



# **UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA**

---

## **FACOLTÀ DI FARMACIA**

### **SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN FARMACIA OSPEDALIERA**

---

**ALESSIO VALERIO**

---

**Epatite C e nuovi antivirali diretti: monitoraggio e farmacovigilanza.**

### **TESI DI SPECIALIZZAZIONE**

---

**Relatori:**

**Prof.ssa AGATA COPANI**

**Dott.ssa DEBORA SGARLATA**

---

**ANNO ACCADEMICO 2014-2015**

# Indice

<b>Introduzione.</b>	1
<b>1 Parte generale.</b>	4
1.1 Epatite C: dati epidemiologici.	4
1.2 Virus dell'epatite C.	5
1.3 Aspetti clinici epatite C.	8
1.4 Diagnosi dell'epatite C.	14
1.5 Trattamento dell'infezione da HCV.	19
1.6 Modalità d'accesso al trattamento con i nuovi antivirali diretti.	22
<b>2. Farmaci in uso per il trattamento dell'epatite C.</b>	26
2.1 Interferone peghilato alfa 2A (Pegasys) e 2B (Pegintron).	26
2.2 Ribavirina.	28
2.3 Boceprevir (VICTRELIS) Telaprevir (INCIVO).	30
2.4 Sofosbuvir (SOVALDI).	32
2.5 Simeprevir (OLYSIO).	37
2.6 Daclatasvir (DAKLINZA).	42
2.7 Sofosbuvir/Ledipasvir (HARVONI).	47
2.8 Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir (VIEKIRAX) e dasabuvir (EXVIERA).	49
<b>3. Parte sperimentale.</b>	55
3.1 Materiali e metodi.	55
3.2 Risultati e discussioni.	55
3.2.1 Sofosbuvir.	55
3.2.2 Simeprevir.	59
3.2.3 Daclatasvir.	62
3.2.4 Sofosbuvir/ledipasvir.	63
3.2.5 Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir e dasabuvir.	65
3.2.6 Segnalazioni di ADRs pervenute presso il P.O. Umberto I, Siracusa.	68
<b>4 Conclusioni.</b>	73
<b>5 Bibliografia e sitografia.</b>	79

## **Introduzione.**

L'epatite C è una patologia virale ad elevato tasso di cronicizzazione, le cui conseguenze a lungo termine (cirrosi, carcinoma epatico) possono risultare fatali. Negli ultimi anni il numero e l'efficacia delle opzioni terapeutiche disponibili contro questa malattia è aumentato grazie all'immissione in commercio di farmaci con meccanismo d'azione innovativo, i cosiddetti antivirali ad azione diretta (DAAs, *direct-acting antiviral agents*). Questi farmaci hanno permesso di innalzare considerevolmente la percentuale di successo terapeutico nella forma cronica dell'infezione in confronto alle terapie classiche basate su interferone. Si stanno infatti affermando nuovi schemi terapeutici *IFN-free* (che vedono la combinazione di due o più DAAs, talvolta associati ad un altro farmaco classico, la ribavirina) che appaiono al contempo più efficaci e notevolmente più sicuri, almeno in base ai dati raccolti dagli studi clinici. Visto l'enorme impatto sulla terapia dell'epatite C a questi farmaci è stata riconosciuta l'innovatività terapeutica e sono stati approvati con procedura centralizzata accelerata dall'EMA.

L'immissione sul mercato di questi farmaci è però davvero molto recente, per cui i dati legati al loro utilizzo su una popolazione "reale", in condizioni differenti da quelle "ideali" ricreate all'interno di un *clinical trial*, sono ancora limitati.

È dunque essenziale, particolarmente in queste fasi iniziali, l'utilizzo di strumenti atti a valutare *effectiveness* (efficacia nelle condizioni reali, riscontrabili nella pratica clinica quotidiana), *efficiency* (rapporto

costo/efficacia), sicurezza e tollerabilità reali di queste nuove terapie. Tutti questi farmaci, in quanto nuove entità molecolari, sono in effetti inseriti nella lista dei medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale.

La farmacovigilanza, definita dall'OMS come “l’insieme di attività il cui obiettivo è quello di fornire, in modo continuativo, le migliori informazioni possibili sulla sicurezza dei farmaci permettendo l’adozione delle misure regolatorie opportune e in tal modo assicurare che i farmaci disponibili sul mercato presentino, nelle condizioni d’utilizzo autorizzate, un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione”, rappresenta, come è evidente dalla definizione stessa, lo strumento fondamentale per il continuo *reassessment* del profilo di sicurezza e tollerabilità dei farmaci.

Sulla base della normativa attuale, che nasce dal recepimento del regolamento 1235/2010/ UE e della Direttiva 2010/84/UE, al fine di potenziare il sistema di farmacovigilanza sono previsti obblighi specifici per le aziende produttrici, quali la predisposizione di un *Risk Management Plan* (RMP) e la presentazione di *Periodic Safety Update Records* (PSURs).

La farmacovigilanza si avvale inoltre delle segnalazioni di sospette ADRs (Adverse Drug Reactions) provenienti dalla base: è previsto l'obbligo, per medici e operatori sanitari, di segnalare tutte le sospette reazioni avverse di cui vengano a conoscenza nell'ambito delle loro attività entro 2 giorni (36 ore nel caso di farmaci biologici). Il responsabile di farmacovigilanza (figura prevista all'interno di ogni azienda sanitaria) deve inserire tali segnalazioni nella rete nazionale farmacovigilanza (RNF) entro 7 giorni. I dati confluiscono in

seguito nel database europeo EudraVigilance, che raccoglie le segnalazioni di sospette ADR provenienti da tutti gli Stati Membri, entro 15 giorni per le segnalazioni gravi ed entro 90 giorni per quelle non gravi.

