzo <https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/> e che costituiscono parte integrante della presente determinazione. La classificazione ai fini della fornitura delle due specialità medicinali Viekirax<sup>®</sup> e Exviera<sup>®</sup> e' la seguente: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (RNRL) - internista, infettivologo, gastroenterologo.

### **Criteri per eleggibilità al trattamento inclusi nella scheda di monitoraggio AIFA (aggiornati al 25 giugno 2015)**

---

Di seguito sono riportate le tipologie (vedi i criteri) dei pazienti eleggibili al trattamento con OMV/PTV/RTV e DSV a carico del SSN nell'ordine progressivo di priorità in base all'urgenza clinica definito dalla Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA secondo le indicazioni del Tavolo tecnico AIFA sull'Epatite C [25, 76].

- 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).
- Criterio 4: Epatite cronica con fibrosi METAVIR F<sub>≥3</sub> (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 6: Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo con fibrosi METAVIR  $\geq 2$  (o corrispondente Ishak).

Vengono di seguito indicati i possibili schemi terapeutici sulla base di genotipo e criteri.

Criterio	G1a	G1b	G4	Criterio
1	Omb/Par/RTV+Das24+Riba	Omb/Par/RTV+Das12+Riba	Omb/Par/RTV+Riba24	1
2	Omb/Par/RTV+Das24+Riba	Omb/Par/RTV+Das24+Riba	Omb/Par/RTV+Riba24	2
3	Omb/Par/RTV+Das12+Riba	Omb/Par/RTV+Das12	Omb/Par/RTV+Riba12	3
4	Omb/Par/RTV+Das12+Riba	Omb/Par/RTV+Das12	Omb/Par/RTV+Riba12	4
5	Omb/Par/RTV+Das24+Riba	Omb/Par/RTV+Das12+Riba	Omb/Par/RTV+Riba24	5
6	Omb/Par/RTV+Das24+Riba	Omb/Par/RTV+Das24+Riba	Omb/Par/RTV+Riba24	6

### 3. Linee guida e Documenti di indirizzo

---

#### Le Linee Guida dell'European Association for the Study of the Liver (EASL)

Le Linee Guida dell'European Association for the Study of the Liver (EASL) aggiornate a febbraio 2015 individuano per ciascun genotipo diverse opzioni terapeutiche, indicando per ciascuna il grado di raccomandazione [77].<sup>3</sup>

Rispetto ai criteri e alle priorità di trattamento, le linee guida EASL riportano che:

- Tutti i pazienti naive ed experienced con malattia epatica cronica compensata o scompensata dovuta all'HCV dovrebbero essere considerati per la terapia (Raccomandazione A1).
- Il trattamento dovrebbe essere prioritario per pazienti con fibrosi significative o cirrosi (punteggio METAVIR da F3 a F4) (Raccomandazione A1).
- I pazienti con cirrosi scompensata (Child-Pugh B e C) dovrebbero essere trattati urgentemente con un regime IFN-free (Raccomandazione A1).
- Il trattamento dovrebbe essere prioritizzato, indipendentemente dal grado di fibrosi, nei pazienti coinfecti HIV o HBV, nel pre/post-trapianto di fegato, pazienti con manifestazioni extraepatiche clinicamente significative e pazienti con fatigue debilitante (Raccomandazione A1).
- Il trattamento dovrebbe essere prioritizzato, indipendentemente dal grado di fibrosi, nei pazienti ad alto rischio di trasmettere la malattia, inclusi ad esempio soggetti che fanno uso di droghe per via endovenosa, donne in età fertile che programmano una gravidanza, pazienti in emodialisi etc. (Raccomandazione B1).
- Il trattamento è giustificato per pazienti con fibrosi moderata (METAVIR F2) (Raccomandazione A2).
- Per i pazienti con malattia epatica lieve o assente (valore METAVIR F1-F0) e senza manifestazioni extraepatiche gravi, l'indicazione e il timing alla terapia possono essere individualizzati (Raccomandazione B1).
- Il trattamento non è raccomandato nei pazienti con aspettativa di vita limitata per comorbidità non fegato-correlate (Raccomandazione B1).

Per quanto riguarda la terapia, i regimi terapeutici sono identici sia per i pazienti con mono-infezione HCV che per i co-infetti HCV/HIV (Raccomandazione A1). I regimi IFN-free sono le migliori opzioni disponibili, nei pazienti con o senza cirrosi, per la loro efficacia virologica, semplicità di impiego e tollerabilità con risultati virologici identici nei mono-infetti e nei co-infetti HIV (Raccomandazione A1).

Il dettaglio delle Linee guida è riportato in **Allegato 1**.

#### Il Documento di indirizzo dell'Associazione Italiana Studio Fegato (AISF)

Il "Documento di indirizzo dell'Associazione Italiana Studio Fegato (AISF) per l'uso razionale di antivirali diretti di seconda generazione nelle categorie di pazienti affetti da epatite C cronica ammesse alla rimborsabilità in Italia" (aggiornato a maggio 2015) [78] suggerisce, alla luce delle evidenze scientifiche ad oggi disponibili, le opzioni terapeutiche ottimali dei DAA nelle categorie di pazienti per le quali è prevista la relativa rimborsabilità in Italia. L'obiettivo è fornire al clinico gli strumenti conoscitivi aggiornati per una

---

<sup>3</sup> Le evidenze e le raccomandazioni in questa Linea Guida sono state definite in accordo al sistema GRADE. La forza delle raccomandazioni riflette quindi la qualità delle evidenze, che è classificata in tre livelli: alta (A), moderata (B) o bassa (C). I gradi di raccomandazione sono invece due: forte (1) o debole (2).

valutazione delle indicazioni e delle modalità del trattamento, utilizzando gli schemi terapeutici più vantaggiosi per il paziente.

Il giudizio sui vari schemi terapeutici viene espresso come “ottimale”, “subottimale” o “sconsigliato” tenendo in considerazione, limitatamente ai farmaci disponibili e rimborsabili nelle varie categorie di pazienti, il beneficio che arreca al paziente, valutandone efficacia, durata del trattamento ed effetti indesiderati. Rimangono inalterate le considerazioni generali sulla gestione clinica del paziente epatopatico. In particolare, il documento raccomanda un attento monitoraggio del paziente dopo il termine di una terapia subottimale, se con malattia più avanzata e/o con pregresso scompenso per il rischio di danno epatico severo in caso di relapse con flare epatitico.

Il documento completo è riportato in **Allegato 2**.

## 4. I criteri di utilizzo dei nuovi DAA

I nuovi DAA per la terapia dell'epatite C hanno dimostrato un'efficacia superiore alle terapie precedentemente disponibili, con una migliore tollerabilità rispetto ai farmaci di prima generazione (TVR e BOC) posizionandosi anche in specifici setting di pazienti per i quali non erano disponibili alternative terapeutiche valide.

Le Linee Guida europee sopra citate indicano che la terapia ha una diversa priorità in funzione della condizione clinica del paziente, sottolineando che per i pazienti con fibrosi minima (stadio F0 – F1) in assenza di manifestazioni extraepatiche clinicamente significative il timing di inizio della terapia va individualizzato (Raccomandazione B1) [77]. Considerando quindi le indicazioni delle Linee Guida europee, i criteri di eleggibilità al trattamento a carico del SSN definiti da AIFA in ordine alla gravità della patologia, ai diversi stadi di malattia e la velocità di progressione è possibile individuare diversi gradi di priorità al trattamento, che sono stati condivisi con i clinici dei centri prescrittori (**Tabella 31**).

**Tabella 31. Criteri e priorità al trattamento**

Pazienti	Priorità
F0-F1	bassa
F2	bassa/intermedia*
F3 (Biopsia epatica o FIBROSCAN con Kpa > 10)	intermedia/alta - valutare caso per caso, in occasione dei controlli programmati, se iniziare il trattamento con DAA*
F4 (Biopsia epatica o FIBROSCAN con Kpa > 13) o Cirrosi clinicamente evidente sino a CHILD B senza o con ipertensione portale (inclusi con pregresso episodio di scompenso o sanguinamento) ove la patologia epatica sia dominante nella valutazione prognostica	alta
Pre-trapianto epatico in lista trapianto con attesa pre-trapianto di almeno 2 mesi	alta
Epatite ricorrente HCV-RNA positiva del fegato trapiantato in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione	alta
Post- trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo con fibrosi METAVIR $\geq 2$ (o corrispondente ISHAK)	alta
Manifestazioni extraepatiche HCV correlate con vasculite severa e/o danno d'organo e/o malattia linfoproliferativa; insufficienza renale con necessità di trapianto	alta

*\*In caso di pazienti coinfezati HIV-HCV non eleggibili a trattamento IFN-free anti-HCV si raccomanda un monitoraggio ravvicinato.*

Il livello di urgenza al trattamento è stato definito sulla base dello stadio di malattia e del rischio di complicanze cliniche, comprese quelle extraepatiche, al fine di evitare il raggiungimento di uno stadio di irreversibilità.

Si ritiene, quindi, importante trattare con urgenza e priorità alta i pazienti:

- **Cirrosi sino a Child-Pugh B:** Il paziente con cirrosi epatica compensata (senza ipertensione portale) ha una mortalità annuale dell'1% e un'aspettativa di vita di 12 anni [79]; nel paziente con cirrosi scompensata il rischio è pari al 57% all'anno e l'aspettativa di vita si riduce a circa 2 anni. La percentuale di transizione dalla fase di compenso a quella di scompenso è del 5-7% all'anno (34-78% a 5 anni) [79-80]. Le recenti linee guida EASL raccomandano il trattamento di tutti i pazienti naive ed experienced con cirrosi compensata o scompensata HCV correlata (Raccomandazione A1). In particolare, i pazienti con cirrosi scompensata devono essere trattati con urgenza con un regime IFN-free (Raccomandazione A1). I pazienti con malattia più avanzata (Child-Pugh B) devono essere trattati solo da Centri esperti nella gestione della cirrosi scompensata, eventualmente in stretta collaborazione con i Centri Trapianto. L'indicazione al trattamento antivirale, comunque, non deve essere limitata ai pazienti eleggibili al trapianto, ma può essere estesa a pazienti non candidabili, solo in Centri con esperienza nella gestione di questi pazienti e solo in casi in cui non sussistano comorbidità non correlate a HCV tali da dominare la prognosi in termini di aspettativa di vita.
- **Pre-trapianto epatico:** le linee guida EASL riportano che i pazienti in lista per un trapianto di fegato dovrebbero essere considerati per una terapia IFN-free (Raccomandazione A1). Il trattamento dei pazienti in attesa di trapianto di fegato ha due obiettivi complementari: prevenire l'infezione da trapianto (in tutti i casi) e migliorare la funzione epatica prima del trapianto (nei pazienti con malattia epatica scompensata). Il timing ottimale di inizio della terapia è ancora oggetto di discussione e va individualizzato (Raccomandazione B2).
- **Post-trapianto epatico:** A fronte della reinfezione sistematica dell'organo trapiantato nei riceventi HCV RNA positivi al momento del trapianto, il 30% dei riceventi sviluppa una cirrosi a 5 anni dal trapianto, al quale è associata una mortalità di oltre il 60% a un anno. La recidiva severa di HCV dopo trapianto epatico rappresenta la principale causa di morte in questi pazienti, riducendo quindi significativamente il beneficio del trapianto per questa indicazione. Tutti i pazienti con recidiva post-trapianto dovrebbero essere considerati per la terapia (Raccomandazione A1). La presenza di fibrosi di grado da moderato/significativo o di ipertensione portale un anno dopo il trapianto o di epatite colestatica acuta sono predittivi di progressione rapida della malattia e perdita del trapianto e indicano la necessità più urgente di trattamento antivirale (Raccomandazione A1).
- **Post- trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo:** nei pazienti che hanno ricevuto un trapianto di rene, l'infezione HCV potrebbe essere associata a un aumento del tasso di progressione della fibrosi epatica; in questa categoria di pazienti la cirrosi è un importante predittore di scarsa sopravvivenza dopo il trapianto. Minori evidenze sono disponibili per altre tipologie di trapianto (es. cuore, polmone, pancreas, intestino). I pazienti trapiantati dovrebbero ricevere un regime IFN-free (Raccomandazione B2).
- L'urgenza al trattamento dipende anche dalla presenza di altre condizioni come la co-infezione con altri virus (HBV/HIV), specifiche patologie extraepatiche associate all'HCV (crioglobulinemia, malattie linfoproliferative, glomerulonefriti, vasculiti) e l'insufficienza renale con necessità di trapianto. In particolare, la priorità è da considerarsi elevata per pazienti **con manifestazioni extraepatiche clinicamente significative quali vasculite e/o linfoma.**

Si ritiene importante trattare con priorità intermedia/alta i pazienti con **valore METAVIR F3** (con danno epatico significativo ma non ancora evoluto in cirrosi), di minore gravità clinica rispetto ai casi precedenti ma rientranti comunque nei criteri di eleggibilità stabiliti da AIFA. In questa tipologia di pazienti è possibile massimizzare il beneficio clinico prevenendo lo sviluppo di uno stadio irreversibile di cirrosi. Studi recenti



dimostrano come la transizione da un grado di fibrosi a uno successivo occorra in circa il 25% dei casi nell'arco di 4 anni [81-82].

Di minor urgenza e priorità bassa/intermedia al trattamento sono da considerarsi i pazienti con stadio di fibrosi moderata (**METAVIR F2**), per i quali le stesse Linee Guida EASL suggeriscono che il trattamento, seppur giustificato (Raccomandazione A2), non sia da considerarsi prioritario come per i pazienti F3 e F4.

Ancora di minor urgenza e priorità bassa sono da considerarsi i pazienti con malattia epatica assente o lieve (**METAVIR F0-F1**) (Raccomandazione B1). In questi casi l'inizio del trattamento può essere posticipato. La scelta di posticipare il trattamento deve essere valutata sulla base del singolo paziente, considerando la storia naturale e il rischio di progressione individuale, la presenza di comorbidità e l'età del paziente [80].

