

**REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA  
AZIENDA SANITARIA LOCALE N. 2 OLBIA**

**DELIBERAZIONE DEL COMMISSARIO STRAORDINARIO**

**N. 1177      DEL 16/10/2015**

**OGGETTO:** ACQUISTO DI FARMACO ANTIVIRALE (HARVONI). SERVIZIO FARMACIA OSPEDALIERA

**IL COMMISSARIO STRAORDINARIO**

DOTT. PAOLO TECLEME

*(firma digitale apposta)*

<b>ACQUISITI I PARERI DI</b>			
<b>DIRETTORE SANITARIO</b>		<b>DIRETTORE AMMINISTRATIVO</b>	
DOTT. SALVATORICO ORTU		DOTT. DAVID HARRIS	
FAVOREVOLE	X	FAVOREVOLE	X
CONTRARIO		CONTRARIO	
<i>(firma digitale apposta)</i>		<i>(firma digitale apposta)</i>	

La presente Deliberazione
è soggetta al controllo preventivo di cui al comma 1 dell'art. 29 della L. R. 10 / 2006
viene comunicata al competente Assessorato regionale, ai sensi del comma 2 dell'art. 29 della L. R. 10 / 2006, qualora comportante impegno di spesa inferiore a euro 5.000.000
STRUTTURA PROPONENTE SERVIZIO PROVVEDITORATO E AMMINISTRAZIONE PATRIMONIALE

Si attesta che la presente deliberazione viene pubblicata nell'Albo Pretorio on-line della ASL n. 2 di Olbia	
Dal 16/10/2015	Al 31/10/2015
Area Affari Generali, Affari Legali, Comunicazione	

**Su proposta** del Direttore del Servizio Provveditorato e Amministrazione Patrimoniale e su istanza della Servizio Farmacia Ospedaliera;

**PREMESSO** quanto segue:

che il Servizio Farmacia Ospedaliera ha fatto richiesta di acquisto , con note np 4627 del 11/06/2015, trasmessa in allegato al verbale della riunione del 16/07/2015 avente ad oggetto : nuovi farmaci antiepatite C, di acquisto di 672 cpr del farmaco HARVONI della Ditta Gilead, in quanto sono presenti in questa Asl alcuni pazienti già in trattamento e per i futuri da trattare; nel verbale si precisa che : 1) tali farmaci sono inseriti nel Prontuario Terapeutico nazionale in fascia A e quindi nei Lea e devono essere forniti a tutti i pazienti indipendentemente dall'assegnazione di uno specifico finanziamento, 2) trattasi di farmaci innovativi e quindi devono essere resi immediatamente disponibili ai pazienti eleggibili al trattamento,3) tali farmaci vengono prescritti dal medico autorizzato dalla RAS rispettando i criteri previsti dall'AIFA, in una prima fase ai pazienti più gravi tra quelli attualmente in carico, 4) si è convenuto di prescrivere a parità di efficacia e di indicazione terapeutica la terapia che ai prezzi attuali risulta disponibile al minor costo, 5) al Regione Sardegna, allo stato attuale, non dispone di un fondo speciale e pertanto non sono previsti rimborsi/ripartizioni di fondi alle Aziende sanitarie per l'acquisto di questi farmaci,6) tali farmaci sono indispensabili in erogazione diretta;

**VERIFICATO** che l'Azienda non può Servirsi del Mercato Elettronico della Consip in quanto il farmaco richiesto non risulta presente nella vetrina Me.Pa (sezione prodotti farmaceutici);

**ACCERTATA** come da soprascritta dichiarazione, la particolarità della fornitura richiesta e visto il D.Lgs 163/06 art. 57 co.2 lett. b che consente la procedura negoziata qualora per motivi di natura tecnica o artistica ovvero attinenti alla tutela di diritti esclusivi il contratto può essere affidato ad un operatore economico;

**ATTESO CHE** con note PG/2015/32727 del 28/07/2015 la Ditta Gilead è stata invitata a presentare offerta sulla piattaforma dell'Albo Fornitori aziendale; Nei tempi fissati in atti di gara la ditta ha inserito a sistema l' offerta allegata, acquisita agli atti con protocollo PG/2015/40519 del 29/09/2015; Di seguito la sintesi dell' offerta presentata:

descrizione	Quantità cpr	costo unitario netto iva	totale netto iva
HARVONI	672	893,0737 - 64,35% sconto = 484,52393	€ 325.600,08096

**RITENUTO** pertanto di aggiudicare la procedura negoziata diretta per la fornitura del farmaco più sopra dettagliato a favore della Ditta Gilead Sciences spa per un importo complessivo di € 325.600,08096 netto iva;

**Visti :**

il D. Lgs. 30 dicembre 1992 n. 502 e successive modificazioni ed integrazioni;

il D.Lgs. 12 aprile 2006, n.163 e successive modificazioni ed integrazioni, con particolare riferimento all'art.57 co.2 lett. b

il D.P.R. 207/2010

la L. R. 28 luglio 2006, n. 10;

la L. R. 24 marzo 1997, n. 10 e successive modificazioni ed integrazioni.

**IL COMMISSARIO STRAORDINARIO**

per i motivi sopra espressi,

**DELIBERA**

- Di autorizzare l'acquisto di seguito dettagliato dalla Ditta Gilead, ai sensi dell'art. 57 comma 2 lettera b del D.Lgs 163/2006, ss.mm.ii, con le modalità di seguito specificate:

Ditta	Farmaco	Quantità	Costo cpr netto iva	Importo anno 2015	Importo anno 2016	Totale netto iva
GILEAD SCIENCES SPA	HARVONI	672 (336 anno 2015 e 336 anno 2016)	893,0737 - 64,35% sconto = 484,52393	162.500,040 48	162.500,04 048	325.600,08 096

-di imputare la spesa secondo la tabella di seguito specificata:

ANNO	UFF AUTORIZZ.	MACRO	NUMERO CONTO	IMPORTO (IVA INCL.)
2015	UA2 FARM	1	A501010101	178.750,044528
2016	UA2 FARM	1	A501010101	178.750,044528

- Il Servizio Farmaceutico è responsabile dell'esecuzione e della gestione contrattuale (ordinativi, etc.) ; e provvederà alla liquidazione delle fatture previo riscontro della regolarità della fornitura

-di disporre che nel contratto sia inserita apposita clausola di risoluzione anticipata in ipotesi di sopravvenute esigenze pubblicistiche connesse alla riforma del SSR in itinere;

-di trasmettere il presente provvedimento al Servizio Contabilità e Bilancio, all'Area Programmazione, Controllo e Committenza e alla Farmacia Territoriale per i provvedimenti di competenza;

- di comunicare il presente atto all'Assessorato regionale all'Igiene, Sanità e Assistenza sociale, ai sensi dell'art. 29 comma 2, della Legge regionale 28 luglio 2006, n. 10.

**Straordinario**

**Tecleme**

Allegati: n. 6

Per il Servizio Provveditorato

R. Di Gennaro

F. Nuonno

M.Amic

Codice Servizio 299/2015

**II Commissario**

**Dr. Paolo**



# AISF

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998  
Iscritta nell'Elenco di cui all'art. 1, comma 353, della Legge 23.12.2005 n. 266, D.P.C.M. 15.4.2011  
Iscritta nell'Elenco di cui all'art. 14, comma 1, del D.L. 14.3.2005, n. 35, convertito nella Legge 14.5.2005 n. 80, D.P.C.M. 15.4.2011



PUBLIC AFFAIRS AWARDS

ECCELLENZA 2011

SOCIETA'  
ASSOCIAZIONI  
SCIENTIFICHE

## **Documento di indirizzo dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato per l'uso razionale di antivirali diretti di seconda generazione nelle categorie di pazienti affetti da epatite C cronica ammesse alla rimborsabilità in Italia**

Documento pubblicato on line in data 17 Dicembre 2014

**Aggiornamento del 26 Maggio 2015**

### ***Commissione Consultiva sui nuovi farmaci per l'Epatite C***

Alessio Aghemo, *Milano* - Raffaele Bruno (Coordinatore) *Pavia* - Alessia Ciancio, *Torino*

Barbara Coco, *Pisa* - Salvatore Petta, *Palermo*

### ***Per la Commissione Permanente Trapianto***

Pierluigi Toniutto (Coordinatore), *Udine*

### ***Revisione interna ed advisory***

Alfredo Alberti, *Padova* - Antonio Craxì, *Palermo*

### ***Comitato Coordinatore AISF***

Francesca Ceccherini Silberstein, *Roma* - Edoardo G. Giannini, *Genova* - Luca Miele, *Roma*

Marco Marzioni (Segretario), *Ancona* - Marco Senzolo, *Padova* - Luca Valenti, *Milano*

## RAZIONALE DEL DOCUMENTO

L'obiettivo di questo documento è quello di suggerire, alla luce delle evidenze scientifiche ad oggi disponibili, l'impiego clinico appropriato dei farmaci ad azione antivirale diretta di seconda generazione (DAA) nelle categorie di pazienti affetti da epatite C cronica, secondo i criteri di rimborsabilità approvati dall'Agenzia Italiana del Farmaco. Ciò allo scopo di massimizzare il beneficio clinico per i pazienti e per fare in modo che la corretta allocazione delle risorse favorisca, nel breve termine, l'accesso alla terapia con i DAA a tutti i pazienti affetti da epatite C cronica.

