



Regione del Veneto  
Area Sanità e Sociale

**Linee di indirizzo regionali per l'impiego  
dei nuovi farmaci antivirali ad azione diretta  
nella terapia dell'epatite C cronica -  
aggiornamento a febbraio 2016**

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

Data di redazione del documento: febbraio 2016

**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  
ANDRETTA Margherita Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto  
SCROCCARO Giovanna Dirigente Settore Farmaceutico–Protesica–Dispositivi Medici - Regione Veneto

**Settore Farmaceutico–Protesica–Dispositivi Medici**

RONI Chiara Farmacista

Il presente documento è stato redatto dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, 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.



## Schemi terapeutici e prezzi dei DAA

---

Gli schemi terapeutici riportati in **Tabella 1** rappresentano le opzioni terapeutiche ottimali secondo AISF per l'utilizzo dei nuovi DAA nelle categorie non "trapiantologiche" (Criteri 1 – 3 – 4 per DAA e Criterio 7 per SMV) per le quali è prevista la relativa rimborsabilità e distinguendo per genotipo.

Per ogni opzione terapeutica è riportato il costo di una terapia completa (iva inclusa) calcolato sulla base dei prezzi comunicati ufficialmente dalle aziende farmaceutiche. La Regione Veneto provvederà a monitorare gli sconti e quando necessario ad aggiornare la Tabella 1.

Per ciascuna categoria AIFA vengono recepite le opzioni terapeutiche ottimali secondo AISF [1] distinguendo per genotipo.

Il Gruppo di lavoro ha riportato per ciascuna categoria e per ciascun genotipo i costi delle singole terapie aggiornati a febbraio 2016, individuando i regimi terapeutici con rapporto costo-opportunità favorevole e quelli con rapporto costo-opportunità sfavorevole.

**A parità di condizioni cliniche del paziente e di efficacia e sicurezza, dovrà essere scelto lo schema terapeutico che presenta un rapporto costo-opportunità favorevole.**

La priorità per le categorie AIFA "trapiantologiche" (Criteri 2 – 5 – 6 per DAA) è alta. La decisione di iniziare il trattamento in rapporto alla distanza pre o post trapianto va individualizzata, tenendo conto delle condizioni cliniche dello specifico paziente.

Sia per le Categorie AIFA non "trapiantologiche" che per quelle "trapiantologiche" 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 extraepatiche clinicamente significative) e di iniziare il trattamento anche nei pazienti con minore gravità clinica (F3) ma che rientrano nei criteri di scelta stabiliti da AIFA e hanno malattia in rapida progressione. 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.

### Prezzi dei DAA

#### 1) SOFOSBUVIR/LEDIPASVIR (HARVONI®) E SOFOSBUVIR (SOVALDI®)

La ditta Gilead, attraverso una nota indirizzata alle farmacie ospedaliere [2] aveva comunicato per la terapia con Harvoni® un costo finale di 29.800 € (iva inclusa) per 8 settimane e di 44.800 € (iva inclusa) per 12 settimane. Il costo di 24 settimane di trattamento è pari a quello di 12 settimane attraverso meccanismo di pay-back.

Per Sovaldi® invece il costo comunicato dalla ditta [3] è di 40.700 € (iva inclusa), indipendentemente dalla durata del trattamento (12, 24, 48 settimane o fino a trapianto di fegato).

Per entrambi i medicinali, il meccanismo di pay-back avviene attraverso richiesta di nota di credito solo per terapie di durata superiore alle 12 settimane, è 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.

Alla data di stesura del presente documento, sono stati superati, a livello nazionale, il primo e secondo scaglione di sconto della negoziazione prezzo/volume per i medicinali Sovaldi® e Harvoni® e sono state pubblicate in Gazzetta Ufficiale le determinazioni di ripartizione regionale del pay-back a carico della Gilead [4,5]. Con il superamento del primo scaglione di sconto la ditta Gilead ha restituito alla Regione Veneto 1.449.266 € mediante accredito bancario. Con il superamento del secondo scaglione di sconto la ditta Gilead ha restituito direttamente alle aziende sanitarie e attraverso emissione di nota di credito la cifra di 8.732.172 € + iva 10%. Non essendo noto il prezzo finale di cessione, viene riportata una stima del costo, calcolato considerando il numero totale di pazienti arruolati nel periodo corrispondente al secondo scaglione, le confezioni erogate, la spesa sostenuta e i rimborsi tramite pay-back.