Va sottolineato che:

- i pazienti che non ricevono immediato trattamento per minore priorità devono essere sempre monitorati con controlli periodici per identificare i casi con progressione di malattia, per i quali la priorità al trattamento può cambiare;
- ai pazienti che non presentano eleggibilità per i nuovi DAA può essere proposto un trattamento con PEG-IFN e RBV se presentano fattori predittivi di risposta favorevole e in assenza di controindicazioni.

## 5. Schemi terapeutici e prezzi dei DAA

---

### 1) Categorie AIFA non “trapiantologiche” (Criteri 1 – 3 – 4 per DAA e Criterio 7 per SMV)

Gli schemi terapeutici riportati in **Tabella 32** rappresentano le opzioni terapeutiche ottimali secondo AISF per l'utilizzo dei nuovi DAA nelle categorie di pazienti per le quali è prevista la relativa rimborsabilità e distinguendo per genotipo.

Per ogni opzione terapeutica si è riportato il costo della terapia (iva esclusa) calcolato sulla base dei prezzi indicati nelle comunicazioni ufficiali pervenute dalle aziende farmaceutiche. Tali costi non sono, quindi, comprensivi né degli sconti progressivi prezzo/volume che verranno applicati quando i volumi di vendita a livello nazionale supereranno alcuni scaglioni di volume concordati con AIFA (nota: alla data di pubblicazione del presente documento potrebbero anche essere stati raggiunti per Sovaldi<sup>®</sup> e Harvoni<sup>®</sup>) né della ulteriore nota di credito applicata direttamente all'ospedale al completamento del trattamento con Vikierax<sup>®</sup> ed Exviera<sup>®</sup>.

La Regione Veneto provvederà a monitorare gli sconti e, una volta disponibili informazioni ufficiali, ad aggiornare la Tabella 32 per la relativa parte dei costi/terapia.

**A parità di condizioni e di efficacia e sicurezza, dovrà essere scelto lo schema terapeutico che presenta il miglior rapporto costo/opportunità.**

Si raccomanda di iniziare con urgenza il trattamento nei pazienti più gravi per i quali anche un ritardo di pochi mesi potrebbe avere un impatto prognostico negativo (pazienti con cirrosi CHILD A e B e gravi manifestazioni extra-epatiche clinicamente significative).

Si dovrà valutare caso per caso, in occasione dei controlli programmati, se iniziare il trattamento nei pazienti con minore gravità clinica (F3) ma che rientrano nei criteri di scelta stabiliti da AIFA.

A questi seguiranno, rispettivamente, i pazienti con fibrosi F2 e, infine, i pazienti F0-F1 che rientrano nella categoria 7 AIFA per il solo SMV.

### 2) Categorie AIFA “trapiantologiche” (Criteri 2 – 5 – 6 per DAA)

La priorità per le suddette categorie è alta. Per tali categorie AISF ha individuato regimi terapeutici ottimali e sub ottimali, riportati in dettaglio nell'**Allegato 2**. La decisione di iniziare il trattamento in rapporto alla distanza pre o post dal trapianto va individualizzata, tenendo conto delle condizioni cliniche dello specifico paziente.

### 3) Prezzi dei DAA

#### SOFOSBUVIR/LEDIPASVIR (HARVONI<sup>®</sup>)

La ditta Gilead, attraverso una nota indirizzata alle farmacie ospedaliere [83] ha comunicato che la terapia con Harvoni<sup>®</sup> ha un costo finale di € 27.133 (iva esclusa) per 8 settimane e di € 40.700 (iva esclusa) per 12 settimane.

Il costo di 24 settimane di trattamento è pari a quello di 12 settimane (€ 40.700 iva esclusa) attraverso meccanismo di pay-back. In particolare, il meccanismo di pay-back avverrà attraverso richiesta di nota di credito solo per terapie di durata superiore alle 12 settimane, sarà dipendente dal registro AIFA e soggetto ai criteri di eleggibilità previsti dalla scheda di Registro stesso.

È previsto, inoltre, uno sconto progressivo (accordo prezzo/volume) che viene applicato quando i volumi di vendita a livello nazionale superano alcuni scaglioni concordati con AIFA, per cui il costo della terapia si abbassa all'aumentare dei volumi di vendita. Tali dati non sono, tuttavia, pubblicabili perché derivano da informazioni confidenziali.

#### REGIME 3D (VIEKIRAX<sup>®</sup> + EXVIERA<sup>®</sup>) e OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR (VIEKIRAX<sup>®</sup>)

La ditta Abbvie, attraverso una nota indirizzata alla Regione Veneto [84] ha comunicato che il prezzo di cessione della terapia completa con Viekirax<sup>®</sup> + Exviera<sup>®</sup> (trattamento per il genotipo 1) è pari a € 27.000 (iva esclusa) per paziente indipendentemente dalla durata del trattamento, mentre il prezzo di cessione della terapia completa con Viekirax<sup>®</sup> (trattamento per il genotipo 4) è di € 24.840 (iva esclusa) per paziente indipendentemente dalla durata del trattamento.

La rimborsabilità dei farmaci Viekirax<sup>®</sup> ed Exviera<sup>®</sup> è vincolata ai criteri di eleggibilità previsti nella scheda del Registro di monitoraggio AIFA. Per le terapie con durata superiore alle 12 settimane, verrà effettuata una nota di credito direttamente intestata all'ente emittente l'ordine di acquisto, di importo pari ai prezzi di cessione dei suddetti farmaci utilizzati oltre la dodicesima settimana. In particolare, la richiesta di nota di credito sarà dipendente dal registro AIFA e soggetta ai criteri di eleggibilità previsti dalla scheda di Registro stesso.

Ai suddetti prezzi di cessione alle strutture pubbliche/accreditate SSN verrà applicato un ulteriore sconto tramite nota di credito direttamente intestata all'ente emittente l'ordine di acquisto secondo quanto negoziato in sede negoziale con AIFA.

Esiste, inoltre, uno sconto progressivo (accordo prezzo/volume) che viene applicato quando i volumi di vendita a livello nazionale superano alcuni scaglioni concordati con AIFA e prevede, altresì, alcune quote di fornitura gratuita. Tali dati non sono, tuttavia, pubblicabili perché derivano da informazioni confidenziali.

#### SOFOSBUVIR (SOVALDI<sup>®</sup>)

La ditta Gilead, attraverso una nota indirizzata alle farmacie ospedaliere [85] ha comunicato che la terapia con Sovaldi<sup>®</sup> ha un costo finale di € 37.000 (iva esclusa), indipendentemente dalla durata del trattamento (12, 24, 48 settimane o fino a trapianto di fegato). Il meccanismo di pay-back avverrà attraverso richiesta di nota di credito solo per terapie di durata superiore alle 12 settimane, sarà dipendente dal registro AIFA e soggetto a criteri di eleggibilità previsti dalla scheda di Registro stesso.

È previsto, inoltre, uno sconto progressivo (accordo prezzo/volume) che viene applicato quando i volumi di vendita a livello nazionale superano alcuni scaglioni concordati con AIFA per cui il costo della terapia si abbassa all'aumentare dei volumi di vendita. Tali dati non sono, tuttavia, pubblicabili perché derivano da informazioni confidenziali.

#### SIMEPREVIR (OLYSIO<sup>®</sup>)

La ditta Janssen-Cilag, attraverso una nota [86] ha comunicato che 12 settimane di terapia con Olysio<sup>®</sup> hanno un costo di € 18.000 (iva esclusa). Per simeprevir non è previsto alcun meccanismo di pay-back.

A seguito della rinegoziazione del prezzo di Olysio<sup>®</sup> con GU del 26 giugno 2015 [87], la ditta ha reso noto che l'attuale prezzo di cessione alle strutture SSN, per 12 settimane di trattamento, è pari a € 15.000 (iva esclusa) [88].

DACLATASVIR (DAKLINZA®)

La ditta Bristol-Myers Squibb, attraverso delle note indirizzate alle strutture ospedaliere [89-90] ha comunicato che la terapia con Daklinza® ha un costo finale di € 17.000 (iva esclusa): il costo per ogni paziente è fisso ed è basato su una durata di trattamento pari a 12 settimane. Dal momento che alcuni pazienti possono necessitare di trattamenti di più lunga durata, l'azienda si è impegnata a restituire alle strutture acquirenti tramite nota di credito il costo di farmaco eccedente le 12 settimane; la richiesta di nota di credito sarà dipendente dal registro AIFA.

Tabella 32. Schemi di trattamento nei pazienti rientranti nelle Categorie AIFA.

Tipologia di paziente (Urgenza al trattamento)		Regime di trattamento	Costo terapia con DAA (IVA esclusa; RBV e PEG-IFN esclusi)
Cirrosi CHILD A (alta)	Genotipo 1	<b>Regime 3D + RBV per 12 settimane nei genotipi 1b</b> e per <b>24 settimane nei genotipi 1a</b> ; va considerato nei pazienti in grado di tollerare la RBV e che non presentano interazioni farmacologiche rilevanti con farmaci indispensabili per comorbidità. Non raccomandato in caso di precedente fallimento a inibitore delle proteasi (PI) di 1a generazione.	€ 27.000
		<b>SOF/LDV + RBV per 12 settimane</b> nei pazienti in grado di tollerare la RBV. Si può considerare anche di estendere questo schema a 24 settimane nel caso dei pazienti più difficili da trattare, in particolare se experienced; altrimenti <b>SOF/LDV per 24 settimane</b> . Indicato in caso di precedente fallimento a PI di 1a generazione.	€ 40.700
		<b>SOF + DCV + RBV per 12 settimane</b> nei pazienti in grado di tollerare la RBV. Si può considerare anche di estendere questo schema a 24 settimane nel caso dei pazienti più difficili da trattare, in particolare se experienced; altrimenti <b>SOF + DCV per 24 settimane</b> . Indicato in caso di precedente fallimento a PI di 1a generazione.	€ 54.000
		<b>SOF + SMV + RBV per 12 settimane</b> nei pazienti in grado di tollerare la RBV. Non raccomandato in caso di precedente fallimento a PI di 1a generazione.	€ 52.000
	Genotipo 2	<b>SOF + RBV per 12-16 settimane</b> ; nel paziente con cirrosi e precedente fallimento a PEG-IFN e RBV si consiglia l'estensione a 16 settimane di terapia.	€ 37.000
	Genotipo 3	<b>SOF + DCV ± RBV per 24 settimane</b> (opzione con RBV nei pazienti in grado di tollerarla).	€ 54.000
	Genotipo 4	<b>OMV/PTV/RTV + RBV per 24 settimane</b> ; va considerato nei pazienti in grado di tollerare la RBV e che non presentano interazioni farmacologiche rilevanti con farmaci indispensabili per comorbidità.	€ 24.840
		<b>SOF/LDV + RBV per 12 settimane</b> nei pazienti in grado di tollerare la RBV; altrimenti <b>SOF/LDV per 24 settimane</b> .	€ 40.700
		<b>SOF + DCV + RBV per 12 settimane</b> nei pazienti in grado di tollerare la RBV; altrimenti <b>SOF + DCV per 24 settimane</b> .	€ 54.000
		<b>SOF + SMV + RBV per 12 settimane</b> nei pazienti in grado di tollerare la RBV.	€ 52.000

Tabella 32. Schemi di trattamento nei pazienti rientranti nelle Categorie AIFA. (continua)

Tipologia di paziente (Urgenza al trattamento)		Regime di trattamento	Costo terapia con DAA (IVA esclusa; RBV e PEG-IFN esclusi)
Cirrosi CHILD B (alta)	Genotipo 1	<b>SOF/LDV + RBV per 12 settimane</b> nei pazienti in grado di tollerare la RBV; altrimenti <b>SOF/LDV per 24 settimane</b> . Sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica e in centri epatologici con comprovata esperienza nella gestione dei pazienti con malattia epatica avanzata.	€ 40.700
		<b>SOF + DCV + RBV per 12 settimane</b> nei pazienti in grado di tollerare la RBV; altrimenti <b>SOF + DCV per 24 settimane</b> . Sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica e in centri epatologici con comprovata esperienza nella gestione dei pazienti con malattia epatica avanzata.	€ 54.000
	Genotipo 2	<b>SOF + RBV per 12-16 settimane</b> ; nel paziente con cirrosi e precedente fallimento a PEG-IFN e RBV si consiglia l'estensione a 16 settimane di terapia. Sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica e in centri epatologici con comprovata esperienza nella gestione dei pazienti con malattia epatica avanzata.	€ 37.000
	Genotipo 3	<b>SOF + DCV ± RBV per 24 settimane</b> (opzione con RBV nei pazienti in grado di tollerarla). Sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica e in centri epatologici con comprovata esperienza nella gestione dei pazienti con malattia epatica avanzata.	€ 54.000
	Genotipo 4	<b>SOF/LDV + RBV per 12 settimane</b> nei pazienti in grado di tollerare la RBV; altrimenti <b>SOF/LDV per 24 settimane</b> . Sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica e in centri epatologici con comprovata esperienza nella gestione dei pazienti con malattia epatica avanzata.	€ 40.700
		<b>SOF + DCV + RBV per 12 settimane</b> nei pazienti in grado di tollerare la RBV; altrimenti <b>SOF + DCV per 24 settimane</b> . Sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica e in centri epatologici con comprovata esperienza nella gestione dei pazienti con malattia epatica avanzata.	€ 54.000



Tabella 32. Schemi di trattamento nei pazienti rientranti nelle Categorie AIFA. (continua)