Nel documento vengono suggerite le opzioni terapeutiche ottimali per l'utilizzo dei nuovi farmaci anti HCV nelle categorie di pazienti per le quali è prevista la sua rimborsabilità in Italia. L'obiettivo finale è di fornire al clinico gli strumenti conoscitivi aggiornati per una 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, valutando cioè sia l'efficacia, la durata del trattamento e gli effetti indesiderati. Rimangono inalterate le considerazioni generali sulla gestione clinica del paziente epatopatico. In particolare, si 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 è stato redatto in base alle evidenze scientifiche ed in accordo all'art. 32 della Costituzione Italiana, che sancisce la tutela della salute come "diritto fondamentale dell'individuo e l'interesse della collettività"; non rappresenta una linea guida ma si allinea, per gli schemi terapeutici e le valutazioni di efficacia, alle correnti raccomandazioni EASL, oltre che ai precedenti documenti dell'Associazione. Il documento non è ispirato a logiche di economicità ma alla tutela della salute del paziente, nell'ottica cioè di garantirgli la terapia migliore, secondo le conoscenze attuali. Il documento sarà periodicamente aggiornato in considerazione di eventuali nuove indicazioni, della disponibilità di altri farmaci utilizzabili singolarmente o in combinazioni.

### *Note alla lettura ed abbreviazioni*

Gli schemi terapeutici vengono elencati in base al grado di giudizio; in caso di giudizio analogo, l'elenco viene stilato in ordine alfabetico in base alla prima lettera della prima abbreviazione dello schema terapeutico. Nel caso in cui degli schemi abbiano la stessa prima lettera, l'elenco viene stilato in base alla prima lettera della seconda abbreviazione.

DAC = daclatasvir; DAS = dasabuvir; LDV = ledipasivir; OMB = ombitasvir; PAR = paritaprevir; PegIFN = interferone peghilato; RBV = ribavirina; RTV = ritonavir; SMV = simeprevir; SOF = sofosbuvir.

**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**

PAR/OMB/RTV + DAS + RBV 12-24 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>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". 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 ribavirina.</p>		
SOF + DCV + RBV 12 settimane SOF + DCV 24 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>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 ribavirina 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.</p>		
SOF + LDV + RBV 12 settimane SOF + LDV 24 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>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 ribavirina 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.</p>		
SOF + SMV + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>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 ribavirina. Alcuni dati recenti suggeriscono che l'estensione della terapia a 24 settimane possa essere utile nei pazienti che non tollerano la ribavirina; tale opzione tuttavia al momento non è rimborsabile.</p>		
PegIFN + RBV + SMV 48 settimane (SMV 12 settimane)	<b>Sconsigliata</b>	
<p>La durata della terapia e la necessità dell'impiego di PegIFN non rendono utile questo profilo in questa categoria di pazienti.</p>		

PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
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 PegIFN comporta inoltre un aggravio in termini di effetti indesiderati.		

SOF + RBV 24 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
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**

Il trattamento del paziente in classe B di Child-Pugh è suggerito in ogni caso sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica, 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. Un attento monitoraggio è raccomandabile anche dopo la sospensione del trattamento antivirale, in considerazione del rischio di scompenso epatico in caso di recidiva con flare epatitico.

SOF + DCV + RBV 12 settimane SOF + DCV 24 settimane	<b>Ottimale</b>	
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 ribavirina va considerata in pazienti in grado di tollerarla.		

SOF + LDV + RBV 12 settimane SOF + LDV 24 settimane	<b>Ottimale</b>	
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 ribavirina va considerata in pazienti in grado di tollerarla.		

PAR/OMB/RTV + DAS + RBV 12-24 settimane	<b>Subottimale</b>	
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 ribavirina.		



SOF + SMV + RBV 12 settimane	<b>Subottimale</b>	
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 ribavirina; tale opzione tuttavia al momento non è rimborsabile.		
PegIFN + RBV + SMV 48 settimane (SMV 12 settimane)	<b>Sconsigliata</b>	
L'uso di PegIFN è sconsigliato in questo gruppo di pazienti per l'elevato rischio di complicanze infettive.		
PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
L'uso di PegIFN è sconsigliato in questo gruppo di pazienti per l'elevato rischio di complicanze infettive.		
SOF + RBV 24 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
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	<b>Ottimale</b>	
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 PegIFN e Ribavirina 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	<b>Ottimale</b>	
<p>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 ribavirina 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.</p>		
PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	<b>Subottimale</b>	
<p>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 PegIFN e RBV</p>		
SOF + LDV + RBV 24 settimane	<b>Subottimale</b>	
<p>Questa combinazione viene considerata subottimale in relazione alla scarsa numerosità dei pazienti trattati ed all'efficacia inferiore rispetto alla terapia ottimale.</p>		
SOF + RBV 24 settimane	<b>Subottimale</b>	
<p>Questa combinazione terapeutica garantisce una probabilità di eradicazione significativamente minore rispetto alla terapia ottimale, specialmente nei pazienti con precedenti fallimenti ad altre terapie.</p>		

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

PAR/OMB/RTV + RBV 24 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>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 ribavirina.</p>		
SOF + DCV + RBV 12 settimane SOF + DCV 24 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>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 ribavirina va considerata in pazienti in grado di tollerarla.</p>		

SOF + LDV + RBV 12 settimane SOF + LDV 24 settimane	<b>Ottimale</b>	
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 ribavirina va considerata in pazienti in grado di tollerarla.		
SOF + SMV + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
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 ribavirina. Alcuni dati recenti suggeriscono che l'estensione della terapia a 24 settimane possa essere utile nei pazienti che non tollerano la ribavirina; tale opzione tuttavia al momento non è rimborsabile.		
SOF + RBV 24 settimane	<b>Subottimale</b>	
Questo combinazione terapeutica garantisce una probabilità di eradicazione significativamente minore rispetto alla terapia ottimale.		
PegIFN + RBV + DCV 12/24 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
Questo profilo terapeutico è da considerarsi sconsigliato per la necessità dell'utilizzo di PegIFN che non si associa ad un aumentata efficacia rispetto a regimi privi di PegIFN, e per la durata complessiva del trattamento.		
PegIFN + RBV + SMV 24/48 settimane (SMV 12 settimane)	<b>Sconsigliata</b>	
La durata della terapia e la necessità dell'impiego di PegIFN non rendono utile questo profilo in questa categoria di pazienti.		
PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
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 PegIFN		

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

Il trattamento del paziente in classe B di Child-Pugh è suggerito in ogni caso sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica, 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. Un attento monitoraggio è raccomandabile anche dopo la sospensione del trattamento antivirale, in considerazione del rischio di scompenso epatico in caso di recidiva con flare epatitico.

SOF + DCV + RBV 12 settimane SOF + DCV 24 settimane	<b>Ottimale</b>	
--	-----------------	--

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 ribavirina va considerata in pazienti in grado di tollerarla.

SOF + LDV + RBV 12 settimane SOF + LDV 24 settimane	<b>Ottimale</b>	
--	-----------------	--

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 ribavirina va considerata in pazienti in grado di tollerarla.

PAR/OMB/RTV + RBV 24 settimane	<b>Subottimale</b>	
--------------------------------	--------------------	--

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 ribavirina.

SOF + SMV + RBV 12 settimane	<b>Subottimale</b>	
------------------------------	--------------------	--

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 ribavirina; tale opzione tuttavia al momento non è rimborsabile.

PegIFN + RBV + DCV 12/24 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
------------------------------------	---------------------	--

L'uso di PegIFN è sconsigliato in questo gruppo di pazienti per l'elevato rischio di complicanze.

PegIFN + RBV + SMV 48 settimane (SMV 12 settimane)	<b>Sconsigliata</b>	
--	---------------------	--

L'uso di PegIFN è sconsigliato in questo gruppo di pazienti per l'elevato rischio di complicanze.

PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	<b>Sconsigliata</b>	●
L'uso di PegIFN è sconsigliato in questo gruppo di pazienti per l'elevato rischio di complicanze.		
SOF + RBV 24 settimane	<b>Sconsigliata</b>	●
Questa combinazione terapeutica garantisce una probabilità di eradicazione significativamente minore rispetto alla terapia ottimale.		

## TERAPIA DEL PAZIENTE CON RECIDIVA DI EPATITE DOPO TRAPIANTO DI FEGATO CON FIBROSI METAVIR $\geq 2$ (O S3 ISHAK) O CON VARIANTE FIBROSANTE COLESTATICA

La valutazione clinica e la terapia antivirale del paziente trapiantato di fegato è da considerarsi di stretta pertinenza dello specialista epatologo con comprovata esperienza nella gestione delle problematiche mediche del paziente sottoposto a trapianto di fegato. La disponibilità di numerose nuove strategie terapeutiche ad elevata efficacia e con buon profilo di tollerabilità, rendono in questa categoria di pazienti non più giustificato l'impiego di schemi terapeutici comprendenti l'interferone.

Queste raccomandazioni si basano sui risultati di sicurezza ed efficacia ottenuti dall'impiego dei regimi terapeutici senza interferone, i quali sono stati impiegati principalmente nel trattamento delle forme di ricorrenza con fibrosi  $\geq F2$ . Vi è un forte razionale biologico e clinico nel considerare di trattare la ricorrenza epatitica del graft più precocemente rispetto allo stadio F2. La scelta del momento ideale per iniziare il trattamento tuttavia dovrebbe considerare con priorità l'ottenimento di un'assoluta stabilità clinica del paziente, unitamente al raggiungimento di livelli stabili di immunosoppressione.