Scopo di questa tesi è, in particolare, verificare se dal momento in cui questi farmaci hanno raggiunto il mercato siano emerse delle criticità precedentemente non riscontrate, attraverso l'analisi dei dati inseriti all'interno della RNF e delle segnalazioni di sospette ADRs pervenute presso il P.O. Umberto I di Siracusa e il confronto di questi dati con le informazioni in merito ad ADRs note presenti in letteratura e nelle schede tecniche di questi medicinali.

## **1 Parte generale.**

### **1.1 Epatite C: dati epidemiologici.**

Circa 150 milioni di persone nel mondo soffrono di infezione cronica da HCV, e in Europa si stima che i soggetti infetti siano circa 8 milioni (1,3%), distribuiti in maniera eterogenea nei diversi stati. In particolare si registrano tassi di prevalenza medio-alti nell'Europa dell'est e meridionale, mentre in Europa occidentale e settentrionale i tassi di prevalenza sono bassi ( $\leq 1\%$ ). [[1](#)]

Relativamente alla situazione italiana, in base ai dati epidemiologici raccolti dal SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta) a partire dal 1985, anno della sua fondazione, si è potuto osservare come l'incidenza della malattia in Italia sia fortemente diminuita negli ultimi decenni: dal 1985 in cui il tasso di incidenza era 5 nuovi casi/100.000 abitanti, si è arrivati attraverso un progressiva, costante diminuzione ad un tasso di 0,2 casi/100.000 abitanti nel 2014 (bisogna però tener conto che, essendo la patologia spesso asintomatica nella sua fase acuta, l'incidenza reale potrebbe essere sottostimata). La diminuzione di incidenza ha interessato in particolar modo i soggetti d'età compresa fra i 15 e i 24 anni (verosimilmente per cambiamenti comportamentali da parte dei tossicodipendenti). L'età dei nuovi casi è in aumento, e già da due anni la fascia di età maggiormente colpita è stata quella 35-54 anni. Inoltre, riguardo alla distribuzione per genere, negli ultimi anni il rapporto uomini/donne è andato diminuendo anche se nel 2014 il numero di maschi tra i casi è ancora superiore (59%). I maggiori fattori di rischio sono gli interventi chirurgici, l'esposizione percutanea in corso di

trattamenti cosmetici, i rapporti sessuali non protetti e l'uso di droghe per via endovenosa. [2]

Pur con una riduzione dell'incidenza così pronunciata, essendo l'epatite C una patologia con un' elevata tendenza a cronicizzare, la prevalenza rimane elevata: l'Italia è in effetti uno dei paesi europei in cui il virus è più presente, in particolare al sud e nelle isole (circa 8,0%, mentre al centro e al nord i tassi di prevalenza oscillano intorno al 2%) e nella fascia d'età tra i 41 e i 65 anni (probabilmente un'eredità degli anni '50, prima che le modalità di trasmissione del virus fossero note e causata dall'abitudine diffusa di riutilizzare aghi non sterilizzati o siringhe in vetro) [3]

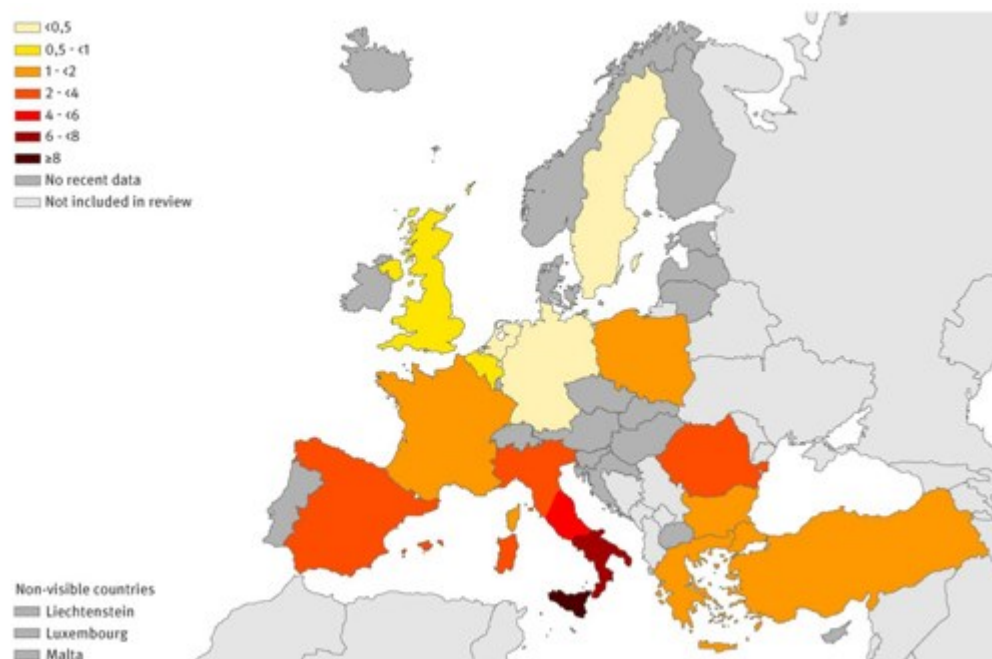


Figura 1: tassi di prevalenza dell'infezione da HCV in Europa

## 1.2 Virus dell'epatite C.

Il virus dell'epatite C (*Hepatitis C Virus*, HCV) è un virus a RNA a singolo filamento, appartenente al genere *Hepacivirus* della famiglia dei *Flaviviridae*.

Il genoma è avvolto da un capside proteico, rivestito a sua volta da un pericapside a composizione prevalentemente lipidica, sulla cui superficie sono espresse due distinte glicoproteine (*Envelope glycoproteins*, E1 ed E2). E1 ed E2 possiedono regioni ipervariabili responsabili della grande variabilità antigenica del virus. Ad oggi sono stati identificati 6 genotipi virali principali (nominati da 1 a 6) e oltre 120 sottotipi (a, b, c, ecc.); inoltre, all'interno dell'individuo infetto si verificano numerose mutazioni da cui originano le cosiddette "Quasispecie" [4].