### 2) REGIME 3D (VIEKIRAX® + EXVIERA®) e OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR (VIEKIRAX®)

La ditta Abbvie, attraverso una nota indirizzata alla Regione Veneto [6] aveva comunicato che il prezzo di cessione della terapia completa con Viekirax® + Exviera® (trattamento per il genotipo 1) è pari a 29.700 € iva inclusa per paziente indipendentemente dalla durata del trattamento, mentre il prezzo di cessione della terapia completa con Viekirax® (trattamento per il genotipo 4) è di 27.300 € iva inclusa per paziente indipendentemente dalla durata del trattamento.

La rimborsabilità dei farmaci Viekirax® ed Exviera® è vincolata ai criteri di eleggibilità previsti nella scheda del Registro di monitoraggio AIFA. Per le terapie con durata superiore alle 12 settimane viene 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 è dipendente dal registro AIFA e soggetta ai criteri di eleggibilità previsti dalla scheda di Registro stesso.

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.

Nel corso del mese di ottobre Abbvie ha concordato con AIFA la modalità di restituzione alle aziende sanitarie delle quote legate all'accordo prezzo/volume sul primo scaglione per il periodo giugno-agosto e per i mesi successivi attraverso note di credito sul numero di confezioni acquistate. Per Viekirax® ed Exviera® la Abbvie applica lo sconto negoziato con AIFA per lo scaglione in essere direttamente in fattura di acquisto [7]. Considerato lo sconto pari al 14,82% per il primo scaglione, il costo del trattamento iva inclusa risulta di 25.300 € per il regime 3D e di 23.300 € per Viekirax®.

La ditta Abbvie, attraverso una nota indirizzata alla Regione Veneto [8] ha comunicato che dal 29 febbraio 2016 ogni 5 confezioni acquistate di Viekirax® e/o Exviera® sarà fornita una ulteriore confezione di Viekirax® e/o Exviera® in sconto merce (sconto del 100% sul prezzo di cessione). Tale offerta sarà valida sino al completamento del primo scaglione dell'accordo negoziale con AIFA, ovvero al raggiungimento di n.10.000 pazienti in trattamento nel territorio Italiano con Viekirax®/Exviera® e/o solo con Viekirax®. Si precisa che tale offerta è aggiuntiva rispetto alle condizioni previste nell'accordo negoziale con AIFA, inclusi gli sconti prezzo/volume. Per le Strutture che invieranno ad AbbVie ordini inferiori alle 5 unità, AbbVie riconoscerà lo sconto merce di una confezione di Viekirax® e/o Exviera® nel momento in cui la Struttura Sanitaria formalizzerà l'acquisto della quinta confezione.

### 3) SIMEPREVIR (OLYSIO®)

La ditta Janssen-Cilag, attraverso una nota [9] aveva comunicato un costo di 19.800 € iva inclusa a terapia, senza alcun meccanismo di pay-back, cui è seguita una prima rinegoziazione del prezzo [10].

A seguito della recente ulteriore rinegoziazione del prezzo di Olysio® con GU del 17 novembre 2015 n. 268 [10], l'attuale costo di 12 settimane di trattamento, è pari a 11.000 € iva inclusa.

4) DACLATASVIR (DAKLINZA®)

La ditta Bristol-Myers Squibb, attraverso delle note indirizzate alle strutture ospedaliere [12-13] ha comunicato che la terapia con Daklinza® ha un costo finale di 18.700 € iva inclusa: 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 è dipendente dal registro AIFA.