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

SOF + DCV $\pm$ RBV 12-24 settimane	<b>Ottimale</b>	
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	<b>Ottimale</b>	
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 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	<b>Ottimale</b>	
<p>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.</p>		

PAR/OMB/RTV + DAS + RBV 24 settimane	<b>Subottimale</b>	
<p>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, ancorché 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.</p>		

SOF + RBV 24 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
<p>Questo schema terapeutico, alla luce delle attuali alternative di più breve durata e di maggiore efficacia, non rappresenta più una terapia di scelta.</p>		

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

SOF + RBV 12-16 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>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 <math>\geq</math>F3 o con ricorrenza di epatite di tipo fibrosante colestatica.</p>		

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

SOF + DCV + RBV 12-24 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>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.</p>		

SOF + RBV 24 settimane	<b>Subottimale</b>	
<p>Rappresenta una terapia ben tollerata ma non modificabile in termini di durata rispetto alla terapia ottimale.</p>		

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

SOF + DCV + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>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.</p>		
SOF + LDV + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>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 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.</p>		
SOF + SMV + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>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.</p>		
PAR/OMB/RTV + RBV 24 settimane	<b>Subottimale</b>	
<p>Questo schema terapeutico presenta importanti, ancorché 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 Paritaprevir è controindicato nella malattia epatica in classe C di Child-Pugh.</p>		
SOF + RBV 24 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
<p>Questo schema terapeutico, alla luce delle attuali alternative di maggiore efficacia, non rappresenta più una terapia di prima scelta.</p>		



**TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON GRAVI MANIFESTAZIONI EXTRA-EPATICHE HCV-CORRELATE (SINDROME CRIOGLOBULINEMICA CON DANNO D'ORGANO, SINDROMI LINFOPROLIFERATIVE A CELLULE B)**

I suggerimenti terapeutici per questa categoria sono relativi al paziente non cirrotico; per il paziente con cirrosi ci si rifaccia alla categoria specifica. I suggerimenti terapeutici sono ottenuti dall'estrapolazione di dati di efficacia e sicurezza nel paziente con epatite cronica senza malattia extra-epatica.

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

PAR/OMB/RTV + DAS ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
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 ribavirina, mentre nei soggetti con infezione da genotipo 1a si consiglia l'associazione con la ribavirina.		

SOF + DCV ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
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 PegIFN e RBV.		

SOF + LDV ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. L'aggiunta della ribavirina può essere utile nel paziente con precedente fallimento terapeutico a PegIFN 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 presentino una bassa carica virale al basale.		

SOF + SMV ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
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 PegIFN e RBV.		

PegIFN + RBV + SMV 48 settimane (SMV 12 settimane)	<b>Sconsigliata</b>	
La durata della terapia e la necessità dell'impiego di PegIFN non rendono utile questo schema terapeutico in questa categoria di pazienti.		

PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
Questo profilo terapeutico è gravato dalla necessità dell'impiego del PegIFN che comporta un aggravio in termini di effetti indesiderati.		

SOF + RBV 24 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
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	<b>Ottimale</b>	
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	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata, in particolare nei pazienti con precedenti fallimenti terapeutici a PegIFN e ribavirina, per i quali questa combinazione è al momento rimborsata in Italia. Sono in corso studi per definire la necessità di associare la ribavirina.		

SOF + RBV 24 settimane	<b>Ottimale</b>	
Questo profilo garantisce una elevata probabilità di eradicazione in particolar modo nel paziente naive.		

SOF + LDV + RBV 12 settimane	<b>Subottimale</b>	
La scarsa efficacia di LDV sul genotipo 3 in studi in vitro e la scarsa numerosità dei pazienti trattati con tale regime terapeutico rendono subottimale al momento l'utilizzo di questa scheda terapeutica.		

PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	<b>Subottimale</b>	
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 PegIFN 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**

PAR/OMB/RTV + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti e richiede l'utilizzo della ribavirina.		
SOF + DCV ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
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 PegIFN e RBV. Sono in corso studi per definire la necessità di RBV.		
SOF + LDV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti.		
SOF + SMV ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
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 PegIFN e ribavirina.		
SOF + RBV 24 settimane	<b>Subottimale</b>	
Questo profilo terapeutico mostra un profilo di efficacia inferiore rispetto agli altri schemi IFN-free, pur non essendo disponibili studi di confronto diretto.		
PegIFN + RBV + DCV 12/24 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
Questo profilo terapeutico è da considerarsi sconsigliato per la necessità dell'utilizzo di PegIFN che non si associa ad un aumentata efficacia rispetto a regimi privi di PegIFN, e per la durata complessiva del trattamento.		
PegIFN + RBV + SMV 24/48 settimane (SMV 12 settimane)	<b>Sconsigliata</b>	
Questo profilo terapeutico mostra un buon profilo di efficacia, ma è da considerarsi sconsigliato per la necessità dell'utilizzo di PegIFN che non si associa ad un aumentata efficacia rispetto a regimi privi di PegIFN, e per la durata complessiva del trattamento.		
PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
Questo profilo terapeutico mostra un buon profilo di efficacia, ma è da considerarsi sconsigliato per la necessità dell'utilizzo di PegIFN che non si associa ad un aumentata efficacia rispetto a regimi privi di PegIFN.		

## 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

PAR/OMB/RTV + DAS ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
--------------------------------------	-----------------	--

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 ribavirina, mentre nei soggetti con infezione da genotipo 1a si consiglia l'associazione con la ribavirina.

SOF + DCV ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
------------------------------	-----------------	--

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 PegIFN e RBV.

SOF + LDV ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
------------------------------	-----------------	--

Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. L'aggiunta della ribavirina può essere utile nel paziente con precedente fallimento terapeutico a PegIFN 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 presentino una bassa carica virale al basale.

SOF + SMV ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
------------------------------	-----------------	--

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 PegIFN e RBV.

PegIFN + RBV + SMV 48 settimane (SMV 12 settimane)	<b>Sconsigliata</b>	
--	---------------------	--

La durata della terapia e la necessità dell'impiego di PegIFN non rendono utile questo schema terapeutico in questa categoria di pazienti.

PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
---------------------------------	---------------------	--

Questo profilo terapeutico è gravato dalla necessità dell'impiego del PegIFN che comporta un aggravio in termini di effetti indesiderati.

SOF + RBV 24 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
------------------------	---------------------	--

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	<b>Ottimale</b>	
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	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata, in particolare nei pazienti con precedenti fallimenti terapeutici a PegIFN e ribavirina, per i quali questa combinazione è al momento rimborsata in Italia. Sono in corso studi per definire la necessità di associare la ribavirina.		

SOF + RBV 24 settimane	<b>Ottimale</b>	
Questo profilo garantisce una elevata probabilità di eradicazione in particolar modo nel paziente naive.		

SOF + LDV + RBV 12 settimane	<b>Subottimale</b>	
La scarsa efficacia di LDV sul genotipo 3 in studi in vitro e la scarsa numerosità dei pazienti trattati con tale regime terapeutico rendono subottimale al momento l'utilizzo di questa schedula terapeutica.		

PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	<b>Subottimale</b>	
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 PegIFN 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**

PAR/OMB/RTV + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti e richiede l'utilizzo della ribavirina.		
SOF + DCV ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
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 PegIFN e RBV. Sono in corso studi per definire la necessità di RBV.		
SOF + LDV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti.		
SOF + SMV ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
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 PegIFN e ribavirina.		
SOF + RBV 24 settimane	<b>Subottimale</b>	
Questo profilo terapeutico mostra un profilo di efficacia inferiore rispetto agli altri schemi IFN-free, pur non essendo disponibili studi di confronto diretto.		
PegIFN + RBV + DCV 12/24 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
Questo profilo terapeutico è da considerarsi sconsigliato per la necessità dell'utilizzo di PegIFN che non si associa ad un aumentata efficacia rispetto a regimi privi di PegIFN, e per la durata complessiva del trattamento.		
PegIFN + RBV + SMV 24/48 settimane (SMV 12 settimane)	<b>Sconsigliata</b>	
Questo profilo terapeutico mostra un buon profilo di efficacia, ma è da considerarsi sconsigliato per la necessità dell'utilizzo di PegIFN che non si associa ad un aumentata efficacia rispetto a regimi privi di PegIFN, e per la durata complessiva del trattamento.		
PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
Questo profilo terapeutico mostra un buon profilo di efficacia, ma è da considerarsi sconsigliato per la necessità dell'utilizzo di PegIFN che non si associa ad un aumentata efficacia rispetto a regimi privi di PegIFN.		

**TERAPIA DEL PAZIENTE IN LISTA PER TRAPIANTO EPATICO CON CIRROSI MELD <25 e/o CON HCC ALL'INTERNO DEI CRITERI DI MILANO CON LA POSSIBILITA' DI ATTESA IN LISTA DI ALMENO 2 MESI**

L'indicazione e la gestione della terapia antivirale nei pazienti in lista di attesa per trapianto è raccomandata solo per epatologi esperti nella gestione del paziente con malattia di fegato avanzata, operanti o in stretta collaborazione con gli epatologi referenti dei centri di trapianto epatico. La disponibilità di numerose nuove strategie terapeutiche ad elevata efficacia e con buon profilo di tollerabilità, rendono in questa categoria di pazienti non più giustificato l'impiego di schemi terapeutici comprendenti l'interferone.

Al fine di ottenere una efficace prevenzione della ricorrenza della epatite HCV relata post trapianto, basandosi sui dati derivanti dagli studi effettuati sulla combinazione terapeutica di SOF + RBV, è necessario mantenere il paziente con una soppressione della replica virale di almeno 30 giorni continuativi prima del trapianto. Su tali premesse sono state privilegiate in termini di raccomandazione le terapie che possono essere utilizzate per periodi di tempo più brevi.

Se l'obiettivo di candidare il paziente alla terapia antivirale pre-trapianto è quello di prevenire la ricorrenza dell'infezione post trapianto, il tempo stimato di attesa in lista deve essere attentamente valutato per permettere di raggiungere questo obiettivo.

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

SOF + DCV + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
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	<b>Ottimale</b>	
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	<b>Ottimale</b>	
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.		

PAR/OMB/RTV + DAS + RBV 12-24 settimane	<b>Subottimale</b>	
<p>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.</p>		

SOF + RBV fino al momento del trapianto o per un massimo di 48 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
<p>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 &lt;25. La sua lunga durata la rende attualmente non competitiva con altri regimi terapeutici di durata più breve ed efficacia maggiore.</p>		

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

SOF + RBV 12-16 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici.</p>		

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

SOF + DCV + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>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.</p>		

SOF + RBV 24 settimane	<b>Subottimale</b>	
<p>Rappresenta una terapia efficace in questi pazienti ma attualmente meno competitiva rispetto ad altri schemi di più breve durata.</p>		



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

SOF + DCV + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
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	<b>Ottimale</b>	
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	<b>Ottimale</b>	
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.		
PAR/OMB/RTV + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
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	<b>Sconsigliata</b>	
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.		

**TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA DOPO TRAPIANTO DI ORGANO SOLIDO (NON FEGATO) O DI MIDOLLO CON FIBROSI METAVIR  $\geq 2$  (O CORRISPONDENTE ISHAK)**

In considerazione della disponibilità di vari regimi terapeutici interferon-free e delle evidenze della letteratura sul potenziale effetto favorente lo sviluppo di rigetto del graft da parte dell'interferone, in questa categoria di pazienti devono essere considerati esclusivamente regimi terapeutici privi di interferone. I suggerimenti terapeutici per questa categoria sono relativi al paziente non cirrotico; per il paziente con cirrosi ci si rifaccia alla categoria specifica.

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

SOF + DCV $\pm$ RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e con assenza di significative interazioni farmacologiche con i farmaci immunosoppressori. Nei pazienti con cirrosi è consigliato aggiungere la RBV. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.		
SOF + LDV $\pm$ RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. Nei pazienti con cirrosi è consigliato aggiungere la 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 $\pm$ RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
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.		
PAR/OMB/RTV + DAS + RBV 12/24 settimane	<b>Subottimale</b>	
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 Dasabuvir che il Paritaprevir sono controindicati nella malattia epatica in classe C di Child-Pugh.		

SOF + RBV 24 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
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	<b>Ottimale</b>	
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 12-24 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta lo schema terapeutico di scelta in quanto di durata più breve. Può essere utilizzato nei pazienti con cirrosi epatica in in classe B di Child-Pugh e nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.		

SOF + RBV 24 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata ma con durata più lunga rispetto alla terapia con DCV nei pazienti senza cirrosi.		

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

SOF + DCV + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
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	<b>Ottimale</b>	
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	<b>Ottimale</b>	
<p>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.</p>		
PAR/OMB/RTV + RBV 12 settimane	<b>Subottimale</b>	
<p>Rappresenta una terapia efficace, tuttavia questo schema terapeutico è associato ad importanti, ancorché 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 Paritaprevir è controindicato nella malattia epatica in classe C di Child-Pugh.</p>		
SOF + RBV 24 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
<p>Questo schema terapeutico, alla luce delle attuali alternative di più breve durata e di maggiore efficacia, non rappresenta più una terapia di prima scelta.</p>		

**TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON FIBROSI METAVIR F0-F2  
(O CORRISPONDENTE ISHAK)**

La scelta nel trattare questa categoria di pazienti con strategie a base di PegIFN/RBV o attendere la disponibilità di regimi senza interferone anche in questa categoria di pazienti deve essere personalizzata e attuata secondo un giudizio clinico e con l'approvazione del paziente.

**Genotipo 1b naive o relapser a PegIFN e RBV**

PegIFN + RBV + SMV 24 settimane (SMV 12 settimane)	<b>Ottimale</b>	
In questi pazienti rappresenta una terapia caratterizzata da un buon profilo di efficacia. 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 1b non responder a PegIFN e RBV**

PegIFN + RBV + SMV 48 settimane (SMV 12 settimane)	<b>Sconsigliato</b>	
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.		

**Genotipo 1a naive o relapser a PegIFN e RBV**

PegIFN + RBV + SMV 24 settimane (SMV 12 settimane)	<b>Ottimale</b>	
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 PegIFN 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 PegIFN e RBV**

PegIFN + RBV + SMV 48 settimane (SMV 12 settimane)	<b>Sconsigliato</b>	
<p>La durata protratta della terapia, la non elevata efficacia specie nei pazienti con mutazione Q80K della proteasi di HCV e/o null responder a PegIFN + RBV e la necessità dell'impiego di PegIFN non rendono utile questo profilo in questa categoria di pazienti.</p>		

**Genotipo 4 naive o relapser a PegIFN e RBV**

PegIFN + RBV + SMV 24 settimane (SMV 12 settimane)	<b>Ottimale</b>	
<p>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.</p>		

**Genotipo 4 non responder a PegIFN e RBV**

PegIFN + RBV + SMV 48 settimane (SMV 12 settimane)	<b>Sconsigliato</b>	
<p>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.</p>		

## **RITRATTAMENTO DEI PAZIENTI CHE NON HANNO RISPOSTO A TERAPIA CON DAA DI I E II GENERAZIONE**

### **Ritrattamento 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, ribavirina e boceprevir o telaprevir. L'esperienza di ritrattamento di tali pazienti con la combinazione di sofosbuvir e simeprevir, con o senza ribavirina, 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 sofosbuvir-ledipasvir o sofosbuvir e daclatasvir 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 ritrattamento dei pazienti con genotipo 1 che hanno fallito una triplice terapia con Peg-IFN, ribavirina ed inibitori delle proteasi di I generazione devono essere trattati con le combinazioni di sofosbuvir/ledipasvir o sofosbuvir/daclatasvir, con ribavirina per 12 settimane o per 24 settimane senza ribavirina.

### **Ritrattamento dei pazienti che non hanno risposto a DAA di II generazione**

Le raccomandazioni per il ritrattamento dopo il fallimento di terapie IFN-free che prevedono la combinazione di almeno DAA di seconda generazione sono basate su evidenze indirette di efficacia ed in ogni caso seguendo un concetto virologico di base che è quello di ritrattare 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, assieme a un farmaco ad alta barriera genetica di resistenza (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 ribavirina. Per quel che riguarda invece pazienti che hanno fallito regimi terapeutici a base di SOF e RBV, oppure SOF, RBV e PegIFN dati disponibili suggeriscono come tali pazienti possano essere ritrattati con combinazioni di più DAA che includano anche il SOF.

## Conflict of Interest Statement

Esempi: Advisory boards, consulting fees, research grants, speakers bureau, economical support for meeting organization.

Estensore/Revisore	Aziende Farmaceutiche/ Diagnostiche	Relazione
Alessio Aghemo	AbbVie, Gilead Sciences, Janssen Cilag AbbVie, Gilead Sciences, MSD, Janssen Cilag	Advisory boards Speaker Bureau
Barbara Coco	Nessuna	Nessuna
Raffaele Bruno	AbbVie, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, Janssen Cilag, MSD, Roche	He acted as an advisor and/or lecturer
Salvatore Petta	AbbVie, Janssen Cilag, MSD	Advisory boards, consulting fees
Pierluigi Toniutto	AbbVie, Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, MSD, Novartis Farma, Roche	Advisory boards, Speakers Bureau
Alfredo Alberti	AbbVie, Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, MSD, Novartis Farma, Janssen Cilag, Roche	Advisory boards, Speakers bureau, research grants, support for sponsored meetings
Antonio Craxì	Abbott, AbbVie, Achillion, Bayer, Bristol Myers Squibb, Genentech, Gilead Sciences, Janssen Cilag, MSD, Novartis Farma, Roche	Consultancy, advisory boards, research grants
Alessia Ciancio	1-Roche, 2-MSD, 3-Bristol Myers Squibb, 4-Gilead Sciences, 5-Janssen Cilag, 6-AbbVie	Advisory boards: 4, 6 Speakers bureau: 1,2,3,4,5,6
Francesca Ceccherini Silberstein	AbbVie, Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, MSD, ViiV, Roche	Advisory boards, consulting, research grants, speakers bureau/lectures, support for meeting organization
Edoardo G. Giannini	AbbVie, Bayer, Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, GSK, Janssen Cilag, MSD, Novartis	Advisory boards, consulting fees, research grants, speakers bureau
Marco Marzioni	Nessuna	Nessuna
Luca Miele	Rottapharm-Madaus Synageva	Speaker Advisory Board
Marco Senzolo	Novartis, Astellas, Biotest, Alexion	Economical support in meeting organization
Luca Valenti	Nessuna	Nessuna



NP/2015/5432

DEL 16/07/2015

Al Commissario

Al Direttore Sanitario

ASL 2 Olbia

Olbia, 14/07/15

**Oggetto:** Verbale riunione: nuovi farmaci antiepatite C

In data odierna si è tenuto presso la sala riunione della Direzione Sanitaria aziendale l'incontro relativamente alla fornitura dei nuovi farmaci antiepatite sia per i nuovi che per i pazienti già in trattamento. Sono presenti il Commissario Dr P. Tecleme, il Direttore Sanitario Aziendale Dr. S. Ortu, la Dr.ssa E. Cogodda del servizio Committenza ed area controllo, il Direttore dell'U.O. di medicina, Dr M. Achenza, La Dr.ssa G. Ogana medico autorizzato dalla R.A.S. alla prescrizione dei farmaci antiepatite per l'ASL 2 di Olbia, il Responsabile del Servizio Farmaceutico ospedaliero Dr.ssa C. Bucciero, il farmacista dirigente Dr G. Staico, premesso che con nota prot.np/2015 4627 del 11/06/15 si è fatta richiesta alla Direzione Generale di autorizzare l'integrazione della fornitura dei farmaci antiepatite sia per i pazienti già in trattamento che per i nuovi da trattare :

#### Tenuto conto

- che tali farmaci sono inseriti nel Prontuario Terapeutico Nazionale in fascia A e quindi nei LEA e devono essere forniti a tutti i pazienti indipendentemente dall'assegnazione di uno specifico finanziamento;
- che trattasi di farmaci innovativi e quindi devono essere resi immediatamente disponibili ai pazienti eleggibili al trattamento;
- che tali farmaci vengono prescritti dal medico autorizzato dalla RAS rispettando i criteri previsti dall'AIFA, in una prima fase ai pazienti più gravi, tra quelli attualmente in carico;
- che si è convenuto di prescrivere a parità di efficacia e di indicazione terapeutica la terapia che ai prezzi attuali risulta disponibile al minor costo;
- che la Regione Sardegna, allo stato attuale, non dispone di alcun fondo speciale e pertanto non sono previsti rimborsi/ripartizioni di fondi alle Aziende Sanitarie per l'acquisto di tali farmaci;
- che tali farmaci sono dispensati in erogazione diretta;

per tutte le motivazioni indicate sopra si conviene di provvedere alla fornitura dei farmaci richiesti.