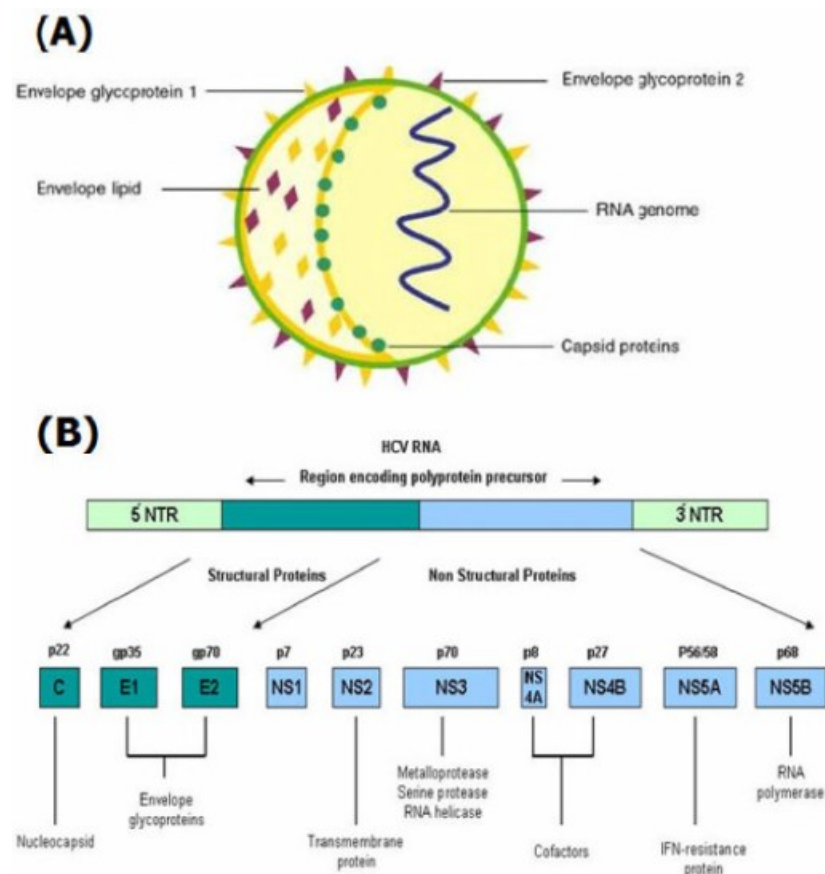


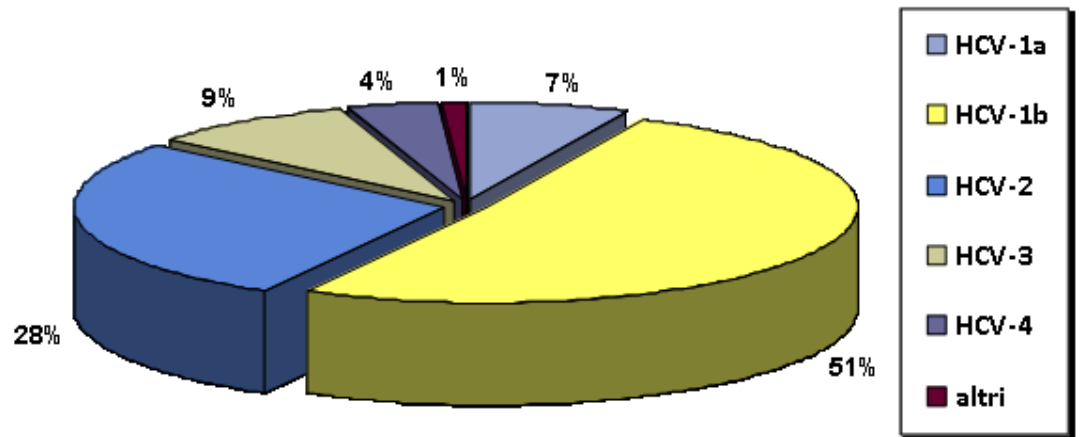
Figura 2: Virus HCV: A) struttura del virione assemblato; B) struttura del genoma

Una volta all'interno dell'epatocita il genoma viene liberato dal nucleo che lo protegge e tradotto dai ribosomi della cellula ospite in un precursore



polipeptidico, da cui originano per processazione le diverse proteine virali strutturali (*core* e proteine dell'*envelope* E1 ed E2) e non strutturali (indicate con la sigla NS -*non structural*- ovvero proteine funzionali come proteasi, polimerasi, etc.). La processazione è portata avanti da proteasi dell'ospite in concerto con una proteasi virale, la serin-proteasi NS3. Tra le proteine prodotte vi è la NS5B, una RNA polimerasi RNA-dipendente responsabile della replicazione del genoma: il processo è caratterizzato da bassa fedeltà, con frequenti mutazioni, da cui originano varianti associate a resistenza. Tutto ciò rende conseguentemente necessari, nel trattamento dell'infezione, schemi terapeutici comprendenti più farmaci, al fine di massimizzare le probabilità di successo e ridurre il rischio di comparsa di resistenze. Inoltre l'elevata variabilità antigenica del virus rende praticamente impossibile la produzione di vaccini anti-HCV.

I vari genotipi virali sono diversamente distribuiti nel mondo con una prevalenza del tipo 1, ed il sottotipo 1b è il più diffuso in Italia. Diversi genotipi sono associati a diversa responsività alla terapie, differente decorso e grado di severità (i genotipi 1 e 4 sono quelli generalmente più difficili da trattare).