**Tabella 1. Schemi di trattamento nei pazienti rientranti nelle Categorie AIFA**

Tipologia di paziente (Urgenza al trattamento)		Regime di trattamento	Costo <u>stimato</u> della terapia con DAA*
Cirrosi CHILD A (alta)	Genotipo 1	<b>SOF/LDV + RBV per 12 settimane</b> nei pazienti in grado di tollerare ribavirina. 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 inibitore delle proteasi (PI) di prima o seconda generazione.	€ < 24.600,00 Rapporto costo-opportunità favorevole
		<b>Regime 3D + RBV per 12 settimane nei genotipi 1b e per 24 settimane nei genotipi 1a</b> : opzione terapeutica da considerare soprattutto in pazienti in classe A5 di CPT. Va considerato nei pazienti in grado di tollerare ribavirina e che non presentano interazioni farmacologiche rilevanti con farmaci indispensabili per comorbidità. Non raccomandato in caso di precedente fallimento a PI di prima o seconda generazione.	€ 25.300,00  + offerta: fornitura gratuita di una confezione (sconto merce) ogni 5 acquistate  Rapporto costo-opportunità favorevole
		<b>SOF + SMV + RBV per 12 settimane</b> nei pazienti in grado di tollerare ribavirina altrimenti <b>SOF + SMV per 24 settimane</b> . Non raccomandato in caso di precedente fallimento a PI di prima o seconda generazione.	€ < 33.400,00 Rapporto costo-opportunità sfavorevole
		<b>SOF + DCV + RBV per 12 settimane</b> nei pazienti in grado di tollerare ribavirina. 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 prima o seconda generazione.	€ < 41.000,00 Rapporto costo-opportunità sfavorevole
	Genotipo 2	<b>SOF + RBV per 20-24 settimane</b> .	€ < 22.400,00 Rapporto costo-opportunità favorevole
		<b>SOF + DCV per 12 settimane</b> : opzione terapeutica da riservare ai pazienti che hanno fallito una precedente terapia con sofosbuvir e ribavirina o che sono intolleranti o presentano controindicazioni a dosi adeguate di ribavirina.	€ < 41.000,00 Rapporto costo-opportunità sfavorevole
	Genotipo 3	<b>SOF + DCV ± RBV per 24 settimane</b> (con ribavirina nei pazienti in grado di tollerarla).	€ < 41.000,00
	Genotipo 4	<b>OMV/PTV/RTV + RBV per 24 settimane</b> : opzione terapeutica da considerare soprattutto in pazienti in classe A5 di CPT. Va considerato nei pazienti in grado di tollerare ribavirina e che non presentano interazioni farmacologiche rilevanti con farmaci indispensabili per comorbidità.	€ 23.300,00 + offerta: fornitura gratuita di una confezione (sconto merce) ogni 5 acquistate  Rapporto costo-opportunità favorevole
		<b>SOF/LDV + RBV per 12 settimane</b> nei pazienti in grado di tollerare ribavirina, altrimenti <b>SOF/LDV per 24 settimane</b> .	€ < 24.600,00 Rapporto costo-opportunità favorevole
		<b>SOF + SMV + RBV per 12 settimane</b> nei pazienti in grado di tollerare ribavirina, altrimenti <b>SOF + SMV per 24 settimane</b> .	€ < 33.400,00 Rapporto costo-opportunità sfavorevole
		<b>SOF + DCV + RBV per 12 settimane</b> nei pazienti in grado di tollerare ribavirina; altrimenti <b>SOF + DCV per 24 settimane</b> .	€ < 41.000,00 Rapporto costo-opportunità sfavorevole