Tipologia di paziente (Urgenza al trattamento)		Regime di trattamento	Costo terapia con DAA (IVA esclusa; RBV e PEG-IFN esclusi)
Gravi manifestazioni extraepatiche clinicamente significative (alta)	Genotipo 1	<b>Regime 3D+ RBV per 12 settimane nei genotipi 1a, regime 3D senza RBV nei genotipi 1b;</b> va considerato nei pazienti che non presentano interazioni farmacologiche rilevanti con farmaci indispensabili per comorbidità. Non raccomandato in caso di precedente fallimento a PI di 1a generazione.	€ 27.000
		<b>SOF/LDV ± RBV per 12 settimane</b> (aggiunta di RBV può essere necessaria nei pazienti che hanno fallito una precedente terapia con PEG-IFN e RBV). Indicato in caso di precedente fallimento a PI di 1a generazione.	€ 40.700
		<b>SOF + DCV ± RBV per 12 settimane</b> (aggiunta di RBV può essere necessaria nei pazienti che hanno fallito una precedente terapia con PEG-IFN e RBV). Indicato in caso di precedente fallimento a PI di 1a generazione.	€ 54.000
		<b>SOF + SMV ± RBV per 12 settimane</b> (aggiunta di RBV può essere necessaria nei pazienti che hanno fallito una precedente terapia con PEG-IFN e RBV). Non raccomandato in caso di precedente fallimento a PI di 1a generazione.	€ 52.000
	Genotipo 2	<b>SOF + RBV per 12 settimane</b>	€ 37.000
	Genotipo 3	<b>SOF + RBV per 24 settimane.</b> Questo profilo garantisce un'elevata probabilità di eradicazione in particolar modo nel paziente naive.	€ 37.000
		<b>SOF + DCV per 12 settimane.</b> Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata, in particolare nei pazienti con precedenti fallimenti terapeutici a PEG-IFN e RBV.	€ 54.000
	Genotipo 4	<b>OMV/PTV/RTV + RBV per 12 settimane</b>	€ 24.840
		<b>SOF/LDV per 12 settimane</b>	€ 40.700
		<b>SOF + DCV ± RBV per 12 settimane;</b> si consiglia estensione a 24 settimane nei pazienti che hanno fallito un trattamento con PEG-IFN + RBV.	€ 54.000
		<b>SOF + SMV ± RBV per 12 settimane;</b> l'aggiunta della RBV è suggerita nei pazienti che hanno fallito un trattamento con PEG-IFN e RBV.	€ 52.000

**Tabella 32. Schemi di trattamento nei pazienti rientranti nelle Categorie AIFA. (continua)**

Tipologia di paziente (Urgenza al trattamento)		Regime di trattamento	Costo terapia con DAA (IVA esclusa; RBV e PEG-IFN esclusi)
F3 (intermedia/ alta- valutare caso per caso in occasione dei controlli programmati se iniziare il trattamento*)	Genotipo 1	<b>Regime 3D + RBV per 12 settimane per genotipo 1a e Regime 3D (senza RBV) per 12 settimane nel genotipo 1b;</b> va considerato nei pazienti che non presentano interazioni farmacologiche rilevanti con farmaci indispensabili per comorbidità. Non raccomandato in caso di precedente fallimento a PI di 1a generazione.	€ 27.000
		<b>SOF/LDV ± RBV per 12 settimane</b> (aggiunta di RBV può essere necessaria nei pazienti che hanno fallito una precedente terapia con PEG-IFN e RBV). Indicato in caso di precedente fallimento a PI di 1a generazione.	€ 40.700
		<b>SOF +DCV ± RBV per 12 settimane</b> (aggiunta di RBV può essere necessaria nei pazienti che hanno fallito una precedente terapia con PEG-IFN e RBV). Indicato in caso di precedente fallimento a PI di 1a generazione.	€ 54.000
		<b>SOF + SMV ± RBV per 12 settimane</b> (aggiunta di RBV può essere necessaria nei pazienti che hanno fallito una precedente terapia con PEG-IFN e RBV). Non raccomandato in caso di precedente fallimento a PI di 1a generazione.	€ 52.000
	Genotipo 2	<b>SOF + RBV per 12 settimane</b>	€ 37.000
	Genotipo 3	<b>SOF + RBV per 24 settimane.</b> Questo profilo garantisce un'elevata probabilità di eradicazione in particolar modo nel paziente naive.	€ 37.000
		<b>SOF + DCV per 12 settimane.</b> Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata, in particolare nei pazienti con precedenti fallimenti terapeutici a PEG-IFN e RBV.	€ 54.000
	Genotipo 4	<b>OMV/PTV/RTV + RBV per 12 settimane.</b>	€ 24.840
		<b>SOF/LDV per 12 settimane</b>	€ 40.700
		<b>SOF + DCV ± RBV per 12 settimane;</b> si consiglia estensione a 24 settimane nei pazienti che hanno fallito un trattamento con PEG-IFN + RBV.	€ 54.000
<b>SOF + SMV ± RBV per 12 settimane</b> (aggiunta di RBV è suggerita nei pazienti che hanno fallito un trattamento con PEG-IFN + RBV).		€ 52.000	
F2 (bassa/ intermedia*)	Genotipo 1	<b>SMV + PEG-IFN + RBV per 24 settimane</b> (SMV 12 settimane) limitatamente ai naive o relapser a PEG-IFN e RBV; nel genotipo 1a il profilo di efficacia è buono solo nei pazienti i cui è stata dimostrata l'assenza della mutazione Q80K della proteasi di HCV.	€ 15.000
	Genotipo 4	<b>SMV + PEG-IFN + RBV per 24 settimane</b> (SMV 12 settimane) limitatamente ai naive o relapser a PEG-IFN e RBV.	€ 15.000
F0-F1 (bassa)	Genotipo 1	<b>SMV + PEG-IFN + RBV per 24 settimane</b> (SMV 12 settimane) limitatamente ai naive o relapser a PEG-IFN e RBV; nel genotipo 1a il profilo di efficacia è buono solo nei pazienti i cui è stata dimostrata l'assenza della mutazione Q80K della proteasi di HCV.	€ 15.000
	Genotipo 4	<b>SMV + PEG-IFN + RBV per 24 settimane</b> (SMV 12 settimane) limitatamente ai naive o relapser a PEG-IFN e RBV.	€ 15.000

\*In caso di pazienti coinfezati HIV-HCV non eleggibili a trattamento IFN-free anti-HCV si raccomanda un monitoraggio ravvicinato.

## **6. Criteri da utilizzare nella stadiazione della malattia compensata, in assenza di diagnosi clinica di cirrosi**

---

La valutazione dello stadio di fibrosi può essere eseguita, in prima istanza, con metodo non invasivo validato quale la elastometria epatica transiente mediante fibroscan, una volta esclusi cofattori e comorbilità, noti ad inficiarne la validità diagnostica (in questi casi si deve ricorrere a biopsia epatica in assenza di controindicazioni).

La misurazione elastometrica deve essere in ogni caso eseguita secondo criteri ben definiti e standardizzati ovvero :

- Da operatore esperto che abbia eseguito adeguato training;
- Con paziente a digiuno da almeno 4 ore e correttamente posizionato supino ;
- Con scelta ecoassistita della sede di esecuzione;
- Su >6 cm di parenchima epatica senza grossi vasi o altre strutture interposte;
- In spazio intercostale adeguato per posizione ed ampiezza;
- Con sonda mantenuta perpendicolare sui piani di appoggio;
- Con pressione intermedia;
- Con respiro regolare.

La misurazione va considerata valida solo dopo almeno 10 impulsi validi e con  $iqr < 0,21$ .

Lo stadio F3 è così diagnosticato con  $kpa > 10$ .

Lo stadio F4 è così diagnosticato con  $kpa > 13$ .

In caso di misurazione non valida ( $< 10$  impulsi validi o  $iqr > 0,21$ ) si deve ricorrere a biopsia epatica, in assenza di controindicazioni.

Nei pazienti con cirrosi scompensata, la diagnosi di cirrosi è clinica e non vi è indicazione ad eseguire fibroscan o biopsia epatica.

## 7. Stima dei pazienti eleggibili al trattamento

---

Nel corso del 2015, la Regione ha effettuato due censimenti presso tutti i Centri regionali autorizzati alla prescrizione dei nuovi DAA (l'ultimo al termine del primo semestre 2015), che hanno portato a stimare circa 2.500 pazienti trattabili nel corso del 2015, suddivisi come riportato in **Tabella 33**.

**Tabella 33. Pazienti trattabili nel corso del 2015.**

<b>Criterio Aifa</b>	<b>Totale 2015</b>
1	1.714
2	138
3	90
4	433
5	42
6	12
7	29
ND	30
<b>TOTALE</b>	<b>2.488</b>

Nel primo semestre 2015 in Regione sono stati trattati 674 pazienti.

A questi è possibile che se ne aggiungano altri ad oggi non ancora diagnosticati. Un impatto determinante sulla numerosità dei pazienti candidabili al trattamento deriverà dall'incidenza di nuove diagnosi, influenzata da campagne educazionali o informative sulle nuove terapie, impatto difficilmente stimabile nella sua dimensione, ma certamente atteso come significativo. Un ulteriore elemento che influenzerà il numero di pazienti candidabili sarà la progressione della malattia nei diversi stati di fibrosi.

## 8. Rete regionale dei Centri autorizzati alla prescrizione dei farmaci

---

In linea con quanto previsto dal Piano Socio-Sanitario della Regione Veneto (Legge Regionale 29 giugno 2012, n. 23 “Norme in materia di programmazione socio sanitaria e approvazione del piano socio-sanitario regionale 2012 – 2016”), i Centri della Regione sono stati organizzati a rete secondo il modello “Hub & Spoke”:

- centri Hub, cui compete la prescrizione, la distribuzione ed il monitoraggio della terapia con i DAA;
- centri Spoke, identificati nei restanti Centri attualmente autorizzati al trattamento con PEG-IFN + RBV.

I Centri Spoke devono interagire con il Centro Hub della propria area di riferimento, riferendo a questo i casi eleggibili alla terapia con i DAA.

I centri Hub prendono in carico i casi da trattare e ne monitorano il percorso clinico. Ad essi viene richiesta l'organizzazione di incontri periodici per la discussione dei casi clinici più problematici allargati anche ai colleghi dei Centri Spoke. Una volta concluso il trattamento, il paziente potrà essere nuovamente riferito al Centro Spoke per il monitoraggio post-trattamento in stretta collaborazione con il Centro Hub di riferimento.

Questa rete consente da un lato la massima facilità di accesso ai servizi da parte dei cittadini e dall'altro la prevenzione e l'attento monitoraggio di eventuali gravi complicazioni derivanti dall'utilizzo dei farmaci innovativi.

I centri Hub sono stati autorizzati perché in possesso dei seguenti requisiti:

- disponibilità di un Ambulatorio e/o Day Hospital specialistico dedicato di epatologia o epatiti virali;
- presenza di personale medico strutturato dedicato con esperienza clinica consolidata nella gestione delle malattie croniche del fegato, della cirrosi epatica e della terapia antivirali per HCV;
- possibilità di accesso alle metodologie di stadiazione della malattia (FIBROSCAN e biopsia epatica) e ad un laboratorio di diagnostica virologica (HCV-RNA, genotipizzazione di HCV anche per sottotipo);
- prospettiva di arruolamento alle nuove terapie antivirali di circa 35 pazienti trattati/anno;
- disponibilità a registrare le caratteristiche dei pazienti trattati e gli outcome della terapia in un database regionale online, oggetto di revisione periodica e di condivisione tra i Centri, al fine di registrare: a) i casi diagnosticati, eleggibili e trattati; b) i fallimenti terapeutici e le cause; c) le guarigioni virologiche; d) gli outcome clinici a medio e a lungo termine.

I centri Hub autorizzati alla prescrizione, distribuzione e monitoraggio della terapia con i DAA sono riportati in **Tabella 34**.

La normativa attualmente in vigore (DLvo 286/98; Circolare 6 novembre 2000, n.16 approvata dalla Giunta regionale con DGR 2286/2000, DGR 1084/ 2011) prevede che i cittadini stranieri immigrati irregolari in Italia (cioè privi di permesso di soggiorno valido) in possesso di un codice STP o ENI attivo rilasciato dalla Regione del Veneto abbiano diritto a cure ambulatoriali ed ospedaliere, urgenti o essenziali, ancorché continuative, per malattie ed infortunio. Tali cure, per i pazienti STP, risultano finanziate dal fondo istituito presso il Ministero dell'Interno. Le Aziende erogatrici chiedono il rimborso dei relativi oneri al netto del ticket alla locale Prefettura.

La prescrizione ed il monitoraggio della terapia con i DAA nei pazienti in possesso di un codice STP o ENI attivo rilasciato dalla Regione del Veneto è affidata esclusivamente alla UOC Medicina Generale

dell'Azienda Ospedaliera di Padova, così come la dispensazione viene affidata esclusivamente alla farmacia del medesimo centro prescrittore.

**Tabella 34: Elenco dei Centri Hub autorizzati alla prescrizione, distribuzione e monitoraggio della terapia con i DAA.**

Struttura Sanitaria	Centro autorizzato
ULSS 1, Belluno	Ambulatorio Integrato Multidisciplinare per il trattamento dell'epatite afferente alle UU.OO. di Medicina, Gastroenterologia e Malattie Infettive, Ospedale San Martino di Belluno
ULSS 2, Feltre	UOC Gastroenterologia, Ospedale di Feltre
ULSS 4, Alto Vicentino	UOSD Malattie Infettive, Ospedale Unico di Santorso
ULSS 6, Vicenza	UOC Malattie Infettive, Ospedale di Vicenza
	UOC Gastroenterologia, Ospedale Vicenza
ULSS 9, Treviso	UOC Malattie Infettive, Ospedale di Treviso
ULSS 12, Veneziana	UOC Malattie Infettive, Ospedale Civile di Venezia
	UOC Malattie Infettive, Ospedale dell'Angelo di Mestre
	UOC Gastroenterologia (Epatologia), Ospedale dell'Angelo di Mestre
ULSS 16, Padova	UOC Gastroenterologia, Ospedale S. Antonio di Padova
ULSS 17, Este	UOC di Medicina (Epatologia), Ospedale di Schiavonia
ULSS 18, Rovigo	UOC Malattie Infettive, Ospedale di Rovigo
	UOC Gastroenterologia, Ospedale di Rovigo
ULSS 21, Legnago	UOSD Malattie infettive, Ospedale di Legnago
ULSS 22, Bussolengo	UOSD Gastroenterologia, Ospedale di Bussolengo
Azienda Ospedaliera di Padova	UOC Medicina Generale
	UOC Malattie Infettive e tropicali
	UOC Clinica Medica V
	UOC Chirurgia epato-biliare e trapianto epatico
	UOC Gastroenterologia
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona	UOC Gastroenterologia A
	UOC Malattie infettive e tropicali
	UOC Medicina generale e malattie aterotrombotiche e degenerative
	UOC Chirurgia Generale ed endoscopia d'urgenza (a cui afferisce la UOS Centro trapianti di fegato)
	UOC Chirurgia Generale ed endoscopia d'urgenza (a cui afferisce la UOS Centro trapianti di fegato)
Ospedale Classificato Sacro Cuore Don Calabria di Negrar	UOC di Gastroenterologia

I Centri Hub sono tenuti a registrare le caratteristiche dei pazienti, la terapia e i relativi outcome in un database regionale informatizzato istituito presso l'Università degli studi di Padova, al fine di poter condividere e discutere tutte le informazioni - anche di natura clinica - inerenti i pazienti diagnosticati, eleggibili al trattamento e trattati.