*Figura 3: distribuzione dei diversi genotipi di virus HCV in Italia*

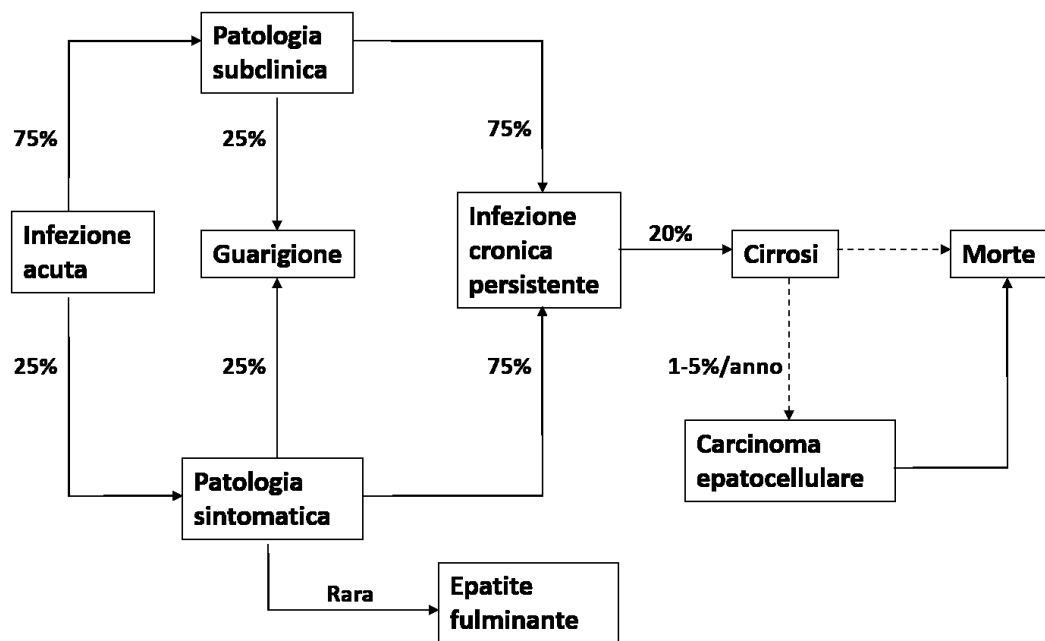
### **1.3 Aspetti clinici epatite C.**

L'epatite C è una malattia del fegato causata dall'infezione del virus HCV.

L'infezione spesso decorre in maniera asintomatica o presenta sintomi vaghi e aspecifici. Il quadro istopatologico nella forma acuta presenta, quali elementi caratteristici, il rigonfiamento e l'apoptosi degli epatociti, che è responsabile della formazione dei corpi acidofili (corpi di Councilman) comunemente presenti nelle biopsie epatiche. Vi è inoltre un'infiltrazione linfocitaria, costituita in particolare da cellule T citotossiche, ipertrofia/iperplasia delle cellule di Kupffer, un livello variabile di colestasi, fenomeni rigenerativi degli epatociti ed infiammazione degli spazi portalì. Il lobulo epatico assume un aspetto disorganizzato.

La guarigione dall'infezione acuta avviene in circa il 20-25% dei casi, ma in un'elevata percentuale di soggetti (circa 75-80%), questa può cronicizzare (si

parla di forma cronica quando l'infiammazione e la necrosi durano per almeno 6 mesi) e trasformarsi in una patologia di lunga durata. La facilità con cui si verifica la cronicizzazione dell'epatite da virus C è probabilmente legata al fatto che, come già sottolineato, le proteine del rivestimento del virus sono codificate da regioni del genoma ipervariabili, cosa che impedisce lo sviluppo di un'immunità naturale efficace.







*Tabella 1: evoluzione della patologia*

L'infiammazione è inizialmente limitata agli spazi portalì (vi è infiltrazione linfatica negli spazi portalì con solo una minima componente fibrotica) e va progressivamente estendendosi al lobulo epatico. L'infiammazione si associa inoltre a necrosi degli epatociti, che inizia negli spazi periportalì per poi coinvolgere zone interne al lobulo epatico, e conseguente formazione di tessuto cicatriziale, ovvero la fibrosi. La fibrosi è dunque caratterizzata dalla proliferazione della matrice extracellulare a discapito del parenchima epatico.

L'accumulo di proteine della matrice extracellulare al livello epatico determina una progressiva alterazione dell'architettura del fegato, caratterizzata nelle fasi iniziali dalla formazione di setti fibrosi. La progressione della fibrosi porta alla formazione di ponti tra i diversi spazi portal, e tra questi e la vena centrolobulare. Vi sono segni di rigenerazione epatica, ma non sono presenti noduli rigenerativi come nella cirrosi. Nell'infezione cronica la progressione a cirrosi si verifica in circa il 10% dei pazienti in 10 anni, ma l'evoluzione della patologia verso la cirrosi può venire notevolmente facilitata dal consumo di alcol.

La cirrosi è caratterizzata da fibrosi diffusa e dalla presenza di noduli rigenerativi (derivanti dalla proliferazione degli epatociti) che distorcono il letto vascolare e la struttura stessa del lobulo epatico. La normale architettura del fegato ne risulta alterata, con una diminuita funzionalità e un aumento della resistenza vascolare offerta dall'organo al flusso ematico portale: ciò porta a sviluppo, rispettivamente, di insufficienza epatica e ipertensione portale [5].

			
Fegato sano	Fibrosi	Cirrosi	Carcinoma epatocellulare
	L'inflammatione continua porta a necrosi degli epatociti e formazione di tessuto cicatriziale	La fibrosi diffusa blocca la normale circolazione sanguigna attraverso l'organo, interferendo con le sue funzioni	

*Tabella 2: evoluzione del danno epatico nell'epatite C*

La cirrosi può restare asintomatica, senza che i pazienti sviluppino complicanze, per molti anni.

In questa fase si parla di *cirrosi compensata*: la pressione sanguigna della vena porta non è ancora eccessivamente alta ed il numero di epatociti funzionanti rimane sufficiente. Se durante questo periodo non viene cominciata alcuna terapia e non viene eliminata la causa della malattia, la pressione della vena porta continua ad aumentare, e con essa il danno epatico, mentre continua a ridursi il numero di epatociti funzionanti. I primi sintomi avvertibili dopo una continua degenerazione epatica sono: perdita di appetito, di peso e di massa muscolare. Negli stadi avanzati della malattia, durante la cosiddetta *cirrosi scompensata*, compaiono ittero, ascite, edemi agli arti inferiori, prurito, piastrinopenia con alterazioni della coagulazione e facili sanguinamenti (ecchimosi e petecchie).