\*Iva inclusa, ribavirina esclusa

**Tabella 1. Schemi di trattamento nei pazienti rientranti nelle Categorie AIFA. (continua)**

Tipologia di paziente (Urgenza al trattamento)		Regime di trattamento	Costo stimato della terapia con DAA*
Cirrosi CHILD B (alta)	Genotipo 1	SOF/LDV + RBV per 12 settimane nei pazienti in grado di tollerare ribavirina; altrimenti SOF/LDV per 24 settimane.	€ < 24.600,00 Rapporto costo- opportunità favorevole
		SOF + DCV + RBV per 12 settimane nei pazienti in grado di tollerare ribavirina; altrimenti SOF + DCV per 24 settimane.	€ < 41.000,00 Rapporto costo- opportunità sfavorevole
	Genotipo 2	SOF + RBV per 20-24 settimane	€ < 22.400,00 Rapporto costo- opportunità favorevole
		SOF + DCV per 12 settimane: opzione terapeutica da riservare ai pazienti che hanno fallito una precedente terapia con sofosbuvir e ribavirina o che sono intolleranti o presentano controindicazioni a dosi adeguate di ribavirina.	€ < 41.000,00 Rapporto costo- opportunità sfavorevole
	Genotipo 3	SOF + DCV ± RBV per 24 settimane (con ribavirina nei pazienti in grado di tollerarla).	€ < 41.000,00
	Genotipo 4	SOF/LDV + RBV per 12 settimane nei pazienti in grado di tollerare ribavirina; altrimenti SOF/LDV per 24 settimane.	€ < 24.600,00 Rapporto costo- opportunità favorevole
		SOF + DCV + RBV per 12 settimane nei pazienti in grado di tollerare ribavirina; altrimenti SOF + DCV per 24 settimane.	€ < 41.000,00 Rapporto costo- opportunità sfavorevole

\*Iva inclusa, ribavirina esclusa

**Tabella 1. Schemi di trattamento nei pazienti rientranti nelle Categorie AIFA. (continua)**

Tipologia di paziente (Urgenza al trattamento)		Regime di trattamento	Costo stimato della terapia con DAA*
Gravi manifestazioni extraepatiche cl clinicamente significative (alta)	Genotipo 1	<b>SOF/LDV ± RBV per 12 settimane</b> (aggiunta di ribavirina 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 prima o seconda generazione.	€ < 24.600,00 Rapporto costo- opportunità favorevole
		<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 prima o seconda generazione.	€ 25.300,00  + offerta: fornitura gratuita di una confezione (sconto merce) ogni 5 acquistate  Rapporto costo- opportunità favorevole
		<b>SOF + SMV ± RBV per 12 settimane</b> (aggiunta di ribavirina 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 prima o seconda generazione.	€ < 33.400,00 Rapporto costo- opportunità sfavorevole
		<b>SOF + DCV ± RBV per 12 settimane</b> (aggiunta di ribavirina 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 prima o seconda generazione.	€ < 41.000,00 Rapporto costo- opportunità sfavorevole
	Genotipo 2	<b>SOF + RBV per 12 settimane</b>	€ < 22.400,00 Rapporto costo- opportunità favorevole
		<b>SOF + DCV per 12 settimane:</b> opzione terapeutica da riservare ai pazienti che hanno fallito una precedente terapia con sofosbuvir e ribavirina o che sono intolleranti o presentano controindicazioni a dosi adeguate di ribavirina.	€ < 41.000,00 Rapporto costo- opportunità sfavorevole
	Genotipo 3	<b>SOF + RBV per 24 settimane.</b> Garantisce un'elevata probabilità di eradicazione in particolar modo nel paziente naive.	€ < 22.400,00 Rapporto costo- opportunità favorevole
		<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 + RBV. Da riservare ai pazienti di maggiore complessità a giudizio del clinico.	€ < 41.000,00 Rapporto costo- opportunità sfavorevole
	Genotipo 4	<b>OMV/PTV/RTV + RBV per 12 settimane</b>	€ 23.300,00 + offerta: fornitura gratuita di una confezione (sconto merce) ogni 5 acquistate  Rapporto costo- opportunità favorevole
		<b>SOF/LDV per 12 settimane</b>	€ < 24.600,00 Rapporto costo- opportunità favorevole
		<b>SOF + SMV ± RBV per 12 settimane;</b> l'aggiunta di ribavirina è suggerita nei pazienti che hanno fallito un trattamento con PEG-IFN + RBV.	€ < 33.400,00 Rapporto costo- opportunità sfavorevole
		<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.	€ < 41.000,00 Rapporto costo- opportunità sfavorevole