I centri Spoke sono tenuti a registrare le caratteristiche dei pazienti eleggibili al trattamento con DAA nel database regionale.



La registrazione dei dati nel database regionale ha un grande valore epidemiologico, consente di conoscere in ogni momento i pazienti candidabili al trattamento e rappresenta quindi un supporto molto utile alla programmazione regionale.

I dati inseriti nel registro sono relativi ad informazioni demografiche (etnia, sesso, età), peso, altezza, BMI, comorbidità, valutazioni virologiche (genotipo HCV, HCV-RNA quantitativo, HBsAg, Anti-HIV), valutazione della fibrosi (biopsia, metavir, fibroscan), valutazioni biumorali, valutazione stadio epatopatia, diagnosi, terapie concomitanti. Vengono registrati i trattamenti pregressi, eleggibilità a criterio AIFA, scheda prescritta, compliance al trattamento, eventi avversi, dati fine trattamento, esiti.

All'interno del database regionale è stato individuato un set minimo di informazioni che devono essere obbligatoriamente registrate dai Centri Hub Regionali.

## 9. Bibliografia

---

- 1) Maus et al, "Short guide to hepatitis C 2014"- Flying publisher.
- 2) Fabris P et al.; Changing epidemiology of HCV and HBV infections in Northern Italy: a survey in the general population. *J Clin Gastroenterol.* 2008; 42(5):527-32.
- 3) Guadagnino V. et al.; Hepatitis C virus infection in an endemic area of Southern Italy 14 years later: evidence for a vanishing infection. *Dig Liver Dis* 2013; 45:403-407.
- 4) Gower E. et al.; Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2014; 61: 45-57.
- 5) Thein HH e al.; Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008; 48:418-431.
- 6) Rossi A. et al.; Documento intersocietario SIMG-AISF-SIMIT sul virus dell'epatite C. *Rivista della Società Italiana di Medicina Generale.* Agosto 2009.
- 7) Chen S.L. et al.; The natural history of Hepatitis C Virus (HCV) infection. *Int. J Med Sci* 2006; 3(2):47-52.
- 8) Commissione "Terapia Antivirale" dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (A.I.S.F.). *Trattamento dell'epatite da HCV.* Febbraio 2004.
- 9) RCP Sovaldi®.
- 10) Lawitz E. et al, Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. *N Engl J Med* 2013; 368:1878-87.
- 11) Sulkowski MS et al, All-oral therapy with sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of HCV genotypes 1, 2, and 3 infection in patients co-infected with HIV (PHOTON-1). *Hepatology* 2013; 58(Suppl.): 313A-4A.
- 12) Gane EJ et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013; 368: 34-44.
- 13) Jacobson IM et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013; 368: 1867-77.
- 14) Zeuzem S et al. Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014; 370: 1993-01.
- 15) Lalezari J. et al.; PROTON Study: PSI-7977 QD with PEG/RBV: 12-week Safety, RVR, cEVR, & SVR12 in Treatment-naive Patients with HCV GT2 or GT3. Reported by Jules Levin EASL 2011 Berlin March 31-April 3.
- 16) Lawitz E. et al.; Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet* 2014, 383: 515-523.
- 17) EPAR Sovaldi®.
- 18) Koff RS. Review article: the efficacy and safety of sofosbuvir, a novel, oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor, in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 478-487.
- 19) [www.has-france.fr](http://www.has-france.fr). Avis 14 maggio 2014.
- 20) [www.scottishmedicines.org](http://www.scottishmedicines.org) SMC No. 964/14.
- 21) [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) Dossier A14-05 29 aprile 2014.
- 22) [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)(aggiornato a febbraio 2015)
- 23) Determina AIFA n. 1353/2014, GU 5 dicembre 2014
- 24) Registro AIFA Sovaldi®
- 25) Comunicato AIFA del 25 giugno 2015

- 26) RCP Olysio®.
- 27) Jacobson I.M et al.; Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, Early Online Publication, 4 giugno 2014 doi:10.1016/S0140-6736(14)60494-3.
- 28) Manns M et al.; Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*, Early Online Publication 4 giugno 2014 doi:10.1016/S0140-06736(14)60538-9.
- 29) Forns X.; Simeprevir With Peginterferon and Ribavirin Leads to High Rates of SVR in Patients With HCV Genotype 1 Who Relapsed After Previous Therapy: A Phase 3 Trial. *Gastroenterology* 2014;146:1669–1679.
- 30) Zeuzem S, et al.; Simeprevir in Treatment –Experienced Genotype 1 ASPIRE Trial. *Gastroenterol.* 2014;146:430-41.
- 31) Dieterich D. et al. Simeprevir (TMC435) plus peginterferon/ribavirin in patients co-infected with HCV genotype-1 and HIV-1: primary analysis of the C212 study. 14th European AIDs Conference (EACS 2013). Brussels. October 16-19, 2013. Abstract PS9/5.
- 32) Moreno C, Hezode C, Marcellin P, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin in treatment-naive or treatment-experienced chronic HCV genotype 4-infected patients:SVR12 results of a phase III trial. 49th Annual Meeting of EASL; April 9-13, 2014; London, England. Abstract P1319.
- 33) Jacobson IM et al. SVR results of a once-daily regimen of simeprevir (TMC435) plus sofosbuvir (GS-7977) with or without ribavirin in cirrhotic and non-cirrhotic HCV genotype 1 treatment-naive and prior null responder patients: The COSMOS study. *Hepatology* 2013; 58 (supplemento 6): 1379A Abstract (LB-3).
- 34) EPAR Olysio®.
- 35) www.scottishmedicines.org SMC No. 988/14.
- 36) www.iqwig.de Dossier A14-18 28 agosto 2014
- 37) www.has-france.fr. Avis 17 dicembre 2014.
- 38) www.nice.org.uk(aggiornato a gennaio 2015)
- 39) Determina AIFA n. 1638/2014, GU 23 febbraio 2015
- 40) Registro AIFA Olysio®
- 41) RCP Daklinza®
- 42) Sulkowski M.S. et al.; Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. *N Engl J Med* 2014;370:211-21.
- 43) Zeuzem et al.; Daclatasvir in combination with simeprevir with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection. CROI, Boston, MA, marzo 2014
- 44) Kumada H. et al.; Daclatasvir plus Asunaprevir for Chronic HCV Genotype 1b Infection. *Hepatology* 2014;59:2083-2091
- 45) Hézode C. et al.; Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. doi:10.1136/gutjnl-2014-307498
- 46) Hézode C. et al.; A Phase 3 Evaluation of Daclatasvir (BMS-790052) in Combination with Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment-Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 4. IDWeek™ 2014. Philadelphia, PA, October 8–12, 2014
- 47) EPAR Daklinza®.
- 48) www.scottishmedicines.org SMC No. 1002/14
- 49) www.has-france.fr. Avis 17 dicembre 2014

- 50) Determina AIFA n. 495/2015, GU 4 maggio 2015
- 51) Registro AIFA Daklinza<sup>®</sup>
- 52) RCP Harvoni<sup>®</sup>
- 53) Afdhal N. et al.; Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889-98.
- 54) Afdhal N. et al.; Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483-93.
- 55) Kowdley K.V. et al.; Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879-88.
- 56) EPAR Harvoni<sup>®</sup>.
- 57) [www.scottishmedicines.org](http://www.scottishmedicines.org) SMC No. 1030/15
- 58) [www.has-france.fr](http://www.has-france.fr). Avis 4 marzo 2015
- 59) Determina AIFA n. 544/2015, GU 13 maggio 2015
- 60) Registro AIFA Harvoni<sup>®</sup>
- 61) RCP Viekirax<sup>®</sup>
- 62) RCP Exviera<sup>®</sup>
- 63) Feld JJ. et al.; Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1594-603.
- 64) Ferenci P. et al.; ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014;370:1983-9.
- 65) Zeuzem S. et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1604-14.
- 66) Andreone P. et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*. 2014 Aug;147(2):359-365
- 67) Poordad F, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1973-82.
- 68) Wyles DL, et al. TURQUOISE-I: 94% SVR12 in HCV/HIV-1 coinfecting patients treated with ABT-450/r-ombitasvir, dasabuvir and ribavirin. Paper presented at: 65th American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Liver Meeting; November 7-11, 2014; Boston, MA
- 69) Kwo PJ. et al. Results of the phase 2 study M12-999: interferon-free regimen of ABT-450/r/ABT-267 + ABT-333 + ribavirin in liver transplant recipients with recurrent HCV genotype 1 infection. Abstract presented at: the 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL); April 9-13, 2014; London, England
- 70) Lawitz W et al. Interferon-and ribavirin-free regimen of ABT-450/r + ABT-267 in HCV genotype 1b-infected treatment-naive patients and prior null responders: PEARL-I. Abstract presented at: 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 1-5, 2013; Washington, DC
- 71) EPAR Viekirax<sup>®</sup>
- 72) EPAR Exviera<sup>®</sup>
- 73) [www.has-france.fr](http://www.has-france.fr). Avis 1 aprile 2015
- 74) Determina AIFA n. 633/2015, GU 23 maggio 2015
- 75) Determina AIFA n. 634/2015, GU 23 maggio 2015
- 76) Registro AIFA Exviera<sup>®</sup> e Viekirax<sup>®</sup>
- 77) EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C, Maggio 2015.

- 78) Associazione Italiana Studio Fegato (AISF) - Documento di indirizzo per l'uso razionale di antivirali diretti di seconda generazione nelle categorie di pazienti affetti da epatite C cronica ammesse alla rimborsabilità in Italia, Maggio 2015. <https://www.webaisf.org>.
- 79) D'Amico G et al.; Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44:217-231.
- 80) D'Amico G. et al.; Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1180–1193.
- 81) Poynard T. et al.; Improved inflammatory activity with peginterferon alfa-2b maintenance therapy in non-cirrhotic prior non-responders: a randomized study. *J Hepatol* 2013; 58:452-459.
- 82) Deuffic-Burban S. et al.; Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries. *Gastroenterology* 2012; 143:974-985 e914.
- 83) Comunicato Gilead Sciences del 14/05/2015.
- 84) Comunicato Abbvie del 05/06/2015.
- 85) Comunicato Gilead Sciences del 05/12/2014.
- 86) Comunicato Janssen del 10/06/2015.
- 87) Determina AIFA n. 817/2015, GU 26 giugno 2015
- 88) Comunicato Janssen del 27/06/2015
- 89) Comunicato Bristol-Myers Squibb Pharma del 05/05/2015.
- 90) Comunicato Bristol-Myers Squibb Pharma del 24/06/2015.

## ALLEGATO 1

### Le Linee Guida dell'European Association for the Study of the Liver (EASL)

---

Le Linee Guida dell'EASL, aggiornate ad aprile 2015, individuano per ciascun genotipo diverse opzioni terapeutiche, indicando per ciascuna il grado di raccomandazione.<sup>4</sup>

#### **a) Trattamento dell'HCV cronica, compresi pazienti senza cirrosi e con cirrosi compensata (Child-Pugh A)**

##### **• Genotipo 1 (HCV-1)**

Per questa tipologia di pazienti, sono disponibili 6 opzioni di trattamento: 2 regimi contenenti IFN (Opzioni 1-2) e 4 regimi IFN-free (Opzioni 3-6).

##### **Opzione 1.**

I pazienti HCV-1 possono essere trattati con la combinazione SOF + PEG-IFN alfa + RBV 1.000 (pz <75kg) o 1.200 mg/die (pz ≥ 75kg) per 12 settimane (Raccomandazione A1).

##### **Opzione 2.**

I pazienti HCV-1 possono essere trattati con una combinazione SMV + PEG-IFN alfa + RBV 1.000 (pz <75kg) o 1.200 mg/die (pz ≥ 75kg) per 12 settimane (Raccomandazione A1).

Questa combinazione non è raccomandata nei pazienti infetti con sottotipo 1a che hanno una sostituzione Q80K rilevabile al basale nella sequenza della proteasi NS3 (analisi della sequenza diretta) (Raccomandazione A1).

SMV dovrebbe essere somministrato per 12 settimane in combinazione con PEG-IFN alfa e RBV, cui dovrebbe seguire la duplice terapia con PEG-IFN alfa e RBV. In particolare, PEG-IFN alfa e RBV dovrebbero essere somministrati per ulteriori 12 settimane (durata totale: 24 settimane) nei pazienti naive e in quelli con precedenti ricadute, inclusi i cirrotici, e per ulteriori 36 settimane (durata totale: 48 settimane) nei pazienti che hanno avuto in precedenza risposte parziali o nulle, inclusi i cirrotici (Raccomandazione B1).

Il livello HCV RNA dovrebbe essere monitorato durante il trattamento. Il trattamento deve essere sospeso se il livello HCV RNA è ≥25 IU/ml alla settimana 4, 12 o 24 di trattamento (Raccomandazione A2).

##### **Opzione 3.**

I pazienti HCV-1 possono essere trattati con la terapia combinata SOF/LDV in un'unica compressa somministrata una volta al giorno (Raccomandazione A1).