L'ascite (accumulo di liquido trasudatizio nella cavità retroperitoneale) e gli edemi sono dovuti all'ipertensione portale e all'ipoalbuminemia. Quest'ultima

è causata dall'insufficienza epatica e comporta riduzione della pressione oncotica plasmatica. Una possibile complicanza è la peritonite batterica spontanea, cioè l'infezione del liquido ascitico per traslocazione batterica di microrganismi di origine enterica (*E. coli*, *enterobacteriaceae*).

L'aumento del rischio di sanguinamento è invece da imputare all'alterata funzionalità epatica, che interferisce, tra le altre cose, con la produzione dei fattori della coagulazione e con il metabolismo della vitamina K. In particolare il sanguinamento di varici è tipico dei pazienti cirrotici, e può causare un'emorragia gastrointestinale, per rottura delle varici esofagee (60% dei casi) o originante da altre sedi come le varici gastriche, o lesioni erosive o ulcerose gastrointestinali.

Altre importanti complicanze della cirrosi scompensata sono la sindrome epato-renale (insufficienza renale associata a grave malattia epatica, senza che vi siano anomalie dimostrabili a livello renale) e l'encefalopatia epatica. Questa è una malattia metabolica in parte causata da un'alterazione nel circolo enteroepatico, che consente l'accesso al SNC di sostanze che sfuggono al processo di detossificazione nel fegato. Col progredire della malattia la sintomatologia, che prevede inizialmente alterazioni dell'umore, del ritmo sonno/veglia e dello stato mentale, può evolversi sino a portare al coma e alla morte). Le alterazioni metaboliche associate alla funzionalità epatica compromessa possono inoltre condurre a ipercolesterolemia, steatosi epatica, insulino-resistenza e diabete di tipo 2 [6].

La cirrosi scompensata si associa ad una ridotta sopravvivenza e l'unica

strategia terapeutica efficace è rappresentata in questo caso dal trapianto di fegato. La cirrosi rappresenta inoltre un fattore di rischio per lo sviluppo del carcinoma epatocellulare [7].

Per definire in maniera oggettiva il grado di compromissione epatica si utilizzano diversi sistemi di *scoring*. Un esempio è il sistema Child-Pugh per definire il grado di cirrosi, che prende in esame cinque diversi parametri clinici correlati al grado di funzionalità epatica (bilirubina totale, albumina sierica, tempo di protrombina, ascite ed encefalopatia). A ciascuno dei parametri considerati è assegnato uno *score* da 1 a 3; sommando i punteggi si ottiene un totale tanto più alto quanto più è alterata la funzione dell'organo. Le classi di Child-Pugh sono A (punteggio di 5-6), B (7-9) e C (>10). Un punteggio >7 (classe B) indica già una cirrosi scompensata ed è considerato il livello minimo per essere inserito nella lista degli eleggibili al trapianto di fegato [8].

Fattore	Unità	1	2	3
<b>Bilirubina sierica</b>	<b>mol/l mg/dl</b>	<b>&lt;34 &lt;2.0</b>	<b>34-51 2.0-3.0</b>	<b>&gt;51 &gt;3.0</b>
<b>Albumina sierica</b>	<b>g/dl</b>	<b>&gt;3.5</b>	<b>3.0-3.5</b>	<b>&lt;3.5</b>
<b>Prolungamento del tempo di protrombina</b>	<b>Secondi</b>	<b>&lt;4.0</b>	<b>4.0-6.0</b>	<b>&gt;6.0</b>
<b>Ascite</b>		<b>Assente</b>	<b>Facilmente controllata</b>	<b>Scarsamente controllata</b>
<b>Encefalopatia</b>		<b>Assente</b>	<b>Minima</b>	<b>Avanzata</b>

Tabella 3: sistema di scoring di Child-Pugh

#### 1.4 Diagnosi dell'epatite C.

La diagnosi di infezione da HCV si basa essenzialmente sulla positività degli anticorpi anti HCV. Considerando che la malattia è quasi sempre asintomatica, sia nella fase acuta che cronica non complicata, la diagnosi è molto spesso occasionale o a seguito di un test di *screening* di anticorpi anti-HCV (per interventi chirurgici, in soggetti a rischio, in donatori di sangue, ecc.) o in caso di un riscontro casuale di ipertransaminasemia.

Gli anticorpi anti-HCV possono essere individuati attraverso test immunoenzimatici (EIA) che evidenziano anticorpi contro il *core* ed antigeni non strutturali del virus. I test oggi utilizzati (EIA di III generazione) hanno una elevata attendibilità: 99% di sensibilità e specificità nei soggetti con sistema immunitario normale. Raramente sono necessari test di conferma (immunoblotting). In caso di risultato negativo non sono necessari ulteriori accertamenti; viceversa, per precisare il tipo di infezione (cronica o acuta, attiva o non attiva, in atto o pregressa) sono necessarie altre indagini. In particolare la determinazione della viremia, ovvero un test per individuare la presenza di HCV-RNA con metodica PCR rappresenta il successivo *step* di valutazione. Se il test è positivo, viene accertata l'attività replicativa virale e non servono ulteriori determinazioni da un punto di vista diagnostico (mentre valutare la risposta virologica precoce durante la terapia, la risposta a fine terapia e la risposta sostenuta possono essere importanti, come vedremo più avanti, per determinare la risposta alla terapia).

Se invece il test è negativo ci sono tre possibili spiegazioni:



1. Il risultato del EIA per determinare anticorpi anti-HCV è un falso positivo;
2. Il paziente è guarito da una infezione acuta precedente;
3. Il paziente è attualmente infetto in acuto, ma non ha ancora sviluppato una viremia significativa.