\*Iva inclusa, ribavirina esclusa



**Tabella 1. Schemi di trattamento nei pazienti rientranti nelle Categorie AIFA. (continua)**

Tipologia di paziente (Urgenza al trattamento)	Regime di trattamento	Costo stimato della terapia con DAA*	
F3 (intermedia/ alta)	<b>SOF/LDV ± RBV per 12 settimane</b> (aggiunta di ribavirina può essere necessaria nei pazienti che hanno fallito una precedente terapia con PEG-IFN + RBV). Indicato in caso di precedente fallimento a PI di prima o seconda generazione.	€ < 24.600,00 Rapporto costo- opportunità favorevole	
	<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 prima o seconda generazione.	€ 25.300,00  + offerta: fornitura gratuita di una confezione (sconto merce) ogni 5 acquistate  Rapporto costo- opportunità favorevole	
	<b>SOF + SMV ± RBV per 12 settimane</b> (aggiunta di ribavirina può essere necessaria nei pazienti che hanno fallito una precedente terapia con PEG-IFN + RBV). Non raccomandato in caso di precedente fallimento a PI di prima o seconda generazione.	€ < 33.400,00 Rapporto costo- opportunità sfavorevole	
	<b>SOF +DCV ± RBV per 12 settimane</b> (aggiunta di ribavirina può essere necessaria nei pazienti che hanno fallito una precedente terapia con PEG-IFN + RBV). Indicato in caso di precedente fallimento a PI di prima o seconda generazione.	€ < 41.000,00 Rapporto costo- opportunità sfavorevole	
	Genotipo 2	<b>SOF + RBV per 12 settimane</b>	€ < 22.400,00 Rapporto costo- opportunità favorevole
		<b>SOF + DCV per 12 settimane:</b> opzione terapeutica da riservare ai pazienti che hanno fallito una precedente terapia con sofosbuvir e ribavirina o che sono intolleranti o presentano controindicazioni a dosi adeguate di ribavirina.	€ < 41.000,00 Rapporto costo- opportunità sfavorevole
	Genotipo 3	<b>SOF + RBV per 24 settimane.</b> Garantisce un'elevata probabilità di eradicazione in particolar modo nel paziente naive.	€ < 22.400,00 Rapporto costo- opportunità favorevole
		<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 + RBV. Da riservare ai pazienti di maggiore complessità a giudizio del clinico.	€ < 41.000,00 Rapporto costo- opportunità sfavorevole
	Genotipo 4	<b>OMV/PTV/RTV + RBV per 12 settimane.</b>	€ 23.300,00 + offerta: fornitura gratuita di una confezione (sconto merce) ogni 5 acquistate  Rapporto costo- opportunità favorevole
		<b>SOF/LDV per 12 settimane</b>	€ < 24.600,00 Rapporto costo- opportunità favorevole
		<b>SOF + SMV ± RBV per 12 settimane</b> (aggiunta di ribavirina è suggerita nei pazienti che hanno fallito un trattamento con PEG-IFN + RBV).	€ < 33.400,00 Rapporto costo opportunità sfavorevole
		<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.	€ < 41.000,00 Rapporto costo opportunità sfavorevole
F2 (bassa/ intermedia^)	Genotipo 1	€ 11.000,00	
F0-F1 (bassa)	Genotipo 4	€ 11.000,00	

\*Iva inclusa, ribavirina esclusa; ^In caso di pazienti coinfecti HIV-HCV non eleggibili a trattamento IFN-free anti-HCV si raccomanda un monitoraggio ravvicinato.

## **Raccomandazioni del Gruppo di lavoro.**

### **1. Determinazione del genotipo e del sottotipo virale**

**1.a)** L'utilizzo dei nuovi DAAs è subordinato alla corretta definizione del genotipo e del sottotipo virale. A questo proposito, si consiglia l'utilizzo di test di nuova generazione, che abbiano come target due regioni genomiche di HCV simultaneamente e, in caso di risultato ambiguo, di ricorrere al sequenziamento NS5B o al test di resistenza genotipica.