I pazienti senza cirrosi, inclusi naive ed experienced, dovrebbero essere trattati per 12 settimane senza RBV (Raccomandazione A1).

La durata del trattamento può essere ridotta a 8 settimane nei pazienti naive senza cirrosi con livello di HCV-RNA al basale < 6 milioni (6.8 log) IU/ml; la decisione di ridurre la durata della terapia va presa con cautela, specialmente in alcune tipologie di pazienti (Raccomandazione B1).

I pazienti con cirrosi compensata, inclusi naive ed experienced, dovrebbero essere trattati per 12 settimane con SOF/LDV + RBV 1.000 (pz <75kg) o 1.200 mg/die (pz ≥ 75kg) (Raccomandazione A1) e, in caso di controindicazione o scarsa tollerabilità a RBV, con SOF/LDV per 24 settimane (Raccomandazione B1).

Il trattamento con SOF/LDV + RBV può essere prolungato a 24 settimane nei pazienti experienced con cirrosi compensata e predittori negativi di risposta es. conta piastrinica <75x10<sup>3</sup> /μl (Raccomandazione B2).

---

<sup>4</sup> Le evidenze e le raccomandazioni in questa Linea Guida sono state definite in accordo al sistema GRADE. La forza delle raccomandazioni riflette quindi la qualità delle evidenze, che è classificata in tre livelli: alta (A), moderata (B) o bassa (C). I gradi di raccomandazione sono invece due: forte (1) o debole (2).

**Opzione 4.**

I pazienti HCV-1 possono essere trattati con OMV/PTV/RTV (due compresse una volta al giorno con il cibo) + DSV (una compressa due volte al giorno) (Raccomandazione A1).

I pazienti con sottotipo 1b dovrebbero essere trattati per 12 settimane senza RBV in assenza di cirrosi e con RBV 1.000 (pz <75kg) o 1.200 mg/die (pz ≥ 75kg) in presenza di cirrosi (Raccomandazione A1)

I pazienti con sottotipo 1a dovrebbero essere trattati in associazione a RBV 1.000 (pz <75kg) o 1.200 mg/die (pz ≥ 75kg) per 12 settimane in assenza di cirrosi e per 24 settimane in presenza di cirrosi (Raccomandazione A1)

**Opzione 5.**

I pazienti HCV-1 possono essere trattati con la terapia combinata SOF + SMV per 12 settimane (Raccomandazione A1).

Nei pazienti con cirrosi si raccomanda di aggiungere RBV 1.000 (pz <75kg) o 1.200 mg/die (pz ≥ 75kg) (Raccomandazione B1); in caso di controindicazione all'uso di RBV, si deve considerare l'estensione della terapia a 24 settimane (Raccomandazione B1).

**Opzione 6.**

I pazienti del sottotipo HCV-1b possono essere trattati con una combinazione di SOF e DCV per 12 settimane (Raccomandazione A1).

Nei pazienti con cirrosi si raccomanda di aggiungere RBV 1.000 (pz <75kg) o 1.200 mg/die (pz ≥ 75kg) (Raccomandazione B1); in caso di controindicazione all'uso di RBV, si deve considerare l'estensione della terapia a 24 settimane (Raccomandazione B1).

**• Genotipo 2 (HCV-2)****Opzione 1.**

I pazienti HCV-2 devono essere trattati con SOF + RBV per 12 settimane (Raccomandazione A1).

La terapia dovrebbe essere prolungata a 16 o a 20 settimane nei pazienti con cirrosi, specialmente se trattati in precedenza (Raccomandazione B1).

**Opzione 2.**

I pazienti cirrotici e/o trattati in precedenza, potrebbero essere trattati con SOF+ RBV+ PEG-IFN alfa per 12 settimane (Raccomandazione B1).

**Opzione 3.**

I pazienti cirrotici e/o trattati in precedenza, potrebbero essere trattati con SOF+DCV per 12 settimane (Raccomandazione B1).

**• Genotipo 3 (HCV-3)****Opzione 1.**

I pazienti HCV-3 possono essere trattati con SOF + RBV + PEG-IFN alfa per 12 settimane (Raccomandazione B1). Questa combinazione è un'opzione valutabile nei pazienti che hanno fallito a raggiungere una SVR dopo trattamento con SOF + RBV (Raccomandazione B1).

**Opzione 2.**

I pazienti HCV-3 possono essere trattati con SOF + RBV per 24 settimane (Raccomandazione A1).

Questa terapia è subottimale nei pazienti cirrotici experienced e nei pazienti che hanno fallito a raggiungere una SVR dopo trattamento con SOF + RBV (Raccomandazione B1).

**Opzione 3.**

I pazienti HCV-3 possono essere trattati con SOF + DCV per 12 settimane in assenza di cirrosi (Raccomandazione A1) e SOF + DCV + RBV 1.000 (pz <75kg) o 1.200 mg/die (pz ≥ 75kg) per 24 settimane in presenza di cirrosi (Raccomandazione B1).



**• Genotipo 4 (HCV-4)**

Per questa tipologia di pazienti, sono disponibili 6 opzioni di trattamento: 2 regimi contenenti IFN (Opzioni 1-2) e 4 regimi IFN-free (Opzioni 3-6).

**Opzione 1.**

I pazienti HCV-4 possono essere trattati con la combinazione SOF + PEG-IFN alfa + RBV 1.000 (pz <75kg) o 1.200 mg/die (pz ≥ 75kg) per 12 settimane (Raccomandazione B1).

**Opzione 2.**

I pazienti HCV-4 possono essere trattati con una combinazione SMV + PEG-IFN alfa + RBV 1.000 (pz <75kg) o 1.200 mg/die (pz ≥ 75kg) per 12 settimane (Raccomandazione B1).

SMV dovrebbe essere somministrato per 12 settimane in combinazione con PEG-IFN alfa e RBV, cui dovrebbe seguire la duplice terapia con PEG-IFN alfa e RBV. In particolare, PEG-IFN alfa e RBV dovrebbero essere somministrati per ulteriori 12 settimane (durata totale: 24 settimane) nei pazienti naive e in quelli con precedenti ricadute, inclusi i cirrotici, e per ulteriori 36 settimane (durata totale: 48 settimane) nei pazienti che hanno avuto in precedenza risposte parziali o nulle, inclusi i cirrotici (Raccomandazione B1).

Il livello HCV RNA dovrebbe essere monitorato durante il trattamento. Il trattamento deve essere sospeso se il livello HCV RNA è ≥25 IU/ml alla settimana 4, 12 o 24 di trattamento (Raccomandazione A2).

**Opzione 3.**

I pazienti HCV-4 possono essere trattati con la terapia combinata SOF/LDV in un'unica compressa somministrata una volta al giorno (Raccomandazione A1).

I pazienti senza cirrosi, inclusi naive ed experienced, dovrebbero essere trattati per 12 settimane senza RBV (Raccomandazione A1).

I pazienti con cirrosi compensata, inclusi naive ed experienced, dovrebbero essere trattati per 12 settimane con SOF/LDV + RBV 1.000 (pz <75kg) o 1.200 mg/die (pz ≥ 75kg) (Raccomandazione B1) e, in caso di controindicazione o scarsa tollerabilità a RBV, con SOF/LDV per 24 settimane (Raccomandazione B1).

Il trattamento con SOF/LDV + RBV può essere prolungato a 24 settimane nei pazienti experienced con cirrosi compensata e predittori negativi di risposta es. conta piastrinica <75x10<sup>3</sup> /μl (Raccomandazione B1).

**Opzione 4.**

I pazienti HCV-4 senza cirrosi possono essere trattati con OMV/PTV/RTV (due compresse una volta al giorno con il cibo) + con RBV 1.000 (pz <75kg) o 1.200 mg/die (pz ≥ 75kg) per 12 settimane; in presenza dovrebbero essere trattati per 24 settimane (Raccomandazione B1).

**Opzione 5.**

I pazienti HCV-4 possono essere trattati con la terapia combinata SOF + SMV per 12 settimane (Raccomandazione B2).

Nei pazienti con cirrosi si raccomanda di aggiungere RBV 1.000 (pz <75kg) o 1.200 mg/die (pz ≥ 75kg) (Raccomandazione B2); in caso di controindicazione all'uso di RBV, si deve considerare l'estensione della terapia a 24 settimane (Raccomandazione B2).

**Opzione 6.**

I pazienti HCV-4 possono essere trattati con una combinazione di SOF e DCV per 12 settimane (Raccomandazione B2).

Nei pazienti con cirrosi si raccomanda di aggiungere RBV 1.000 (pz <75kg) o 1.200 mg/die (pz ≥ 75kg) (Raccomandazione B2); in caso di controindicazione all'uso di RBV, si deve considerare l'estensione della terapia a 24 settimane (Raccomandazione B2).

- **Genotipo 5, 6 (HCV-5, HCV-6)**

**Opzione 1.**

I pazienti infetti da HCV genotipo 5 o 6 (HCV-5, HCV-6) devono essere trattati con SOF+PEG-IFN alfa +RBV per 12 settimane (Raccomandazione B1).

**Opzione 2.**

I pazienti HCV-5 o HCV-6 possono essere trattati con la terapia combinata SOF/LDV in un'unica compressa somministrata una volta al giorno (Raccomandazione A1).

I pazienti senza cirrosi, inclusi naive ed experienced, dovrebbero essere trattati per 12 settimane senza RBV (Raccomandazione B1).

I pazienti con cirrosi compensata, inclusi naive ed experienced, dovrebbero essere trattati per 12 settimane con SOF/LDV + RBV 1.000 (pz <75kg) o 1.200 mg/die (pz ≥ 75kg) (Raccomandazione B1) e, in caso di controindicazione o scarsa tollerabilità a RBV, con SOF/LDV per 24 settimane (Raccomandazione B1).

Il trattamento con SOF/LDV + RBV può essere prolungato a 24 settimane nei pazienti experienced con cirrosi compensata e predittori negativi di risposta es. conta piastrinica <75x10<sup>3</sup> /μl (Raccomandazione B1).

**Opzione 3.**

I pazienti HCV-5 o HCV-6 possono essere trattati con una combinazione di SOF e DCV per 12 settimane (Raccomandazione B1).

Nei pazienti con cirrosi si raccomanda di aggiungere RBV 1.000 (pz <75kg) o 1.200 mg/die (pz ≥ 75kg) (Raccomandazione B1); in caso di controindicazione all'uso di RBV, si deve considerare l'estensione della terapia a 24 settimane (Raccomandazione B1).

**b) Trattamento di pazienti con malattia epatica severa**

- **Cirrosi scompensata**

I pazienti con cirrosi scompensata (Child-Pugh B e Child-Pugh C fino a 12 punti) non in lista di attesa per trapianto di fegato e senza concomitanti comorbidità che potrebbero impattare sulla sopravvivenza possono essere trattati con SOF + RBV per 16-20 settimane (genotipo 2), con SOF/LDV (genotipi 1, 4, 5 e 6), con SOF + SMV (genotipi 1 e 4, solo Child-Pugh B) o SOF + DCV (tutti i genotipi) con RBV per 12 settimane (Raccomandazione B1).

I pazienti con cirrosi scompensata per i quali RBV è controindicata o scarsamente dovrebbero ricevere SOF/LDV (genotipi 1, 4, 5 e 6), SOF + SMV (genotipi 1 e 4, solo Child-Pugh B, con cautela) o SOF + DCV (tutti i genotipi) per 24 settimane senza RBV (Raccomandazione B1).

- **HCC senza indicazione per trapianto di fegato**

I pazienti che hanno ricevuto resezione o ablazione chirurgica per HCC associato a HCV frequentemente hanno fibrosi avanzata. Sebbene non sia noto il beneficio a lungo termine della terapia antivirale nella riduzione del rischio di HCC, tali pazienti dovrebbero ricevere una terapia appropriata per la malattia epatica (Raccomandazione B2).

- **Con indicazione per trapianto di fegato**

In pazienti in attesa di trapianto di fegato, la terapia antivirale è indicata per prevenire l'infezione (Raccomandazione A1)

Il trattamento deve essere iniziato al più presto al fine di portare a termine un ciclo completo di trattamento prima della data del trapianto e valutare l'effetto della clearance virale sulla funzione epatica, poiché un significativo miglioramento della funzione epatica in casi selezionati può non rendere necessario il trapianto (Raccomandazione B1).

I pazienti in attesa di trapianto di fegato dovrebbero essere trattati con regimi IFN-free in linea di principio per 12 o 24 settimane, fino al trapianto, con RBV (Raccomandazione A1).

I pazienti con funzionalità epatica conservata (Child-Pugh A) in cui l'indicazione per il trapianto è l'HCC, possono essere trattati con SOF + RBV per 12 settimane (genotipo 2), con SOF/LDV + RBV per 12 settimane (genotipo 1, 4, 5 o 6), con OMV/PTV/RTV + DSV + RBV per 12 settimane (genotipo 1b) o 24 settimane (genotipo 1a), con OMV/PTV/RTV + RBV per 12 settimane (genotipo 4), con SOF + SMV + RBV per 12 settimane (genotipi 1 e 4) o con SOF + DCV + RBV per 12 settimane (tutti genotipi) (Raccomandazione B1).

Il trattamento con SOF + PEGIFN alfa + RBV per 12 settimane è accettabile nei pazienti con cirrosi compensata (Child-Pugh A) in attesa di trapianto di fegato se non sono disponibili le combinazioni IFN-free (Raccomandazione B2)

I pazienti con cirrosi scompensata (Child-Pugh B o C) in attesa di trapianto di fegato possono essere trattati con SOF + RBV per 12 settimane (genotipo 2), con SOF/LDV + RBV per 12 settimane (genotipo 1, 4, 5 o 6), con SOF + DCV + RBV per 12 settimane (tutti genotipi); tuttavia, i dati sono limitati nei pazienti con cirrosi Child-Pugh C > 12 punti o con un punteggio MELD > 20 (Raccomandazione A1).