In questi casi si consiglia di ripetere il test per l'HCV-RNA dopo 3 mesi, per distinguere tra un'infezione acuta e il recupero da una vecchia infezione. In realtà l'HCV-RNA può essere individuato con le metodiche disponibili anche dopo due settimane dall'infezione, per cui una ripetizione del test più precoce è ragionevole.

Se il paziente presenta segni o sintomi che possono far pensare ad una infezione acuta, o ci sono motivi per supporre una recente esposizione al virus, il test sierologico e quello per la determinazione dell'RNA virale dovrebbero essere effettuati simultaneamente. Effettuare i test in simultanea può anche essere indicato in quelle condizioni in cui sono possibili falsi negativi per il test sierologico, ad esempio in pazienti immunocompromessi, affetti da HIV o sottoposti ad emodialisi.

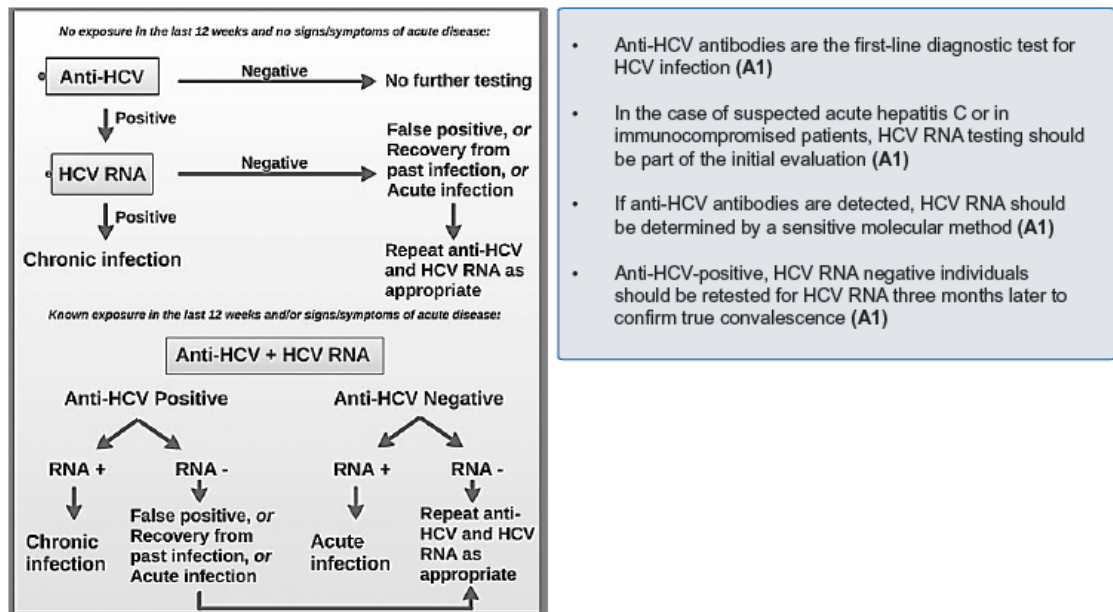


Figura 4: schema riassuntivo delle linee guida EASL 2015 per la diagnosi di infezione da HCV

Una volta confermata la diagnosi di infezione da HCV è necessario determinarne il genotipo per stabilire quale sia l'opzione terapeutica più adatta (i farmaci da utilizzare, la durata del trattamento, e persino la necessità di intervenire più o meno tempestivamente variano infatti in base al genotipo). La carica virale di base va inoltre determinata prima di iniziare la terapia, visto che la stessa deve essere monitorata attraverso controlli successivi e che la verifica di una sua riduzione dà indicazioni sull'efficacia del trattamento in corso [9]. Sono disponibili diversi test commerciali per la determinazione dei genotipi e sottotipi: il più diffuso è il test Inno-Lipa®.

Come per la carica virale, non vi è correlazione tra genotipo e gravità istologica o progressione della malattia. Non vi è neanche legame tra genotipo e carica virale.

Un'altra considerazione importante riguarda il quadro istologico: una valutazione del livello di infiammazione e di necrosi (gradazione) e dell'entità della fibrosi (stadiazione) dà infatti un'indicazione rilevante sullo stato evolutivo in un determinato momento e, indirettamente, sulla prognosi a lungo termine. È essenziale dunque ottenere una descrizione dell'istologia con un sistema di *scoring* di tipo quantitativo o semiquantitativo (Metavir, o Ishak) [10].








Appearance	Ishak stage: Categorical description	ISHAK	METAVIR
	No fibrosis (Normal)	0	F0
	Fibrosis expansion of some portal areas ± short fibrous septa	1	F1
	Fibrosis expansion of most portal areas ± short fibrous septa	2	F2
	Fibrosis expansion of most portal areas with occasional portal to portal (P-P) bridging	3	
	Fibrosis expansion of portal areas with marked portal to portal (P-P) bridging as well as portal to central (P-C)	4	F3
	Marked bridging (P-P and/or P-C) with occasional nodules (incomplete cirrhosis)	5	
	Cirrhosis, probable or definite	6	F4

Tabella 4: sistemi di scoring Ishak e METAVIR per determinare il grado di fibrosi

La biopsia epatica è stato per molti anni il metodo di riferimento per il *grading*

e lo *staging* della malattia. Oggi numerose evidenze suggeriscono la possibilità di utilizzare metodi alternativi non invasivi, quali *biomarkers* di fibrosi o misure di rigidità del fegato, sebbene sembra che questi diano buoni risultati nel determinare le situazioni estreme -ovvero cirrosi o assenza di fibrosi- ma siano meno affidabili della biopsia nel risolvere gradi intermedi di fibrosi.

La biopsia epatica fornisce indicazioni su altri parametri utili come la coesistenza di steatosi, di accumulo di ferro, di un'epatopatia alcolica. Infine può consentire di accertare altre patologie epatiche come le epatiti autoimmuni o la natura di eventuali lesioni focali (biopsie mirate).