Dr P. Tecleme

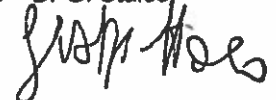

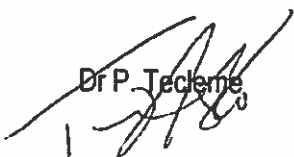
Dr S. Ortu

Dr M. Achenza

Dr.ssa G. Ogana

Dr.ssa C. Bucciero

Dr G. Staico





Ufficio Gare fax. 02.48021540

mailto: [patrizia.maraventano@gilead.com](mailto:patrizia.maraventano@gilead.com) – tel. 02.43920.221

mailto: [miriam.albini@gilead.com](mailto:miriam.albini@gilead.com) – tel. 02.43920.222

Milano, 21/09/2015

Prot. N. 136.2015/Off.GS

Spett.le  
ASL OLBIA  
Via Bazzoni-Sircana, 2-2A  
07026 OLBIA (OT)

**Oggetto: RICHIESTA PREVENTIVO PER IL FARMACO HARVONI**

Il sottoscritto, Dott. Michele Antonio Calò, C.F.: CLAMHL65A28F205S, nato a Milano il 28/01/1965, residente in Via G. Govone, 38, Milano (MI) in qualità di Procuratore Speciale (procura notarile repertorio n. 47882, Raccolta n. 16263 del 19/11/2013), della società

**GILEAD SCIENCES SRL**, con sede legale ed amministrativa in Via Melchiorre Gioia 26, 20124 Milano; tel.. 02 43 920.(221)-(222) – fax: 02 48021540, C.F./P.Iva: 11187430159, iscritta al Registro delle Imprese di Milano in data 19/02/1996 con n. 11187430159 - R.E.A. n. 1443643 del 04/05/1994

Capitale Sociale: €93.600,00

codice attività: 24420 – inizio attività: 31/03/1994

Agenzia delle Entrate - Ufficio Grandi Contribuenti - piazza Carlo Stuparich, 2 - 20148 Milano

in nome e per conto della Società medesima,

**OFFRE**

**1**

Principio attivo: ledispavir + sofosbuvir

**HARVONI 28CPR RIV 90MG/400MG**

Conf. da: 28 cpr 90MG+400MG

Reg. Min. Sanità: 043731013 /E - ATC: J05AX65

Codice interno: HAR392810H - Fascia: A - IVA: 10%

Prezzo a confezione ex-factory (senza IVA): € 16.666,67 (sedecimilaseicentosessantasei, sessantasette)

Prezzo unitario ex-factory (senza IVA): € 595,23821

(cinquecentonovantacinque, ventitremilaottocentoventuno)

Prezzo al pubblico confezione (con IVA) € 27.506,67 (ventisettemilacinquecentosei, sessantasette)

Prezzo al pubblico unitario (con IVA) € 982,38107 (novecentoottantadue, trentottomilacentosette)

Prezzo al pubblico a confezione (senza IVA): € 25.006,06 (venticinquemilasei, zerosei)

Prezzo al pubblico unitario (senza IVA): € 893,0737 (ottocentonovantatre, zersettecetotrentasette)

**Sconto su Pr. Pubbl. (senza IVA): 45,75% (quarantacinque, settantacinque per cento)**

**Sconto su Pr. ex-factory: 18,60% (diciotto, sessanta per cento)**

Prezzo confezione offerto (senza IVA) € 13.566,67 (tredicimilacinquecentosessantasei, sessantasette)

**Prezzo unitario offerto (senza IVA) € 484,52393**

**(quattrocentoottantaquattro, cinquantaduemilatrecentonovantatre)**

Quantità offerta 672 cpr

Totale fornitura (senza IVA) € 325.600,08 (trecentoventicinquemilaseicento, zerootto)

Totale fornitura (con IVA) € 358.160,09 (trecentocinquantottomilacentosessanta, zeronove)

Gli oneri per la sicurezza incidono sul prezzo offerto per € 2,25

Distinti Saluti

**GILEAD SCIENCES SRL**  
Procuratore Speciale  
Dott. Michele Antonio Calò



**ASL Olbia**

*Presidio Ospedaliero "Giovanni Paolo II" Servizio Farmacia Ospedaliera*

Prot. n. NP/2015/4627

Olbia, 11/06/2015

Alla Direzione Generale  
Al Direttore del servizio Provveditorato  
p.c. Direzione Medica del p.o. di Olbia  
p.c. Area P.C.C  
p.c. Direttore u.o. di Medicina p.o. di Olbia.  
Il.ss.

**Oggetto:** Fornitura farmaci antivirali diretti di seconda generazione per l'epatite C cronica programmazione anno 2015 – Farmacia ospedaliera.

Con riferimento alla programmazione per l'anno 2015 della Dr.ssa G. Ogana dell'U.O. di Medicina del P.O. Olbia, dirigente medico autorizzato a livello regionale per l'ASL 2 di Olbia alla prescrizione di farmaci antiepatite C, aggiornata con i nuovi medicinali immessi in commercio nei giorni scorsi e destinati a pazienti con genotipi specifici e/o diversi rispetto a quelli già in trattamento, conformemente al documento di indirizzo dell'Associazione Italiana per lo studio del Fegato –aggiornamento del 26 maggio 2015 (che si allega) e optando per la terapia a minor costo ove possibile, si prevede l'arruolamento di ulteriori pazienti, come indicato nella tabella n°1.

Attualmente sono stati già autorizzati, rispettivamente con delibere n° 290 del 16/03/15, alla ditta Gilead il farmaco Sovaldi per un importo di 496.857€ e con delibera n° 400 del 08/04/15 alla ditta Janssen-C il farmaco Olysio per un importo di 400.000€, si chiede per poter garantire la terapia agli 8 pazienti con Sovaldi un incremento del contratto della ditta Gilead di 360.000 € iva esclusa, mentre risulta sufficiente il contratto con il farmaco Olysio.

Inoltre per i nuovi pazienti si prevedono:

- a) ditta Gilead Sovaldi 28 cpr x 6 mesi x 13 pazienti
- b) i nuovi medicinali per l'epatite C non presenti in nessun elenco di gara:

ditta Gilead: Arvoni 28 cpr x 6 mesi per 4 pazienti;  
ditta Bristol M.S. Daklinza 60 mg 28 cpr x 6 mesi x 15 pazienti;  
ditta Abbvie: Viekirax 56 cpr x 6 mesi x 18 nuovi pazienti;  
ditta Abbvie: Exviera 56 cpr x 6 mesi x 17 nuovi pazienti

Per un importo totale per i nuovi pazienti di 2.913.940€ iva esclusa., pertanto si chiede l'incremento complessivo del budget autorizzativo per il 2015 di 3.273.940 + iva al 10% €, inoltre si potrebbe prevedere un incremento per eventuali nuovi pazienti del 10%.

Si precisa che in tale programmazione non è inclusa l'erogazione dei medicinali del servizio farmaceutico territoriale.

G. Staico

Il Resp. S.S. Farmacia Ospedaliera  
Dr.ssa C. Bucciero

N.B. n°2 allegati

www.aslolia.it  
Sede legale Via Sircana Bazzoni 2-2A  
P.I./C.F. 01687160901  
Olbia (OT)

P.O. "Giovanni Paolo II"  
Via Sircana Bazzoni, loc. Tannaule  
Olbia (OT)

Servizio Farmacia Ospedaliera  
Via Sircana Bazzoni, loc. Tannaule  
Pad. "S" Olbia (OT)  
Tel. 0789-552506-05-30-15  
Fax 0789-648054



# AISF

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998  
Iscritta nell'Elenco di cui all'art. 1, comma 353, della Legge 23.12.2005 n. 266, D.P.C.M. 15.4.2011  
Iscritta nell'Elenco di cui all'art. 14, comma 1, del D.L. 14.3.2005, n. 35, convertito nella Legge 14.5.2005 n. 80, D.P.C.M. 15.4.2011



PUBLIC AFFAIRS AWARDS

ECCELLENZA 2011

SOCIETÀ  
ASSOCIAZIONI  
SCIENTIFICHE

## **Documento di indirizzo dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato per l'uso razionale di antivirali diretti di seconda generazione nelle categorie di pazienti affetti da epatite C cronica ammesse alla rimborsabilità in Italia**

Documento pubblicato on line in data 17 Dicembre 2014

**Aggiornamento del 26 Maggio 2015**

### ***Commissione Consultiva sui nuovi farmaci per l'Epatite C***

Alessio Aghemo, *Milano* - Raffaele Bruno (Coordinatore) *Pavia* - Alessia Ciancio, *Torino*

Barbara Coco, *Pisa* - Salvatore Petta, *Palermo*

### ***Per la Commissione Permanente Trapianto***

Pierluigi Toniutto (Coordinatore), *Udine*

### ***Revisione interna ed advisory***

Alfredo Alberti, *Padova* - Antonio Craxì, *Palermo*

### ***Comitato Coordinatore AISF***

Francesca Ceccherini Silberstein, *Roma* - Edoardo G. Giannini, *Genova* - Luca Miele, *Roma*

Marco Marzioni (Segretario), *Ancona* - Marco Senzolo, *Padova* - Luca Valenti, *Milano*

## RAZIONALE DEL DOCUMENTO

L'obiettivo di questo documento è quello di suggerire, alla luce delle evidenze scientifiche ad oggi disponibili, l'impiego clinico appropriato dei farmaci ad azione antivirale diretta di seconda generazione (DAA) nelle categorie di pazienti affetti da epatite C cronica, secondo i criteri di rimborsabilità approvati dall'Agenzia Italiana del Farmaco. Ciò allo scopo di massimizzare il beneficio clinico per i pazienti e per fare in modo che la corretta allocazione delle risorse favorisca, nel breve termine, l'accesso alla terapia con i DAA a tutti i pazienti affetti da epatite C cronica.