La tempistica ottimale con cui iniziare trattamento prima o dopo il trapianto per massimizzare la sopravvivenza è ancora discutibile e richiede una valutazione individuale (Raccomandazione B2).

A causa dei limitati di dati di sicurezza riportati in pazienti con cirrosi scompensata in attesa di trapianto di fegato, è necessaria una frequente valutazione clinica e di laboratorio (Raccomandazione B2)

- **Ricorrenza dell'infezione post trapianto di fegato**

Tutti i pazienti con ricorrenza dell'infezione HCV post-trapianto dovrebbero essere considerati per la terapia (Raccomandazione A1).

L'epatite colestatica acuta o la presenza di fibrosi da moderata a estesa o ipertensione portale un anno dopo il trapianto predicono una rapida progressione della malattia e perdita del trapianto e indicano la necessità di un urgente trattamento antivirale (Raccomandazione A1)

I pazienti con recidiva di HCV dopo il trapianto dovrebbero essere trattati con un regime IFN-free, per 12 o 24 settimane con RBV (Raccomandazione A1).

I pazienti trapiantati senza cirrosi o con cirrosi compensata (Child-Pugh A) possono essere trattati con la combinazione di SOF + RBV per 12 settimane (genotipo 2), con SOF/LDV + RBV per 12 settimane (genotipo 1, 4, 5 o 6), con SOF + DCV + RBV per 12 settimane (tutti genotipi) senza la necessità di aggiustamenti di dose di immunosoppressori (Raccomandazione A1).

I pazienti trapiantati senza cirrosi o con cirrosi compensata (Child-Pugh A) possono essere trattati con OMV/PTV/RTV + DSV + RBV per 12 settimane (genotipo 1b) o 24 settimane (genotipo 1a con cirrosi), con OMV/PTV/RTV + RBV per 12 o 24 settimane (genotipo 4 senza o con cirrosi rispettivamente), o con la combinazione di SOF + SMV + RBV per 12 settimane (genotipi 1 e 4), con la necessità di aggiustamenti immunosoppressori dose del farmaco o, nel caso della combinazione SOF + SMV, con la necessità di aggiustamenti di dose di immunosoppressori (Raccomandazione B1).

I pazienti con cirrosi scompensata (Child-Pugh B o C) possono essere trattati con SOF + RBV per 12 settimane (genotipo 2), con SOF/LDV + RBV per 12 settimane (genotipi 1, 4, 5 o 6), con SOF + SMV + RBV per 12 settimane (genotipo 1 e 4, solo Child-Pugh B) o con SOF + DCV + RBV per 12 settimane (tutti genotipi). In questi pazienti, la dose iniziale di RBV può essere di 600 mg al giorno, la dose sarà poi successivamente adeguata a seconda della tolleranza (Raccomandazione B1).

Non è necessario alcun adeguamento dei dosaggi per il tacrolimus o la ciclosporina con SOF + RBV, SOF/LDV o SOF + DCV (Raccomandazione A2)

A causa del significativo aumento delle concentrazioni plasmatiche di SMV, l'uso concomitante di SMV e ciclosporina A non è raccomandato nei pazienti con trapianto di fegato. Nessuna modifica della dose di SMV è richiesta con tacrolimus e sirolimus, ma un controllo regolare della loro concentrazione nel sangue deve essere eseguita (Raccomandazione A2).

Quando si utilizza la combinazione di OMV/PTV/RTV + DSV, la dose di tacrolimus deve essere ridotta a 0,5 mg una volta alla settimana o a 0,2 mg ogni 3 giorni, mentre la dose di ciclosporina A deve essere ridotta ad un quinto del dosaggio; l'uso di prednisone alla dose di  $\leq 5$  mg/die è consentita, ma non è raccomandato l'uso di inibitori di mTOR (Raccomandazione A2).

## ALLEGATO 2

### Il Documento di indirizzo dell'Associazione Italiana Studio Fegato (AISF)

---

Vengono, di seguito, riportati i regimi terapeutici suggeriti come ottimali, subottimali, sconsigliati per le diverse tipologie di pazienti individuate da AIFA.

#### **1) Terapia del paziente con cirrosi in classe di CHILD-PUGH 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.**

##### Genotipo 1a, 1b naive o experienced ad IFN/RBV con cirrosi CHILD-PUGH A con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

- OMV/PTV/RTV + DBV + RBV 12-24 settimane. Regime ottimale: Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "subottimali" e "sconsigliati". La durata del trattamento è di 12 settimane nei genotipi 1b e 24 settimane negli 1a. Tale regime va considerato in pazienti in grado di tollerare la RBV.
- SOF + DCV + RBV 12 settimane e SOF + DCV 24 settimane. Regime ottimale: Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "sub-ottimali" e "sconsigliati". L'opzione di terapia a 12 settimane con RBV va considerata in pazienti in grado di tollerarla; Si può considerare anche di estendere questo schema a 24 settimane nel caso dei pazienti più difficili da trattare, in particolare se experienced.
- SOF/LDV + RBV 12 settimane e SOF/LDV 24 settimane. Regime ottimale: Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "sub-ottimali" e "sconsigliati". L'opzione di terapia a 12 settimane con RBV va considerata in pazienti in grado di tollerarla; Si può considerare anche di estendere questo schema a 24 settimane nel caso dei pazienti più difficili da trattare, in particolare se experienced.
- SOF + SMV ± RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "sub-ottimali" e "sconsigliati". Tale regime va considerato in pazienti in grado di tollerare la RBV. Alcuni dati recenti suggeriscono che l'estensione della terapia a 24 settimane possa essere utile nei pazienti che non tollerano la RBV; tale opzione tuttavia al momento non è rimborsabile.
- PEG-IFN + RBV + SMV 48 settimane (SMV 12 settimane). Regime sconsigliato: la durata della terapia e la necessità dell'impiego di PEG-IFN non rendono utile questo profilo in questa categoria di pazienti.
- PEG-IFN + RBV + SOF 12 settimane. Regime sconsigliato: Questo profilo terapeutico è gravato da oggettive limitazioni rispetto alla terapia ottimale, rispetto alla quale garantisce una probabilità di eradicazione significativamente minore. La necessità dell'impiego del PEG-IFN comporta inoltre un aggravio in termini di effetti indesiderati.
- SOF + RBV 24 settimane. Regime sconsigliato: Questo profilo terapeutico garantisce una probabilità di eradicazione significativamente minore rispetto alla terapia ottimale.

##### Genotipo 1a, 1b naive o experienced ad IFN/RBV con cirrosi CHILD-PUGH B con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

- SOF + DCV + RBV 12 settimane e SOF + DCV 24 settimane. Regime ottimale: Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti

indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti “sub-ottimali” e “sconsigliati”. L’opzione di terapia a 12 settimane con RBV va considerata in pazienti in grado di tollerarla.

- SOF/LDV + RBV 12 settimane e SOF + LDV 24 settimane. Regime ottimale: Rappresenta un’opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti “sub-ottimali” e “sconsigliati”. L’opzione di terapia a 12 settimane con RBV va considerata in pazienti in grado di tollerarla.
- OMV/PTV/RTV + DBV + RBV 12-24 settimane. Regime subottimale: Rappresenta un’opzione terapeutica subottimale in quanto non sono al momento disponibili dati di sicurezza ed efficacia nel Child-Pugh B. Tale regime va considerato nei pazienti che possono tollerare la RBV.
- SOF + SMV + RBV 12 settimane. Regime subottimale: Rappresenta un’opzione terapeutica subottimale in quanto sono pochi i dati di sicurezza ed efficacia nel Child-Pugh B. L’estensione della terapia a 24 settimane potrebbe essere utile nei pazienti che non tollerano la RBV; tale opzione tuttavia al momento non è rimborsabile.
- PEG-IFN + RBV + SMV 48 settimane (SMV 12 settimane). Regime sconsigliato: L’uso di PEG-IFN è sconsigliato in questo gruppo di pazienti per l’elevato rischio di complicanze infettive.
- PEG-IFN + RBV + SOF 12 settimane. Regime sconsigliato: L’uso di PEG-IFN è sconsigliato in questo gruppo di pazienti per l’elevato rischio di complicanze infettive.
- SOF + RBV 24 settimane. Regime sconsigliato: Questa combinazione terapeutica è gravata da oggettive limitazioni rispetto alla terapia ottimale, rispetto alla quale garantisce una probabilità di eradicazione significativamente minore.

Genotipo 2: naive o experienced ad IFN/RBV con cirrosi Child-Pugh A o B con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

- SOF + RBV 12/16 settimane. Regime ottimale: Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici. Nel paziente con cirrosi e precedente fallimento a PEG-IFN e RBV si consiglia l’estensione a 16 settimane di terapia. Il trattamento del paziente in classe B di Child-Pugh è suggerito in ogni caso sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica e in centri epatologici con comprovata esperienza nella gestione dei pazienti con malattia epatica avanzata, in quanto non è escluso che la malattia possa progredire pur in presenza dell’abbattimento della replicazione virale.

Genotipo 3: naive o experienced ad IFN/RBV con cirrosi Child-Pugh A o B con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

- SOF + DCV ± RBV 24 settimane. Regime ottimale: Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, in cui sembra possa garantire maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici. L’opzione con RBV va considerata in pazienti in grado di tollerarla. Il trattamento del paziente in classe B di Child-Pugh è suggerito in ogni caso sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica e in centri epatologici con comprovata esperienza nella gestione dei pazienti con malattia epatica avanzata, in quanto non è escluso che la malattia possa progredire pur in presenza dell’abbattimento della replicazione virale.
- PEG-IFN + RBV + SOF 12 settimane. Regime subottimale: Questa combinazione terapeutica, gravata dalla necessità di utilizzare l’IFN, può rappresentare una valida opzione terapeutica nei pazienti in Child-Pugh A e con precedente fallimento a PEG-IFN e RBV.
- SOF/LDV + RBV 24 settimane. Regime subottimale: Questa combinazione viene considerata subottimale in relazione alla scarsa numerosità dei pazienti trattati ed all’efficacia inferiore rispetto alla terapia ottimale.
- SOF + RBV 24 settimane. Regime subottimale: Questa combinazione terapeutica garantisce una probabilità di eradicazione significativamente minore rispetto alla terapia ottimale, specialmente nei pazienti con precedenti fallimenti ad altre terapie.



Genotipo 4 naive o experienced ad IFN/RBV con cirrosi Child-Pugh A con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

- OMV/PTV/RTV + RBV 24 settimane. Regime ottimale: Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "sub-ottimali" e "sconsigliati". Tale regime va considerato nei pazienti che possono tollerare la RBV.
- SOF + DCV + RBV 12 settimane e SOF + DCV 24 settimane. Regime ottimale: Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "sub-ottimali" e "sconsigliati". L'opzione di terapia a 12 settimane con RBV va considerata in pazienti in grado di tollerarla.
- SOF/LDV + RBV 12 settimane e SOF/LDV 24 settimane. Regime ottimale: Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "sub-ottimali" e "sconsigliati". L'opzione di terapia a 12 settimane con RBV va considerata in pazienti in grado di tollerarla.
- SOF + SMV + RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "sub-ottimali" e "sconsigliati". Tale regime va considerato in pazienti in grado di tollerare RBV. Alcuni dati recenti suggeriscono che l'estensione della terapia a 24 settimane possa essere utile nei pazienti che non tollerano la RBV; tale opzione tuttavia al momento non è rimborsabile.
- SOF + RBV 24 settimane. Regime subottimale: Questa combinazione terapeutica garantisce una probabilità di eradicazione significativamente minore rispetto alla terapia ottimale.
- PEG-IFN + RBV + DCV 12/24 settimane. Regime sconsigliato: Questo profilo terapeutico è da considerarsi sconsigliato per la necessità dell'utilizzo di PEG-IFN che non si associa ad un' aumentata efficacia rispetto a regimi privi di PEG-IFN e per la durata complessiva del trattamento.
- PEG-IFN + RBV + SMV 24/48 settimane (SMV 12 settimane). Regime sconsigliato: La durata della terapia e la necessità dell'impiego di PegIFN non rendono utile questo profilo in questa categoria di pazienti.
- PEG-IFN + RBV + SOF 12 settimane. Regime sconsigliato: Questo profilo terapeutico mostra un buon profilo di efficacia, ma è da considerarsi sconsigliato nel paziente cirrotico in classe A di Child-Pugh per la necessità di somministrare PEG-IFN.

Genotipo 4 naive o experienced ad IFN/RBV con cirrosi Child-Pugh B con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

- SOF + DCV + RBV 12 settimane e SOF + DCV 24 settimane. Regime ottimale: Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "sub-ottimali" e "sconsigliati". L'opzione di terapia a 12 settimane con RBV va considerata in pazienti in grado di tollerarla.
- SOF/LDV + RBV 12 settimane e SOF/LDV 24 settimane. Regime ottimale: Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "sub-ottimali" e "sconsigliati". L'opzione di terapia a 12 settimane con RBV va considerata in pazienti in grado di tollerarla.
- OMV/PTV/RTV + RBV 24 settimane. Regime subottimale: Rappresenta un'opzione terapeutica subottimale in quanto non sono al momento disponibili dati di sicurezza ed efficacia nel Child-Pugh B. Tale regime va considerato nei pazienti che possono tollerare la RBV.
- SOF + SMV + RBV 12 settimane. Regime subottimale: Rappresenta un'opzione terapeutica subottimale in quanto sono pochi i dati di sicurezza ed efficacia nel Child-Pugh B. L'estensione della terapia a 24 settimane potrebbe essere utile nei pazienti che non tollerano la RBV; tale opzione tuttavia al momento non è rimborsabile.
- PEG-IFN + RBV + DCV 12/24 settimane. Regime sconsigliato: L'uso di PEG-IFN è sconsigliato in questo gruppo di pazienti per l'elevato rischio di complicanze.