Anche se oggi, in mani esperte ed in condizioni idonee, presenta un rischio molto basso di effetti collaterali e quasi nullo di mortalità, si tratta pur sempre di una metodica invasiva non frequentemente ripetibile, per cui è necessario individuare le indicazioni ed il tempo di esecuzione con la maggiore accuratezza possibile.

Nel soggetto con epatite cronica C la stadiazione istologica della malattia è utile soprattutto per valutare se intraprendere subito il trattamento o differirlo. Va considerato che la valutazione istologica, in generale, rappresenta un utile standard di riferimento per confronti successivi, come nei soggetti con forme lievi che non vengono trattati o nei soggetti *non responders* o che avevano rifiutato il trattamento. Il controllo istologico dovrebbe essere effettuato a distanza di 4-5 anni, anche se non sono stati definiti con esattezza gli intervalli di tempo più appropriati. I soggetti che rifiutano di sottoporsi alla biopsia o

abbiano controindicazioni alla stessa (come ad esempio deficit di coagulazione) possono comunque essere trattati sulla base degli altri parametri clinici e laboratoristici.

Bisogna poi sottolineare che in soggetti di genotipo 2 o 3, che oggi hanno altissima probabilità di risposta al trattamento, l'esecuzione della biopsia epatica non è più determinante per la decisione terapeutica [9].

### **1.5 Trattamento dell'infezione da HCV.**

L'obiettivo primario della terapia dell'epatite C è quello di curare l'infezione.

Una risposta virologica sostenuta (*Sustained Virological Reponse*, SVR) è definita come assenza di HCV-RNA determinabile a 12 settimane (SVR12) o a 24 settimane (SVR24) dalla fine del trattamento. Più del 99% dei pazienti che ottengono una SVR sono guariti dall'infezione. La SVR inoltre è generalmente associata con risoluzione della malattia epatica in pazienti non cirrotici, mentre i pazienti con cirrosi rimangono a rischio di complicanze potenzialmente fatali; la fibrosi epatica può comunque regredire, e il rischio di evoluzione verso insufficienza epatica o ipertensione portale si riduce. Dati recenti suggeriscono come il rischio di mortalità sia significativamente ridotto, ma non eliminato, in pazienti guariti dall'infezione rispetto a pazienti non trattati o *non responders* [11, 12].

Fino al 2011 il trattamento dell'infezione da HCV prevedeva la combinazione di interferone alfa peghilato (pegIFN- $\alpha$ ) e ribavirina (RBV) per 24 o 48 settimane. Per i pazienti trattati con questo regime, i tassi di SVR si assestavano attorno al 40-50% in caso di infezione da genotipo I, ed erano più

alti in pazienti affetti da HCV con genotipo differente (fino all'80% per il genotipo 2, 3, 5 e 6, mentre in pazienti con HCV di genotipo 4 i tassi di SVR erano intermedi tra questi e quelli riscontrati in pazienti con HCV di genotipo 1).

Nel 2011 telaprevir e boceprevir sono stati approvati per l'uso in infezione da HCV genotipo 1. Questi due farmaci rappresentano una prima ondata di antivirali diretti di prima generazione che, nei *trials* di fase III, usati in un regime di triplice terapia in combinazione con PegIFN- $\alpha$  e RBV, permettevano di raggiungere, in pazienti affetti da HCV genotipo 1 e *treatment-naïve*, tassi di SVR nell'ordine del 65-75%. Tuttavia, a causa del basso profilo di tollerabilità di questi schemi di trattamento, ad appena quattro anni dalla loro immissione in commercio le linee guida EASL 2015 ne sconsigliano già l'utilizzo, a fronte dell'arrivo sul mercato di farmaci più efficaci e meglio tollerati [9].

Tre nuovi HCV-DAA sono stati approvati in EU nel 2014, per l'uso in terapie combinate anti-HCV. Sofobuvir, un inibitore pangenotipico dell'RNA polimerasi RNA-dipendente del virus è stato approvato a Gennaio 2014, ed è disponibile per l'acquisto in Italia dal 7 gennaio 2015.

Simeprevir fa parte di una seconda ondata di inibitori della proteasi NS3-4A virale di prima generazione, è attivo verso i genotipi 1 e 4 ed è stato approvato nel Maggio 2014 (disponibile in Italia da Marzo 2015).

Daclatasvir, un inibitore pangenotipico della proteina multifunzione NS5A, è stato approvato ad Agosto dello stesso anno, e in Italia è disponibile da Maggio 2015.

Ognuno di questi 3 DAAs può essere utilizzato in un regime di triplice terapia insieme a PegIFN- $\alpha$  e RBV, portando a tassi di SVR che vanno dal 60% al 100%, in base al DAA usato, al genotipo virale, alla presenza di preesistenti mutazioni capaci di conferire resistenza ai DAAs e al grado di severità della malattia epatica. Queste combinazioni sono meglio tollerate rispetto a quelle che includono boceprevir o telaprevir, ma la gestione degli effetti avversi, dovuti soprattutto a pegIFN- $\alpha$  e RBV rimane problematica.

A Dicembre 2014 è stato poi approvato dall'EMA un medicinale, Harvoni®, che presenta un'associazione di sofosbuvir e ledipasvir (inibitore della proteina NS5A, come daclatasvir) a dosi fisse, che è arrivato sul mercato italiano a Maggio 2015.

Infine, a Gennaio 2015 sono stati approvati dall'EMA due medicinali della Abbvie, Viekirax® (Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir) ed Exviera® (dasabuvir), da somministrarsi in associazione per il trattamento delle infezioni da HCV genotipo 1 (con l'aggiunta di RBV nei pazienti con cirrosi) [\[13\]](#).