Nel documento vengono suggerite le opzioni terapeutiche ottimali per l'utilizzo dei nuovi farmaci anti HCV nelle categorie di pazienti per le quali è prevista la sua rimborsabilità in Italia. L'obiettivo finale è di fornire al clinico gli strumenti conoscitivi aggiornati per una 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, valutando cioè sia l'efficacia, la durata del trattamento e gli effetti indesiderati. Rimangono inalterate le considerazioni generali sulla gestione clinica del paziente epatopatico. In particolare, si 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 è stato redatto in base alle evidenze scientifiche ed in accordo all'art. 32 della Costituzione Italiana, che sancisce la tutela della salute come "diritto fondamentale dell'individuo e l'interesse della collettività"; non rappresenta una linea guida ma si allinea, per gli schemi terapeutici e le valutazioni di efficacia, alle correnti raccomandazioni EASL, oltre che ai precedenti documenti dell'Associazione. Il documento non è ispirato a logiche di economicità ma alla tutela della salute del paziente, nell'ottica cioè di garantirgli la terapia migliore, secondo le conoscenze attuali. Il documento sarà periodicamente aggiornato in considerazione di eventuali nuove indicazioni, della disponibilità di altri farmaci utilizzabili singolarmente o in combinazioni.

### *Note alla lettura ed abbreviazioni*

Gli schemi terapeutici vengono elencati in base al grado di giudizio; in caso di giudizio analogo, l'elenco viene stilato in ordine alfabetico in base alla prima lettera della prima abbreviazione dello schema terapeutico. Nel caso in cui degli schemi abbiano la stessa prima lettera, l'elenco viene stilato in base alla prima lettera della seconda abbreviazione.

DAC = daclatasvir; DAS = dasabuvir; LDV = ledipasivir; OMB = ombitasvir; PAR = paritaprevir; PegIFN = interferone peghilato; RBV = ribavirina; RTV = ritonavir; SMV = simeprevir; SOF = sofosbuvir.

**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**

PAR/OMB/RTV + DAS + RBV 12-24 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>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". 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 ribavirina.</p>		
SOF + DCV + RBV 12 settimane SOF + DCV 24 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>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 ribavirina 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.</p>		
SOF + LDV + RBV 12 settimane SOF + LDV 24 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>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 ribavirina 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.</p>		
SOF + SMV + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>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 ribavirina. Alcuni dati recenti suggeriscono che l'estensione della terapia a 24 settimane possa essere utile nei pazienti che non tollerano la ribavirina; tale opzione tuttavia al momento non è rimborsabile.</p>		
PegIFN + RBV + SMV 48 settimane (SMV 12 settimane)	<b>Sconsigliata</b>	
<p>La durata della terapia e la necessità dell'impiego di PegIFN non rendono utile questo profilo in questa categoria di pazienti.</p>		

PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
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 PegIFN comporta inoltre un aggravio in termini di effetti indesiderati.		

SOF + RBV 24 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
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**

Il trattamento del paziente in classe B di Child-Pugh è suggerito in ogni caso sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica, 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. Un attento monitoraggio è raccomandabile anche dopo la sospensione del trattamento antivirale, in considerazione del rischio di scompenso epatico in caso di recidiva con flare epatitico.

SOF + DCV + RBV 12 settimane SOF + DCV 24 settimane	<b>Ottimale</b>	
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 ribavirina va considerata in pazienti in grado di tollerarla.		

SOF + LDV + RBV 12 settimane SOF + LDV 24 settimane	<b>Ottimale</b>	
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 ribavirina va considerata in pazienti in grado di tollerarla.		

PAR/OMB/RTV + DAS + RBV 12-24 settimane	<b>Subottimale</b>	
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 ribavirina.		

SOF + SMV + RBV 12 settimane	<b>Subottimale</b>	
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 ribavirina; tale opzione tuttavia al momento non è rimborsabile.		
PegIFN + RBV + SMV 48 settimane (SMV 12 settimane)	<b>Sconsigliata</b>	
L'uso di PegIFN è sconsigliato in questo gruppo di pazienti per l'elevato rischio di complicanze infettive.		
PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
L'uso di PegIFN è sconsigliato in questo gruppo di pazienti per l'elevato rischio di complicanze infettive.		
SOF + RBV 24 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
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	<b>Ottimale</b>	
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 PegIFN e Ribavirina 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	<b>Ottimale</b>	
<p>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 ribavirina 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.</p>		
PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	<b>Subottimale</b>	
<p>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 PegIFN e RBV</p>		
SOF + LDV + RBV 24 settimane	<b>Subottimale</b>	
<p>Questa combinazione viene considerata subottimale in relazione alla scarsa numerosità dei pazienti trattati ed all'efficacia inferiore rispetto alla terapia ottimale.</p>		
SOF + RBV 24 settimane	<b>Subottimale</b>	
<p>Questa combinazione terapeutica garantisce una probabilità di eradicazione significativamente minore rispetto alla terapia ottimale, specialmente nei pazienti con precedenti fallimenti ad altre terapie.</p>		

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

PAR/OMB/RTV + RBV 24 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>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 ribavirina.</p>		
SOF + DCV + RBV 12 settimane SOF + DCV 24 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>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 ribavirina va considerata in pazienti in grado di tollerarla.</p>		

SOF + LDV + RBV 12 settimane SOF + LDV 24 settimane	<b>Ottimale</b>	
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 ribavirina va considerata in pazienti in grado di tollerarla.		
SOF + SMV + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
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 ribavirina. Alcuni dati recenti suggeriscono che l'estensione della terapia a 24 settimane possa essere utile nei pazienti che non tollerano la ribavirina; tale opzione tuttavia al momento non è rimborsabile.		
SOF + RBV 24 settimane	<b>Subottimale</b>	
Questo combinazione terapeutica garantisce una probabilità di eradicazione significativamente minore rispetto alla terapia ottimale.		
PegIFN + RBV + DCV 12/24 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
Questo profilo terapeutico è da considerarsi sconsigliato per la necessità dell'utilizzo di PegIFN che non si associa ad un aumentata efficacia rispetto a regimi privi di PegIFN, e per la durata complessiva del trattamento.		
PegIFN + RBV + SMV 24/48 settimane (SMV 12 settimane)	<b>Sconsigliata</b>	
La durata della terapia e la necessità dell'impiego di PegIFN non rendono utile questo profilo in questa categoria di pazienti.		
PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
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 PegIFN		

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

Il trattamento del paziente in classe B di Child-Pugh è suggerito in ogni caso sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica, 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. Un attento monitoraggio è raccomandabile anche dopo la sospensione del trattamento antivirale, in considerazione del rischio di scompenso epatico in caso di recidiva con flare epatitico.

SOF + DCV + RBV 12 settimane SOF + DCV 24 settimane	<b>Ottimale</b>	
--	-----------------	--

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 ribavirina va considerata in pazienti in grado di tollerarla.

SOF + LDV + RBV 12 settimane SOF + LDV 24 settimane	<b>Ottimale</b>	
--	-----------------	--

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 ribavirina va considerata in pazienti in grado di tollerarla.

PAR/OMB/RTV + RBV 24 settimane	<b>Subottimale</b>	
--------------------------------	--------------------	--

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 ribavirina.

SOF + SMV + RBV 12 settimane	<b>Subottimale</b>	
------------------------------	--------------------	--

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 ribavirina; tale opzione tuttavia al momento non è rimborsabile.

PegIFN + RBV + DCV 12/24 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
------------------------------------	---------------------	--

L'uso di PegIFN è sconsigliato in questo gruppo di pazienti per l'elevato rischio di complicanze.

PegIFN + RBV + SMV 48 settimane (SMV 12 settimane)	<b>Sconsigliata</b>	
--	---------------------	--

L'uso di PegIFN è sconsigliato in questo gruppo di pazienti per l'elevato rischio di complicanze.

PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	<b>Sconsigliata</b>	●
L'uso di PegIFN è sconsigliato in questo gruppo di pazienti per l'elevato rischio di complicanze.		
SOF + RBV 24 settimane	<b>Sconsigliata</b>	●
Questa combinazione terapeutica garantisce una probabilità di eradicazione significativamente minore rispetto alla terapia ottimale.		

## TERAPIA DEL PAZIENTE CON RECIDIVA DI EPATITE DOPO TRAPIANTO DI FEGATO CON FIBROSI METAVIR $\geq 2$ (O S3 ISHAK) O CON VARIANTE FIBROSANTE COLESTATICA

La valutazione clinica e la terapia antivirale del paziente trapiantato di fegato è da considerarsi di stretta pertinenza dello specialista epatologo con comprovata esperienza nella gestione delle problematiche mediche del paziente sottoposto a trapianto di fegato. La disponibilità di numerose nuove strategie terapeutiche ad elevata efficacia e con buon profilo di tollerabilità, rendono in questa categoria di pazienti non più giustificato l'impiego di schemi terapeutici comprendenti l'interferone.

Queste raccomandazioni si basano sui risultati di sicurezza ed efficacia ottenuti dall'impiego dei regimi terapeutici senza interferone, i quali sono stati impiegati principalmente nel trattamento delle forme di ricorrenza con fibrosi  $\geq F2$ . Vi è un forte razionale biologico e clinico nel considerare di trattare la ricorrenza epatitica del graft più precocemente rispetto allo stadio F2. La scelta del momento ideale per iniziare il trattamento tuttavia dovrebbe considerare con priorità l'ottenimento di un'assoluta stabilità clinica del paziente, unitamente al raggiungimento di livelli stabili di immunosoppressione.