**1.b)** In caso di fallimento terapeutico con i DAAs si consiglia di ripetere nuovamente il test di determinazione del genotipo e del sottotipo virale.

**1.c)** L'uso di test di prima generazione, basati sull'analisi di una sola regione genomica di HCV, è sconsigliato.

### **2. Schemi terapeutici**

**2.a)** Per ciascuna categoria AIFA vengono recepite le opzioni terapeutiche ottimali secondo AISF distinguendo per genotipo. A parità di condizioni e di efficacia e sicurezza, deve essere scelto lo schema terapeutico che presenta il miglior rapporto costo/opportunità.

**2.b)** Il trattamento del paziente in classe A e B di Child-Pugh è suggerito in ogni caso sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica, in quanto non è escluso che la malattia possa progredire pur in presenza dell'abbattimento della replicazione virale. Una particolare attenzione va posta al trattamento di pazienti in classe A 6 e in classe B di Child-Pugh, che hanno avuto in precedenza episodi di scompenso clinico e funzionale; pazienti di età avanzata o con comorbidità di rilievo clinico. Il trattamento va riservato a centri epatologici con comprovata esperienza nella gestione dei pazienti con malattia epatica avanzata. Si raccomanda un attento monitoraggio anche dopo la sospensione del trattamento antivirale, in considerazione del rischio di scompenso epatico in caso di recidiva con flare epatitico.

**2.c)** Si ribadisce il ruolo terapeutico di ribavirina nei casi più difficili ovvero malattia epatica avanzata con cirrosi, precedente fallimento con PEG-IFN e/ o con DAAs, genotipo HCV-3, tenendo conto ovviamente della tollerabilità e della sicurezza d'impiego.

**2.d)** Si ribadisce l'importanza di somministrare dosi adeguate (calcolate sul peso corporeo) nei trattamenti con SOF-RBV per genotipi HCV-2 e HCV-3

### **3) Schemi terapeutici contenenti daclatasvir**

**3.a)** Nel genotipo 2, il regime terapeutico contenente SOF e DCV è da riservare ai pazienti che hanno fallito una precedente terapia con sofosbuvir o che sono intolleranti a dosi adeguate di ribavirina. Nei restanti casi si raccomanda di estendere la durata del trattamento con SOF+ RBV per almeno 20 settimane in presenza di cirrosi.

**3.b)** Nel genotipo 3, il regime terapeutico contenente SOF + DCV + RBV per 24 settimane è da riservare ai pazienti nel paziente HCV-3 con cirrosi; nel paziente senza cirrosi tale opzione terapeutica va riservata ai casi di maggiore complessità a giudizio del clinico.

### **4) Schemi terapeutici contenenti simeprevir**

**4.a)** Tutti i pazienti proposti per regimi contenenti SMV devono eseguire al basale la ricerca della mutazione Q80K della proteasi di HCV ed essere esclusi se positivi.

**4.b)** Il regime terapeutico contenente SOF e SMV non è raccomandato in caso di precedente fallimento a inibitore delle proteasi di prima o seconda generazione.

**4.c)** Il regime terapeutico contenente SOF e SMV è controindicato in pazienti cirrotici con malattia avanzata (ovvero CHILD A6 con ipertensione portale clinicamente significativa e CHILD B/C), indipendentemente dal genotipo virale.

**5) Schemi terapeutici contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir**

**5.a)** Il regime terapeutico ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir non è raccomandato nei pazienti che presentano interazioni farmacologiche rilevanti con farmaci indispensabili per comorbidità.

**5.b)** Il regime terapeutico ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir non è raccomandato in caso di precedente fallimento a inibitore delle proteasi di prima o seconda generazione.

**5.c)** Il regime terapeutico ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir è controindicato in pazienti cirrotici con malattia avanzata (ovvero CHILD A6 con ipertensione portale clinicamente significativa e CHILD B/C) in quanto, come riportato in un recente Warning dell'FDA, possono causare peggioramento del danno epatico, indipendentemente dal genotipo virale.