- PEG-IFN + RBV + SMV 48 settimane (SMV 12 settimane). Regime sconsigliato: L'uso di PEG-IFN è sconsigliato in questo gruppo di pazienti per l'elevato rischio di complicanze.
- PEG-IFN + RBV + SOF 12 settimane. Regime sconsigliato: L'uso di PEG-IFN è sconsigliato in questo gruppo di pazienti per l'elevato rischio di complicanze.
- SOF + RBV 24 settimane. Regime sconsigliato: Questa combinazione terapeutica garantisce una probabilità di eradicazione significativamente minore rispetto alla terapia ottimale.

## **2) Terapia del paziente con recidiva di epatite dopo trapianto di fegato con fibrosi METAVIR $\geq 2$ (o S3 ISHAK) o con variante fibrosante colestatica**

### Genotipo 1a, 1b naive o experienced ad IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

- SOF + DCV  $\pm$  RBV 12-24 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e con assenza di significative interazioni farmacologiche con i farmaci immunosoppressori. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV. Uno schema di SOF + DCV + RBV per 24 settimane è suggerito per il trattamento delle forme di epatite ricorrente ad impronta colestatica.
- SOF/LDV + RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. L'aggiunta della RBV è consigliata in per tutte le tipologie dei pazienti. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con malattia avanzata (classe C di CPT) e nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV. Vi sono potenziali interazioni farmacologiche con i principali immunosoppressori per i quali è consigliato un monitoraggio attento dei livelli plasmatici.
- SOF + SMV  $\pm$  RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. L'aggiunta della RBV, non mandatoria per il genotipo 1b, può essere suggerita nei pazienti con malattia avanzata. Il SMV possiede importanti interazioni farmacologiche con la ciclosporina per cui è indispensabile la sua sostituzione con tacrolimus. In aggiunta, il SMV è controindicato nella malattia epatica in classe C di Child-Pugh.
- OMV/PTV/RTV + DBV + RBV 24 settimane. Regime subottimale: Questo schema terapeutico è attualmente l'unico ad essere rimborsato per il trattamento delle forme di epatite ricorrente con fibrosi F0-F1 nel genotipo 1. Presenta importanti, ancorchè prevedibili, interazioni con i farmaci immunosoppressori, e per questo risulta meno competitivo rispetto ad altre strategie di pari efficacia e di più breve durata. E' consigliabile ridurre il dosaggio del tacrolimus a 0.5 mg alla settimana o a 0.2 mg ogni 3 giorni e la ciclosporina ad un quinto del dosaggio previsto, mentre è controindicato l'uso degli inibitori m-TOR.
- SOF + RBV 24 settimane. Regime sconsigliato: Questo schema terapeutico, alla luce delle attuali alternative di più breve durata e di maggiore efficacia, non rappresenta più una terapia di scelta.

### Genotipo 2: naive o experienced ad IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

- SOF + RBV 12-16 settimane. Regime ottimale: Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici. La durata di 16 settimane è consigliata per i pazienti con fibrosi  $\geq F3$  o con ricorrenza di epatite di tipo fibrosante colestatica.

### Genotipo 3: naive o experienced ad IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

- SOF + DCV + RBV 12-24 settimane. Regime ottimale: Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti e con assenza di significative interazioni con i principali farmaci immunosoppressori. Può essere utilizzata anche nelle fasi avanzate di malattia epatica (classi B e C di CPT). Nei pazienti con F4 o con precedente fallimento ad altre terapie è consigliato prolungare il trattamento a 24 settimane.
- SOF + RBV 24 settimane. Regime subottimale: Rappresenta una terapia ben tollerata ma non modificabile in termini di durata rispetto alla terapia ottimale.

Genotipo 4 naive o experienced ad IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

- SOF + DCV + RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e con assenza di significative interazioni farmacologiche con i farmaci immunosoppressori. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.
- SOF/LDV + RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia estremamente efficace e ben tollerata. L'aggiunta della RBV è mandatoria in per tutte le tipologie dei pazienti. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con malattia avanzata (classe C di CPT) e nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV. Vi sono potenziali interazioni farmacologiche con i principali immunosoppressori per i quali è consigliato un monitoraggio attento dei livelli plasmatici.
- SOF + SMV + RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. Il SMV possiede importanti interazioni farmacologiche con la ciclosporina per cui è indispensabile la sua sostituzione con tacrolimus. In aggiunta, il SMV è controindicato nella malattia epatica in classe C di Child-Pugh.
- OMV/PTV/RTV + RBV 24 settimane. Regime subottimale: Questo schema terapeutico presenta importanti, ancorchè prevedibili, interazioni con i farmaci immunosoppressori, e per questo risulta meno competitivo rispetto ad altre strategie di pari efficacia e di più breve durata. E' consigliabile ridurre il dosaggio del tacrolimus a 0.5 mg alla settimana o a 0.2 mg ogni 3 giorni e la ciclosporina ad un quinto del dosaggio previsto, mentre è controindicato l'uso degli inibitori m-TOR. Il PTV è controindicato nella malattia epatica in classe C di Child-Pugh.
- SOF + RBV 24 settimane. Regime sconsigliato: Questo schema terapeutico, alla luce delle attuali alternative di maggiore efficacia, non rappresenta più una terapia di prima scelta.

**3) Terapia del paziente con epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV-correlate (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B)**Genotipo 1a, 1b naive o experienced ad IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

- OMV/PTV/RTV + DBV ± RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia efficace in questa categoria di pazienti. In soggetti con infezione sostenuta dal genotipo 1b non vi è l'indicazione all'utilizzo della RBV, mentre nei soggetti con infezione da genotipo 1a si consiglia l'associazione con la RBV.
- SOF + DCV ± RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. L'aggiunta di RBV può essere necessaria in pazienti che hanno fallito una precedente terapia con PEG-IFN e RBV.
- SOF/LDV ± RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. L'aggiunta della RBV può essere utile nel paziente con precedente fallimento terapeutico a PEG-IFN e RBV. In caso di eventi avversi o condizioni cliniche che determinino la sospensione precoce del trattamento, si consideri che una durata della terapia di 8 settimane potrebbe essere sufficiente nel paziente che presenti una carica virale al basale.
- SOF + SMV ± RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. L'aggiunta della RBV è suggerita nei pazienti con precedente fallimento a terapia con PEG-IFN e RBV.
- PEG-IFN + RBV + SMV 48 settimane (SMV 12 settimane). Regime sconsigliato: La durata della terapia e la necessità dell'impiego di PEG-IFN non rendono utile questo schema terapeutico in questa categoria di pazienti.
- PEG-IFN + RBV + SOF 12 settimane. Regime sconsigliato: Questo profilo terapeutico è gravato dalla necessità dell'impiego del PEG-IFN che comporta un aggravio in termini di effetti indesiderati.
- SOF + RBV 24 settimane. Regime sconsigliato: Questo profilo terapeutico garantisce una probabilità di eradicazione significativamente minore rispetto alle altre terapie ottimali.

Genotipo 2: naive o experienced ad IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

- SOF + RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici.

Genotipo 3: naive o experienced ad IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

- SOF + DCV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata, in particolare nei pazienti con precedenti fallimenti terapeutici a PEG-IFN e RBV, per i quali questa combinazione è al momento rimborsata in Italia. Sono in corso studi per definire la necessità di associare la RBV.
- SOF + RBV 24 settimane. Regime ottimale: Questo profilo garantisce una elevata probabilità di eradicazione in particolar modo nel paziente naive.
- SOF/LDV + RBV 12 settimane. Regime subottimale: La scarsa efficacia di LDV sul genotipo 3 in studi in vitro e la scarsa numerosità dei pazienti trattati con tale regime terapeutico non consigliano al momento l'utilizzo di questa schedula terapeutica.
- PEG-IFN + RBV + SOF 12 settimane. Regime subottimale: Questo profilo terapeutico mostra un profilo di efficacia sovrapponibile a quello di SOF + RBV 24 settimane, pur non essendo disponibili studi di confronto diretto. Questo profilo terapeutico è tuttavia gravato dalla necessità dell'impiego del PEG-IFN che comporta un aggravio in termini di effetti indesiderati

Genotipo 4 naive o experienced ad IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

- OMV/PTV/RTV + RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti, e richiede l'utilizzo della RBV
- SOF + DCV ± RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. Si consiglia l'estensione a 24 settimane di terapia nei pazienti che hanno fallito un trattamento con PEG-IFN e RBV. Sono in corso studi per definire la necessità di RBV.
- SOF/LDV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti.
- SOF + SMV ± RBV 12 settimane. Regime ottimale: Questo profilo terapeutico garantisce una probabilità di eradicazione simile rispetto alle altre terapie IFN-free. L'aggiunta della RBV è suggerita nei pazienti che hanno fallito un trattamento con PEG-IFN e RBV.
- SOF + RBV 24 settimane. Regime subottimale: Questo profilo terapeutico mostra un profilo di efficacia inferiore rispetto agli altri schemi IFN-free, pur non essendo disponibili studi di confronto diretto.
- PEG-IFN + RBV + DCV 12/24 settimane. Regime sconsigliato: Questo profilo terapeutico è da considerarsi sconsigliato per la necessità dell'utilizzo di PEG-IFN che non si associa ad un aumentata efficacia rispetto a regimi privi di PEG-IFN, e per la durata complessiva del trattamento.
- PEG-IFN + RBV + SMV 24/48 settimane (SMV 12 settimane). Regime sconsigliato: Questo profilo terapeutico mostra un buon profilo di efficacia, ma è da considerarsi sconsigliato per la necessità dell'utilizzo di PEG-IFN che non si associa ad un aumentata efficacia rispetto a regimi privi di PEG-IFN, e per la durata complessiva del trattamento.
- PEG-IFN + RBV + SOF 12 settimane. Regime sconsigliato: Questo profilo terapeutico mostra un buon profilo di efficacia, ma è da considerarsi sconsigliato per la necessità dell'utilizzo di PEG-IFN che non si associa ad un aumentata efficacia rispetto a regimi privi di PEG-IFN.

**4) Terapia del paziente con epatite cronica con fibrosi METAVIR F3 (o corrispondente ISHAK)**Genotipo 1a, 1b naive o experienced ad IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

- OMV/PTV/RTV + DBV ± RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia efficace in questa categoria di pazienti. In soggetti con infezione sostenuta dal genotipo 1b non vi è l'indicazione all'utilizzo della RBV, mentre nei soggetti con infezione da genotipo 1a si consiglia l'associazione con la RBV.
- SOF + DCV ± RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. L'aggiunta di RBV può essere necessario in pazienti che hanno fallito una precedente terapia con PEG-IFN e RBV.

- SOF/LDV ± RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. L'aggiunta della RBV può essere utile nel paziente con precedente fallimento terapeutico a PEG-IFN e RBV. In caso di eventi avversi o condizioni cliniche che determinino la sospensione precoce del trattamento, si consideri che una durata della terapia di 8 settimane potrebbe essere sufficiente nel paziente che presenti una carica virale al basale.
- SOF + SMV ± RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. L'aggiunta della RBV è suggerita nei pazienti con precedente fallimento a terapia con PEG-IFN e RBV.
- PEG-IFN + RBV + SMV 48 settimane (SMV 12 settimane). Regime sconsigliato: La durata della terapia e la necessità dell'impiego di PEG-IFN non rendono utile questo schema terapeutico in questa categoria di pazienti.
- PEG-IFN + RBV + SOF 12 settimane. Regime sconsigliato: Questo profilo terapeutico è gravato dalla necessità dell'impiego del PEG-IFN che comporta un aggravio in termini di effetti indesiderati.
- SOF + RBV 24 settimane. Regime sconsigliato: Questo profilo terapeutico garantisce una probabilità di eradicazione significativamente minore rispetto alle altre terapie ottimali.

#### Genotipo 2: naive o experienced ad IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

- SOF + RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici.

#### Genotipo 3: naive o experienced ad IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

- SOF + DCV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata, in particolare nei pazienti con precedenti fallimenti terapeutici a PEG-IFN e RBV, per i quali questa combinazione è al momento rimborsata in Italia. Sono in corso studi per definire la necessità di associare la RBV.
- SOF + RBV 24 settimane. Regime ottimale: Questo profilo garantisce una elevata probabilità di eradicazione in particolar modo nel paziente naive.
- SOF/LDV + RBV 12 settimane. Regime subottimale: La scarsa efficacia di LDV sul genotipo 3 in studi in vitro e la scarsa numerosità dei pazienti trattati con tale regime terapeutico non consigliano al momento l'utilizzo di questa schedula terapeutica.
- PEG-IFN + RBV + SOF 12 settimane. Regime subottimale: Questo profilo terapeutico mostra un profilo di efficacia sovrapponibile a quello di SOF + RBV 24 settimane, pur non essendo disponibili studi di confronto diretto. Questo profilo terapeutico è tuttavia gravato dalla necessità dell'impiego del PEG-IFN che comporta un aggravio in termini di effetti indesiderati.

#### Genotipo 4 naive o experienced ad IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

- OMV/PTV/RTV + RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti, e richiede l'utilizzo della RBV.
- SOF + DCV ± RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. Si consiglia l'estensione a 24 settimane di terapia nei pazienti che hanno fallito un trattamento con PEG-IFN e RBV. Sono in corso studi per definire la necessità di RBV.
- SOF/LDV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti.

- SOF + SMV ± RBV 12 settimane. Regime ottimale: Questo profilo terapeutico garantisce una probabilità di eradicazione simile rispetto alle altre terapie IFN-free. L'aggiunta della RBV è suggerita nei pazienti che hanno fallito un trattamento con PEG-IFN e RBV.
- SOF + RBV 24 settimane. Regime subottimale: Questo profilo terapeutico mostra un profilo di efficacia inferiore rispetto agli altri schemi IFN-free, pur non essendo disponibili studi di confronto diretto.
- PEG-IFN + RBV + DCV 12/24 settimane. Regime sconsigliato: Questo profilo terapeutico è da considerarsi sconsigliato per la necessità dell'utilizzo di PEG-IFN che non si associa ad un aumentata efficacia rispetto a regimi privi di PEG-IFN, e per la durata complessiva del trattamento.
- PEG-IFN + RBV + SMV 24/48 settimane (SMV 12 settimane). Regime sconsigliato: Questo profilo terapeutico mostra un buon profilo di efficacia, ma è da considerarsi sconsigliato per la necessità dell'utilizzo di PEG-IFN che non si associa ad un aumentata efficacia rispetto a regimi privi di PEG-IFN, e per la durata complessiva del trattamento.
- PEG-IFN + RBV + SOF 12 settimane. Regime sconsigliato: Questo profilo terapeutico mostra un buon profilo di efficacia, ma è da considerarsi sconsigliato per la necessità dell'utilizzo di PEG-IFN che non si associa ad un aumentata efficacia rispetto a regimi privi di PEG-IFN.