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

SOF + DCV $\pm$ RBV 12-24 settimane	<b>Ottimale</b>	
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	<b>Ottimale</b>	
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 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	<b>Ottimale</b>	
<p>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.</p>		

PAR/OMB/RTV + DAS + RBV 24 settimane	<b>Subottimale</b>	
<p>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, ancorché 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.</p>		

SOF + RBV 24 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
<p>Questo schema terapeutico, alla luce delle attuali alternative di più breve durata e di maggiore efficacia, non rappresenta più una terapia di scelta.</p>		

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

SOF + RBV 12-16 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>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 <math>\geq</math>F3 o con ricorrenza di epatite di tipo fibrosante colestatica.</p>		

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

SOF + DCV + RBV 12-24 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>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.</p>		

SOF + RBV 24 settimane	<b>Subottimale</b>	
<p>Rappresenta una terapia ben tollerata ma non modificabile in termini di durata rispetto alla terapia ottimale.</p>		

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

SOF + DCV + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>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.</p>		
SOF + LDV + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>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 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.</p>		
SOF + SMV + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>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.</p>		
PAR/OMB/RTV + RBV 24 settimane	<b>Subottimale</b>	
<p>Questo schema terapeutico presenta importanti, ancorché 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 Paritaprevir è controindicato nella malattia epatica in classe C di Child-Pugh.</p>		
SOF + RBV 24 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
<p>Questo schema terapeutico, alla luce delle attuali alternative di maggiore efficacia, non rappresenta più una terapia di prima scelta.</p>		

**TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON GRAVI MANIFESTAZIONI EXTRA-EPATICHE HCV-CORRELATE (SINDROME CRIOGLOBULINEMICA CON DANNO D'ORGANO, SINDROMI LINFOPROLIFERATIVE A CELLULE B)**

I suggerimenti terapeutici per questa categoria sono relativi al paziente non cirrotico; per il paziente con cirrosi ci si rifaccia alla categoria specifica. I suggerimenti terapeutici sono ottenuti dall'estrapolazione di dati di efficacia e sicurezza nel paziente con epatite cronica senza malattia extra-epatica.

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

PAR/OMB/RTV + DAS ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
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 ribavirina, mentre nei soggetti con infezione da genotipo 1a si consiglia l'associazione con la ribavirina.		
SOF + DCV ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
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 PegIFN e RBV.		
SOF + LDV ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. L'aggiunta della ribavirina può essere utile nel paziente con precedente fallimento terapeutico a PegIFN 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 presentino una bassa carica virale al basale.		
SOF + SMV ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
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 PegIFN e RBV.		
PegIFN + RBV + SMV 48 settimane (SMV 12 settimane)	<b>Sconsigliata</b>	
La durata della terapia e la necessità dell'impiego di PegIFN non rendono utile questo schema terapeutico in questa categoria di pazienti.		



PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
Questo profilo terapeutico è gravato dalla necessità dell'impiego del PegIFN che comporta un aggravio in termini di effetti indesiderati.		

SOF + RBV 24 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
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	<b>Ottimale</b>	
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	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata, in particolare nei pazienti con precedenti fallimenti terapeutici a PegIFN e ribavirina, per i quali questa combinazione è al momento rimborsata in Italia. Sono in corso studi per definire la necessità di associare la ribavirina.		

SOF + RBV 24 settimane	<b>Ottimale</b>	
Questo profilo garantisce una elevata probabilità di eradicazione in particolar modo nel paziente naive.		

SOF + LDV + RBV 12 settimane	<b>Subottimale</b>	
La scarsa efficacia di LDV sul genotipo 3 in studi in vitro e la scarsa numerosità dei pazienti trattati con tale regime terapeutico rendono subottimale al momento l'utilizzo di questa schedula terapeutica.		

PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	<b>Subottimale</b>	
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 PegIFN 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**

PAR/OMB/RTV + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti e richiede l'utilizzo della ribavirina.		
SOF + DCV ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
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 PegIFN e RBV. Sono in corso studi per definire la necessità di RBV.		
SOF + LDV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti.		
SOF + SMV ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
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 PegIFN e ribavirina.		
SOF + RBV 24 settimane	<b>Subottimale</b>	
Questo profilo terapeutico mostra un profilo di efficacia inferiore rispetto agli altri schemi IFN-free, pur non essendo disponibili studi di confronto diretto.		
PegIFN + RBV + DCV 12/24 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
Questo profilo terapeutico è da considerarsi sconsigliato per la necessità dell'utilizzo di PegIFN che non si associa ad un aumentata efficacia rispetto a regimi privi di PegIFN, e per la durata complessiva del trattamento.		
PegIFN + RBV + SMV 24/48 settimane (SMV 12 settimane)	<b>Sconsigliata</b>	
Questo profilo terapeutico mostra un buon profilo di efficacia, ma è da considerarsi sconsigliato per la necessità dell'utilizzo di PegIFN che non si associa ad un aumentata efficacia rispetto a regimi privi di PegIFN, e per la durata complessiva del trattamento.		
PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
Questo profilo terapeutico mostra un buon profilo di efficacia, ma è da considerarsi sconsigliato per la necessità dell'utilizzo di PegIFN che non si associa ad un aumentata efficacia rispetto a regimi privi di PegIFN.		

## 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

PAR/OMB/RTV + DAS ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
--------------------------------------	-----------------	--

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 ribavirina, mentre nei soggetti con infezione da genotipo 1a si consiglia l'associazione con la ribavirina.

SOF + DCV ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
------------------------------	-----------------	--

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 PegIFN e RBV.

SOF + LDV ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
------------------------------	-----------------	--

Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. L'aggiunta della ribavirina può essere utile nel paziente con precedente fallimento terapeutico a PegIFN 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 presentino una bassa carica virale al basale.

SOF + SMV ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
------------------------------	-----------------	--

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 PegIFN e RBV.

PegIFN + RBV + SMV 48 settimane (SMV 12 settimane)	<b>Sconsigliata</b>	
--	---------------------	--

La durata della terapia e la necessità dell'impiego di PegIFN non rendono utile questo schema terapeutico in questa categoria di pazienti.

PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
---------------------------------	---------------------	--

Questo profilo terapeutico è gravato dalla necessità dell'impiego del PegIFN che comporta un aggravio in termini di effetti indesiderati.

SOF + RBV 24 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
------------------------	---------------------	--

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	<b>Ottimale</b>	
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	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata, in particolare nei pazienti con precedenti fallimenti terapeutici a PegIFN e ribavirina, per i quali questa combinazione è al momento rimborsata in Italia. Sono in corso studi per definire la necessità di associare la ribavirina.		

SOF + RBV 24 settimane	<b>Ottimale</b>	
Questo profilo garantisce una elevata probabilità di eradicazione in particolar modo nel paziente naive.		

SOF + LDV + RBV 12 settimane	<b>Subottimale</b>	
La scarsa efficacia di LDV sul genotipo 3 in studi in vitro e la scarsa numerosità dei pazienti trattati con tale regime terapeutico rendono subottimale al momento l'utilizzo di questa schedula terapeutica.		

PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	<b>Subottimale</b>	
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 PegIFN 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**

PAR/OMB/RTV + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti e richiede l'utilizzo della ribavirina.		
SOF + DCV ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
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 PegIFN e RBV. Sono in corso studi per definire la necessità di RBV.		
SOF + LDV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti.		
SOF + SMV ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
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 PegIFN e ribavirina.		
SOF + RBV 24 settimane	<b>Subottimale</b>	
Questo profilo terapeutico mostra un profilo di efficacia inferiore rispetto agli altri schemi IFN-free, pur non essendo disponibili studi di confronto diretto.		
PegIFN + RBV + DCV 12/24 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
Questo profilo terapeutico è da considerarsi sconsigliato per la necessità dell'utilizzo di PegIFN che non si associa ad un aumentata efficacia rispetto a regimi privi di PegIFN, e per la durata complessiva del trattamento.		
PegIFN + RBV + SMV 24/48 settimane (SMV 12 settimane)	<b>Sconsigliata</b>	
Questo profilo terapeutico mostra un buon profilo di efficacia, ma è da considerarsi sconsigliato per la necessità dell'utilizzo di PegIFN che non si associa ad un aumentata efficacia rispetto a regimi privi di PegIFN, e per la durata complessiva del trattamento.		
PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
Questo profilo terapeutico mostra un buon profilo di efficacia, ma è da considerarsi sconsigliato per la necessità dell'utilizzo di PegIFN che non si associa ad un aumentata efficacia rispetto a regimi privi di PegIFN.		

**TERAPIA DEL PAZIENTE IN LISTA PER TRAPIANTO EPATICO CON CIRROSI MELD <25 e/o CON HCC ALL'INTERNO DEI CRITERI DI MILANO CON LA POSSIBILITA' DI ATTESA IN LISTA DI ALMENO 2 MESI**

L'indicazione e la gestione della terapia antivirale nei pazienti in lista di attesa per trapianto è raccomandata solo per epatologi esperti nella gestione del paziente con malattia di fegato avanzata, operanti o in stretta collaborazione con gli epatologi referenti dei centri di trapianto epatico. La disponibilità di numerose nuove strategie terapeutiche ad elevata efficacia e con buon profilo di tollerabilità, rendono in questa categoria di pazienti non più giustificato l'impiego di schemi terapeutici comprendenti l'interferone.

Al fine di ottenere una efficace prevenzione della ricorrenza della epatite HCV relata post trapianto, basandosi sui dati derivanti dagli studi effettuati sulla combinazione terapeutica di SOF + RBV, è necessario mantenere il paziente con una soppressione della replica virale di almeno 30 giorni continuativi prima del trapianto. Su tali premesse sono state privilegiate in termini di raccomandazione le terapie che possono essere utilizzate per periodi di tempo più brevi.