**6) Schemi terapeutici contenenti sofosbuvir/ledipasvir**

**6.a)** Il regime terapeutico sofosbuvir/ledipasvir rappresenta un regime con profilo costo-opportunità favorevole e viene raccomandato come opzione da preferire nei pazienti cirrotici con malattia avanzata (ovvero CHILD A6 con ipertensione portale clinicamente significativa e CHILD B/C) e genotipo virale HCV-1 o HCV-4, nei pazienti con precedente fallimento a regimi contenenti inibitori delle proteasi e nei pazienti che non possono assumere altre combinazioni di antivirali per interazioni farmacologiche rilevanti con farmaci indispensabili per comorbidità.

**7) Ritattamento dopo fallimento terapeutico**

Il ritattamento dovrà essere valutato in base alle condizioni cliniche del singolo paziente e ai risultati del test di resistenza, intervenendo con urgenza nei pazienti in rapida progressione ed, eventualmente, procrastinando il ritattamento nei pazienti più stabili. Nella Tabella 2 vengono riportati gli schemi terapeutici raccomandati come ritattamento, suddivisi a seconda della terapia già effettuata dal paziente [1, 14].

**Tabella 2. Schemi di trattamento nei pazienti in fallimento terapeutico con DAAs**

<b>Terapia già effettuata dal paziente</b>	<b>Terapia raccomandata come ritattamento</b>
BCV o TVR o SMV	SOF/LDV + RBV per 24 settimane
SOF + NS5A (LDV o DCV) in HCV-1 e HCV-4	SOF + SMV + RBV per 24 settimane se test Q80K negativo; se il test è positivo, opportuna la valutazione collegiale*)
NS5A + PI (in sequenza BOC/TVR o SMV e poi SOF/LDV o DCV o in associazione ovvero 3D o 2D)	in base a profilo di resistenza*
SOF + RBV in HCV-2	SOF + DCV
SOF + RBV in HCV-3	SOF + DCV + RBV per 24 settimane
SOF + DCV in HCV-3	in base a profilo di resistenza*

\* inserimento del caso in sezione dedicata della piattaforma NAVIGATORE, con valutazione collegiale.

**8) Post- trapianto (Categoria AIFA 2)**

La terapia antivirale è allargata a tutti gli stadi di fibrosi, ma deve essere iniziata solo dopo stabilizzazione clinica e del regime immunosoppressivo.

**9) Monitoraggio**

Si ribadisce l'obbligo di inserire nella piattaforma Navigatore tutti i pazienti HCV osservati, indipendentemente dalla stadio di malattia e quindi anche F2 F1 F0 (nella apposita sezione-minischeda) al fine di consentire una programmazione efficace.

### **Abbreviazioni**

AISF = Associazione Italiana per lo Studio sul Fegato  
BOC = boceprevir  
DAA = antivirali ad azione diretta  
DBV = dasabuvir  
DCV = daclatasvir  
EASL = European Association for the Study of the Liver  
HCV = virus epatite C  
HIV = virus dell'immunodeficienza umana  
LDV = ledipasvir  
OMV = ombitasvir  
PEG-IFN = interferone  $\alpha$  peghilato  
PTV = paritaprevir  
RBV = ribavirina  
RTV = ritonavir  
SOF = sofosbuvir  
SMV = simeprevir  
TVR = telaprevir

## Bibliografia

---

- 1) 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>.
- 2) Comunicato Gilead Sciences del 14/05/2015.
- 3) Comunicato Gilead Sciences del 05/12/2014.
- 4) GU n. 169 del 23 luglio 2015
- 5) GU n. 264 del 12 novembre 2015
- 6) Comunicato Abbvie del 05/06/2015.
- 7) Comunicato Abbvie del 07/01/2016.
- 8) Comunicato Abbvie del 22/02/2016.
- 9) Comunicato Janssen del 10/06/2015.
- 10) GU 26 giugno 2015
- 11) GU del 17 novembre 2015 n. 268
- 12) Comunicato Bristol-Myers Squibb Pharma del 05/05/2015.
- 13) Comunicato Bristol-Myers Squibb Pharma del 24/06/2015.
- 14) EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C, 2015.