#### **5) Terapia del paziente in lista per trapianto epatico con cirrosi MELD <25 e/o con HCC all'interno dei criteri di Milano con la possibilità di attesa in lista di almeno 2 mesi**

##### Genotipo 1a, 1b naive o experienced ad IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

- SOF + DCV + RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. Può essere utilizzata anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.
- SOF/LDV + RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. Può essere utilizzata anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.
- SOF + SMV ± RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. L'aggiunta della RBV, non mandatoria per il genotipo 1b, è suggerita nei pazienti con precedenti fallimenti ad altre terapie. Questa associazione è da considerare con cautela in quanto sono pochi i dati di sicurezza, nella cirrosi classe B di Child.
- OMV/PTV/RTV + DBV + RBV 12-24 settimane. Regime subottimale: Rappresenta una terapia ottimale nei pazienti con cirrosi epatica in classe A di Child-Pugh sostenuta dal genotipo 1b, nei quali è possibile utilizzare lo schema di durata a 12 settimane. Nei pazienti con genotipo 1a è indicato prolungare il trattamento a 24 settimane. In questa ultima categoria di pazienti l'incremento della durata del trattamento rende questo schema terapeutico meno competitivo rispetto ad altri di durata più breve e di efficacia sovrapponibile. Non vi sono dati per suggerire attualmente questo schema di terapia nei pazienti con malattia epatica sostenuta dal genotipo 1 di HCV in classe B di CPT.
- SOF + RBV fino al momento del trapianto o per un massimo di 48 settimane. Regime sconsigliato: Rappresenta una terapia proponibile nei pazienti con cirrosi epatica in classe A di CPT e nei pazienti con malattia epatica scompensata in classe B o C di CPT o con MELD <25. La sua lunga durata la rende attualmente non competitiva con altri regimi terapeutici di durata più breve ed efficacia maggiore.

##### Genotipo 2: naive o experienced ad IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

- SOF + RBV 12-16 settimane. Regime ottimale: Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici.



Genotipo 3: naive o experienced ad IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

- SOF + DCV + RBV 12 settimane. Regime ottimale: Questo schema terapeutico può rivelarsi molto utile nel paziente in lista per trapianto, in quanto permette di garantire una probabilità di risposta non significativamente diversa rispetto allo schema a 24 settimane. Può essere utilizzato nei pazienti con cirrosi epatica in classe B di CPT e nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.
- SOF + RBV 24 settimane. Regime subottimale: Rappresenta una terapia efficace in questi pazienti ma attualmente meno competitiva rispetto ad altri schemi di più breve durata.

Genotipo 4 naive o experienced ad IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

- SOF + DCV + RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. Può essere utilizzata anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.
- SOF/LDV + RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. Può essere utilizzata anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.
- SOF + SMV ± RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. L'aggiunta della RBV, non mandatoria, è suggerita nei pazienti con precedenti fallimenti ad altre terapie. Questa associazione è da considerare con cautela in quanto sono pochi i dati di sicurezza, nella cirrosi classe B di Child-Pugh.
- OMV/PTV/RTV + RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia ottimale per i pazienti con malattia epatica in classe A di CPT. Non vi sono dati ad oggi che supportino il suo impiego nei pazienti con malattia epatica in classe B di Child-Pugh.
- SOF + RBV fino al momento del trapianto o per un massimo di 48 settimane. Regime sconsigliato: Rappresenta una terapia proponibile nei pazienti con cirrosi epatica in classe A di CPT e nei pazienti con malattia epatica scompensata in classe B o C di CPT o con MELD <25. La sua lunga durata la rende attualmente non competitiva con altri regimi terapeutici di durata più breve ed efficacia maggiore.

**6) Terapia dei pazienti con epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo con fibrosi METAVIR  $\geq 2$  (o corrispondente ISHAK)**Genotipo 1a, 1b naive o experienced ad IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

- SOF + DCV ± RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e con assenza di significative interazioni farmacologiche con i farmaci immunosoppressori. Nei pazienti con cirrosi è consigliato aggiungere RBV. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.
- SOF/LDV ± RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. Nei pazienti con cirrosi è consigliato aggiungere RBV. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV. Vi sono potenziali interazioni farmacologiche con i principali immunosoppressori per i quali è consigliato un monitoraggio attento dei livelli plasmatici.
- SOF + SMV ± RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. L'aggiunta della RBV, non mandatoria nel genotipo 1b, può essere suggerita nei pazienti con precedenti fallimenti ad altre terapie e/o con malattia avanzata. Il SMV possiede importanti interazioni farmacologiche con la ciclosporina per cui è consigliabile la sua sostituzione con tacrolimus. Questa associazione è da considerare con cautela in quanto sono pochi i dati di sicurezza nella cirrosi classe B di Child-Pugh.
- OMV/PTV/RTV + DBV + RBV 12/24 settimane. Regime subottimale: Rappresenta una terapia ottimale nei pazienti con infezione sostenuta dal genotipo 1b mentre la necessità della sua più lunga durata (24 settimane) nel genotipo 1a la rende meno competitiva rispetto ad altre strategie terapeutiche. Questo schema terapeutico è associato ad importanti, ancorché prevedibili, interazioni con i farmaci immunosoppressori. E' consigliabile ridurre il dosaggio del tacrolimus a 0.5 mg alla

settimana o a 0.2 mg ogni 3 giorni e la ciclosporina ad un quinto del dosaggio previsto mentre è controindicato l'uso degli inibitori m-TOR. Sia il DSV che il PTV sono controindicati nella malattia epatica in classe C di Child-Pugh.

- SOF + RBV 24 settimane. Regime sconsigliato: Questo schema terapeutico, alla luce delle attuali alternative di più breve durata e di maggiore efficacia, non rappresenta più una terapia di prima scelta.

#### Genotipo 2: naive o experienced ad IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

- SOF + RBV 12-16 settimane. Regime ottimale: Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici. La durata di 16 settimane è consigliata nei pazienti con cirrosi.

#### Genotipo 3: naive o experienced ad IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

- SOF + DCV ± RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta lo schema terapeutico di scelta in quanto di durata più breve. Può essere utilizzato nei pazienti con cirrosi epatica in classe B di Child-Pugh e nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.
- SOF + RBV 24 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia ben tollerata ma con durata più lunga rispetto alla terapia ottimale. Rappresenta la terapia di scelta in assenza della disponibilità di DCV.

#### Genotipo 4 naive o experienced ad IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

- SOF + DCV + RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e con assenza di significative interazioni farmacologiche con i farmaci immunosoppressori. L'aggiunta della RBV è mandatoria per tutte le tipologie dei pazienti. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.
- SOF/LDV + RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. L'aggiunta della RBV è mandatoria in tutte le tipologie dei pazienti. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con malattia epatica avanzata (classe C di CPT) e nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV. Vi sono potenziali interazioni farmacologiche con i principali immunosoppressori per i quali è consigliato un monitoraggio attento dei livelli plasmatici.
- SOF + SMV ± RBV 12 settimane. Regime ottimale: Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questi pazienti. L'aggiunta della RBV, non mandatoria, può essere suggerita nei pazienti con precedenti fallimenti ad altre terapie e/o con malattia avanzata. Il SMV possiede importanti interazioni farmacologiche con la ciclosporina per cui è consigliabile la sua sostituzione con tacrolimus. In aggiunta, il SMV è controindicato nella malattia epatica in classe C di Child-Pugh.
- OMV/PTV/RTV + RBV 12 settimane. Regime subottimale: Rappresenta una terapia efficace, tuttavia questo schema terapeutico è associato ad importanti, ancorchè prevedibili, interazioni con i farmaci immunosoppressori, e per questo risulta meno competitivo rispetto ad altre strategie di pari efficacia e di più breve durata. E' consigliabile ridurre il dosaggio del tacrolimus a 0.5 mg alla settimana o a 0.2 mg ogni 3 giorni e la ciclosporina ad un quinto del dosaggio previsto mentre è controindicato l'uso degli inibitori m-TOR. Il PTV è controindicato nella malattia epatica in classe C di Child-Pugh.
- SOF + RBV 24 settimane. Regime sconsigliato: Questo schema terapeutico, alla luce delle attuali alternative di più breve durata e di maggiore efficacia, non rappresenta più una terapia di prima scelta.

### **7) Terapia del paziente con epatite cronica con fibrosi Metavir F0-F2 (o corrispondente Ishak)**

#### Genotipo 1b naive o relapser a PEG-IFN e RBV

- PEG-IFN + RBV + SMV 24 settimane (SMV 12 settimane). Regime ottimale: In questi pazienti rappresenta una terapia caratterizzata da un buon profilo di efficacia. Questo profilo terapeutico è



tuttavia gravato dalla necessità dell'impiego del PEG-IFN che comporta un aggravio in termini di effetti indesiderati. In attesa della disponibilità di regimi interferon-free può rappresentare una opzione da considerare nei pazienti eleggibili al PEG-IFN e che hanno la necessità clinica o la volontà di effettuare un trattamento.

#### Genotipo 1b non responder a PEG-IFN e RBV

- PEG-IFN + RBV + SMV 48 settimane (SMV 12 settimane). Regime sconsigliato: La durata protratta della terapia, la non elevata efficacia specie nei null responder e la necessità dell'impiego di PEG-IFN non rendono utile questo profilo in questa categoria di pazienti.

#### Genotipo 1a naive o relapser a PEG-IFN e RBV

- PEG-IFN + RBV + SMV 24 settimane (SMV 12 settimane). Regime ottimale: Il profilo di efficacia è buono nei pazienti in cui sia stata dimostrata l'assenza della mutazione Q80K della proteasi di HCV. Il profilo di efficacia è invece mediocre nei pazienti in cui HCV presenti la mutazione Q80K. Questo profilo terapeutico è gravato dalla necessità dell'impiego del PEG-IFN che comporta un aggravio in termini di effetti indesiderati. In attesa della disponibilità di regimi interferon-free, previa valutazione della mutazione Q80K di HCV, può rappresentare una opzione da considerare nei pazienti eleggibili al PegIFN e che hanno la necessità clinica o la volontà di effettuare un trattamento.

#### Genotipo 1a non responder a PEG-IFN e RBV

- PEG-IFN + RBV + SMV 48 settimane (SMV 12 settimane). Regime sconsigliato: La durata protratta della terapia, la non elevata efficacia specie nei pazienti con mutazione Q80K della proteasi di HCV e/o null responder a PEG-IFN + RBV e la necessità dell'impiego di PEG-IFN non rendono utile questo profilo in questa categoria di pazienti.

#### Genotipo 4 naive o relapser a PEG-IFN e RBV

- PEG-IFN + RBV + SMV 24 settimane (SMV 12 settimane). Regime ottimale: In questi pazienti rappresenta una terapia caratterizzata da un buon profilo di efficacia, per quanto i dati disponibili siano ancora limitati. Questo profilo terapeutico è tuttavia gravato dalla necessità dell'impiego del PegIFN che comporta un aggravio in termini di effetti indesiderati. In attesa della disponibilità di regimi interferon-free può rappresentare una opzione da considerare nei pazienti eleggibili al PegIFN e che hanno la necessità clinica o la volontà di effettuare un trattamento.

#### Genotipo 4 non responder a PEG-IFN e RBV

- PEG-IFN + RBV + SMV 48 settimane (SMV 12 settimane). Regime sconsigliato: La durata protratta della terapia, la non elevata efficacia specie nei null responder e la necessità dell'impiego di PegIFN non rendono utile questo profilo in questa categoria di pazienti.

### **Ritratamento dei pazienti che non hanno risposto a terapia con DAA di I e II generazione**

#### Ritratamento dei pazienti che non hanno risposto a DAA di I generazione

Regimi di trattamento senza IFN sono stati studiati in pazienti infettati con HCV di genotipo 1 che non hanno raggiunto una risposta virologica sostenuta dopo trattamento con la triplice combinazione di PegIFN, RBV e BOC o TVR. L'esperienza di ritratamento di tali pazienti con la combinazione di SOF + SMV, con o senza RBV, per 12 settimane è limitata ad esperienze su piccoli numeri di pazienti come quelli valutati nello studio TARGET (Jensen et al. Hepatology 2014;60:219A). Altre esperienze con LDV/SOF o SOF + DCV hanno ottenuto buoni risultati nel trattamento di questi pazienti (Sulkowski et al. N Engl J Med 2014;370:211–221; Afdhal et al., N Engl J Med 2014;370:1483–1493).

Pertanto il ritratamento dei pazienti con genotipo 1 che hanno fallito una triplice terapia con Peg-IFN, RBV ed inibitori delle proteasi di I generazione devono essere trattati con le combinazioni di LDV/SOF o SOF + DCV con RBV per 12 settimane o per 24 settimane senza RBV.

Ritattamento dei pazienti che non hanno risposto a DAA di II generazione

Le raccomandazioni per il ritattamento dopo il fallimento di farmaci di seconda generazione sono basate su evidenze indirette di efficacia ed in ogni caso seguendo un concetto virologico di base che è quello di ritattare i pazienti con una combinazione di farmaci che non abbia cross-resistenza con i farmaci usati in precedenza ed utilizzare almeno un farmaco di un'altra classe (Mandell et al., Principles and Practice of Infectious Diseases Saunders (W.B.) Co Ltd 2014). Si consiglia, in questi casi, di preferire lo schema riservato ai pazienti più difficili da guarire, ossia i pazienti con cirrosi, per ciò che riguarda la durata di trattamento e la necessità di utilizzare la RBV.