Se l'obiettivo di candidare il paziente alla terapia antivirale pre-trapianto è quello di prevenire la ricorrenza dell'infezione post trapianto, il tempo stimato di attesa in lista deve essere attentamente valutato per permettere di raggiungere questo obiettivo.

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

SOF + DCV + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
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	<b>Ottimale</b>	
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	<b>Ottimale</b>	
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.		

PAR/OMB/RTV + DAS + RBV 12-24 settimane	<b>Subottimale</b>	
<p>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.</p>		

SOF + RBV fino al momento del trapianto o per un massimo di 48 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
<p>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 &lt;25. La sua lunga durata la rende attualmente non competitiva con altri regimi terapeutici di durata più breve ed efficacia maggiore.</p>		

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

SOF + RBV 12-16 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici.</p>		

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

SOF + DCV + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>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.</p>		

SOF + RBV 24 settimane	<b>Subottimale</b>	
<p>Rappresenta una terapia efficace in questi pazienti ma attualmente meno competitiva rispetto ad altri schemi di più breve durata.</p>		

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

SOF + DCV + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
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	<b>Ottimale</b>	
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	<b>Ottimale</b>	
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.		
PAR/OMB/RTV + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
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	<b>Sconsigliata</b>	
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.		



**TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA DOPO TRAPIANTO DI ORGANO SOLIDO (NON FEGATO) O DI MIDOLLO CON FIBROSI METAVIR  $\geq 2$  (O CORRISPONDENTE ISHAK)**

In considerazione della disponibilità di vari regimi terapeutici interferon-free e delle evidenze della letteratura sul potenziale effetto favorente lo sviluppo di rigetto del graft da parte dell'interferone, in questa categoria di pazienti devono essere considerati esclusivamente regimi terapeutici privi di interferone. I suggerimenti terapeutici per questa categoria sono relativi al paziente non cirrotico; per il paziente con cirrosi ci si rifaccia alla categoria specifica.

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

SOF + DCV $\pm$ RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e con assenza di significative interazioni farmacologiche con i farmaci immunosoppressori. Nei pazienti con cirrosi è consigliato aggiungere la RBV. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.		
SOF + LDV $\pm$ RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. Nei pazienti con cirrosi è consigliato aggiungere la 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 $\pm$ RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
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.		
PAR/OMB/RTV + DAS + RBV 12/24 settimane	<b>Subottimale</b>	
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 Dasabuvir che il Paritaprevir sono controindicati nella malattia epatica in classe C di Child-Pugh.		

SOF + RBV 24 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
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	<b>Ottimale</b>	
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 12-24 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta lo schema terapeutico di scelta in quanto di durata più breve. Può essere utilizzato nei pazienti con cirrosi epatica in in classe B di Child-Pugh e nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.		

SOF + RBV 24 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata ma con durata più lunga rispetto alla terapia con DCV nei pazienti senza cirrosi.		

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

SOF + DCV + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
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	<b>Ottimale</b>	
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	<b>Ottimale</b>	
<p>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.</p>		
PAR/OMB/RTV + RBV 12 settimane	<b>Subottimale</b>	
<p>Rappresenta una terapia efficace, tuttavia questo schema terapeutico è associato ad importanti, ancorché 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 Paritaprevir è controindicato nella malattia epatica in classe C di Child-Pugh.</p>		
SOF + RBV 24 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
<p>Questo schema terapeutico, alla luce delle attuali alternative di più breve durata e di maggiore efficacia, non rappresenta più una terapia di prima scelta.</p>		

**TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON FIBROSI METAVIR F0-F2  
(O CORRISPONDENTE ISHAK)**

La scelta nel trattare questa categoria di pazienti con strategie a base di PegIFN/RBV o attendere la disponibilità di regimi senza interferone anche in questa categoria di pazienti deve essere personalizzata e attuata secondo un giudizio clinico e con l'approvazione del paziente.

**Genotipo 1b naive o relapser a PegIFN e RBV**

PegIFN + RBV + SMV 24 settimane (SMV 12 settimane)	<b>Ottimale</b>	
In questi pazienti rappresenta una terapia caratterizzata da un buon profilo di efficacia. 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 1b non responder a PegIFN e RBV**

PegIFN + RBV + SMV 48 settimane (SMV 12 settimane)	<b>Sconsigliato</b>	
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.		

**Genotipo 1a naive o relapser a PegIFN e RBV**

PegIFN + RBV + SMV 24 settimane (SMV 12 settimane)	<b>Ottimale</b>	
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 PegIFN 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 PegIFN e RBV**

PegIFN + RBV + SMV 48 settimane (SMV 12 settimane)	<b>Sconsigliato</b>	
<p>La durata protratta della terapia, la non elevata efficacia specie nei pazienti con mutazione Q80K della proteasi di HCV e/o null responder a PegIFN + RBV e la necessità dell'impiego di PegIFN non rendono utile questo profilo in questa categoria di pazienti.</p>		

**Genotipo 4 naive o relapser a PegIFN e RBV**

PegIFN + RBV + SMV 24 settimane (SMV 12 settimane)	<b>Ottimale</b>	
<p>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.</p>		

**Genotipo 4 non responder a PegIFN e RBV**

PegIFN + RBV + SMV 48 settimane (SMV 12 settimane)	<b>Sconsigliato</b>	
<p>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.</p>		

## **RITRATTAMENTO DEI PAZIENTI CHE NON HANNO RISPOSTO A TERAPIA CON DAA DI I E II GENERAZIONE**

### **Ritrattamento 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, ribavirina e boceprevir o telaprevir. L'esperienza di ritrattamento di tali pazienti con la combinazione di sofosbuvir e simeprevir, con o senza ribavirina, 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 sofosbuvir-ledipasvir o sofosbuvir e daclatasvir 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 ritrattamento dei pazienti con genotipo 1 che hanno fallito una triplice terapia con Peg-IFN, ribavirina ed inibitori delle proteasi di I generazione devono essere trattati con le combinazioni di sofosbuvir/ledipasvir o sofosbuvir/daclatasvir, con ribavirina per 12 settimane o per 24 settimane senza ribavirina.

### **Ritrattamento dei pazienti che non hanno risposto a DAA di II generazione**

Le raccomandazioni per il ritrattamento dopo il fallimento di terapie IFN-free che prevedono la combinazione di almeno DAA di seconda generazione sono basate su evidenze indirette di efficacia ed in ogni caso seguendo un concetto virologico di base che è quello di ritrattare 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, assieme a un farmaco ad alta barriera genetica di resistenza (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 ribavirina. Per quel che riguarda invece pazienti che hanno fallito regimi terapeutici a base di SOF e RBV, oppure SOF, RBV e PegIFN dati disponibili suggeriscono come tali pazienti possano essere ritrattati con combinazioni di più DAA che includano anche il SOF.

## Conflict of Interest Statement

Esempi: Advisory boards, consulting fees, research grants, speakers bureau, economical support for meeting organization.

Estensore/Revisore	Aziende Farmaceutiche/ Diagnostiche	Relazione
Alessio Aghemo	AbbVie, Gilead Sciences, Janssen Cilag AbbVie, Gilead Sciences, MSD, Janssen Cilag	Advisory boards Speaker Bureau
Barbara Coco	Nessuna	Nessuna
Raffaele Bruno	AbbVie, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, Janssen Cilag, MSD, Roche	He acted as an advisor and/or lecturer
Salvatore Petta	AbbVie, Janssen Cilag, MSD	Advisory boards, consulting fees
Pierluigi Toniutto	AbbVie, Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, MSD, Novartis Farma, Roche	Advisory boards, Speakers Bureau
Alfredo Alberti	AbbVie, Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, MSD, Novartis Farma, Janssen Cilag, Roche	Advisory boards, Speakers bureau, research grants, support for sponsored meetings
Antonio Craxì	Abbott, AbbVie, Achillion, Bayer, Bristol Myers Squibb, Genentech, Gilead Sciences, Janssen Cilag, MSD, Novartis Farma, Roche	Consultancy, advisory boards, research grants
Alessia Ciancio	1-Roche, 2-MSD, 3-Bristol Myers Squibb, 4-Gilead Sciences, 5-Janssen Cilag, 6-AbbVie	Advisory boards: 4, 6 Speakers bureau: 1,2,3,4,5,6
Francesca Ceccherini Silberstein	AbbVie, Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, MSD, ViiV, Roche	Advisory boards, consulting, research grants, speakers bureau/lectures, support for meeting organization
Edoardo G. Giannini	AbbVie, Bayer, Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, GSK, Janssen Cilag, MSD, Novartis	Advisory boards, consulting fees, research grants, speakers bureau
Marco Marzioni	Nessuna	Nessuna
Luca Miele	Rottapharm-Madaus Synageva	Speaker Advisory Board
Marco Senzolo	Novartis, Astellas, Biotest, Alexion	Economical support in meeting organization
Luca Valenti	Nessuna	Nessuna

**TABELLA N°1 NUOVI PAZIENTI ARRUOLABILI CON ANTIVIRALI PER EPATITE C -09/06/2015**

DITTA FORNITRICE	FARMACO	Q OCCORRENTI	NUOVI PAZ	COSTO UNITARIO S/Z IVA	QUANTITA'/T RATTAMENTO	IMPORTO/T RATTAMENTO	IMPORTO TOTALE (SENZA IVA)
GILEAD	SOVALDI	2.184	13	440,47	168	73.999	961.986
GILEAD	ARVONI	672	4	484,52	168	81.399	325.597
JANSSEN CILAG	OLYSIO	504	3	214,28	168	35.999	107.997
BRISTOL M.S.	DAKLINZA	2.520	15	202,35	168	33.995	509.922
ABBVIE	VIEKIRAX	6.048	18	147,85	336	49.678	894.197
ABBVIE	EXVIERA	5.712	17	20	336	6.720	114.240
<b>IMPORTO TOTALE</b>							<b>2.913.940</b>