La grande novità è che questi farmaci hanno ampliato l'arsenale a disposizione degli infettivologi al punto di permettere di permettere di passare a combinazioni IFN-free (inizialmente nell'ambito di programmi di *early access*

in pazienti con malattia epatica avanzata, con fibrosi METAVIR F3 o F4): la possibilità di utilizzare schemi costituiti da DAAs senza l'aggiunta di interferone, e in alcuni casi anche di ribavirina, aumenta sensibilmente le probabilità di guarigione, riduce la tossicità della terapia e ne aumenta la *compliance*. Ciò consente di trattare in modo efficace anche i genotipi più difficili ed i pazienti maggiormente compromessi, compresi quelli che non hanno risposto a regimi a base di interferone, o che non lo tollerano, o che non possono assumerlo per la presenza di controindicazioni [14, 15].

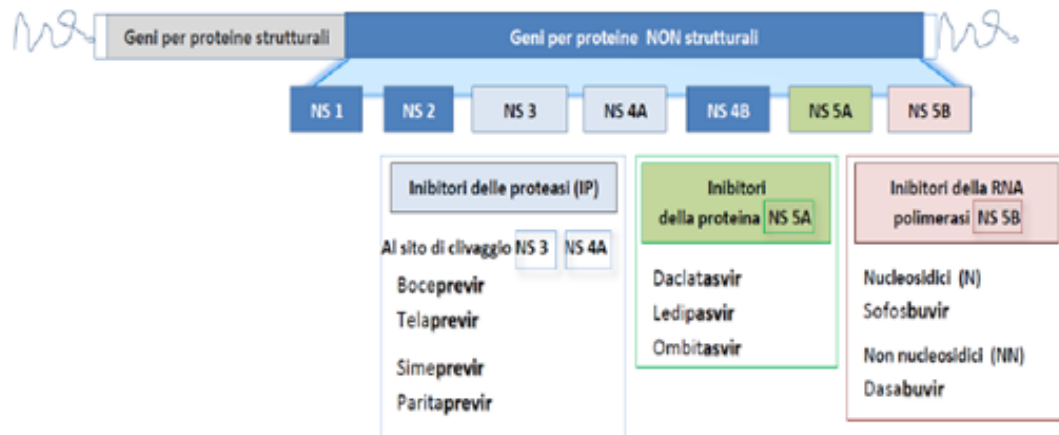


Figura 5: genoma del virus dell'epatite C e i bersagli della poliproteina virale non strutturale in base ai quali sono classificati i DAA attualmente in commercio in Italia [modificato da Myers RP 2015]. La parte terminale del nome del farmaco identifica il meccanismo d'azione e quindi la classe di appartenenza: per convenzione gli inibitori della proteasi al sito di clivaggio NS 3/NS 4A terminano in "previr", gli inibitori della proteina NS 5A terminano in "asvir", gli inibitori dell'RNA polimerasi NS 5B terminano in "buvir".

## 1.6 Modalità d'accesso al trattamento con i nuovi antivirali diretti.

I nuovi DAAs sono collocati in classe di rimborsabilità A PHT, e dunque a carico del SSN; a tutti è stato riconosciuto il requisito dell'innovatività terapeutica e tutti tranne simeprevir (Olysio®) incidono sul fondo dei farmaci innovativi istituito dalla Legge n. 190/2014.

Per tutti è previsto un meccanismo di *pay back* per il rimborso della spesa



sostenuta dalle Aziende sanitarie per le confezioni necessarie al completamento dei trattamenti oltre la dodicesima settimana (*flat rate*): in pratica il costo dei trattamenti per il SSN è lo stesso indipendentemente dalla durata (minimo 12 settimane, a prescindere dallo specifico schema terapeutico adottato). La rimborsabilità del trattamento è però subordinata a determinate condizioni: l'AIFA ha infatti deliberato, al fine di garantire la sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale, e al contempo di trattare i pazienti che necessitano maggiormente di queste nuove terapie, che la prescrizione dei nuovi DAAs a carico del SSN deve essere effettuata da parte di centri specificamente individuati dalle Regioni, e deve avvenire tramite la compilazione di un piano terapeutico *web-based* che definisce i criteri di eleggibilità. In particolare, i criteri definiti da AIFA ai quali è subordinato il rimborso, sono i seguenti:

**Criterio 1:** Pazienti con cirrosi in classe di Child A o B e/o con HCC (carcinoma epatocellulare) con risposta completa a terapie resettive chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapianto epatico nei quali la malattia epatica sia determinante per la prognosi.

**Criterio 2:** tale criterio è stato fino al 25 giugno 2015 il seguente: recidiva di epatite dopo trapianto di fegato con fibrosi METAVIR  $\geq 2$  (o corrispondente ISHAK) o fibrosante colestatica.

Attualmente è stato così modificato: epatite ricorrente HCV-RNA positiva del fegato trapiantato in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione.

Nel post-trapianto di fegato si estende così l'eleggibilità al trattamento ai pazienti con stadiazione della fibrosi F0 e F1 (secondo METAVIR). *“Tale modifica è collegata all'impatto favorevole dell'eradicazione del virus HCV anche in condizioni di malattia epatica non particolarmente avanzata, alla disponibilità di nuovi farmaci e dati di evidenza scientifica, ed infine alla modifica progressiva della popolazione con recidiva di epatite C post-trapianto”*. (comunicato AIFA del 25 giugno 2015)

**Criterio 3:** Epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV-correlate (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B).

**Criterio 4:** Epatite cronica con fibrosi METAVIR = 3 (o corrispondente ISHAK). Fa eccezione il sofosbuvir in cui il criterio prevede un grado di fibrosi METAVIR > o uguale a 3

**Criterio 5:** In lista per trapianto di fegato con cirrosi MELD <25 e/o con HCC all'interno dei criteri di Milano con la possibilità di una attesa in lista di almeno 2 mesi.

**Criterio 6:** Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo con fibrosi METAVIR  $\geq 2$  (o corrispondente ISHAK).

Solo per il simeprevir è inoltre previsto un ulteriore criterio:

**Criterio 7:** Epatite cronica con fibrosi METAVIR F0 -F2 (o corrispondente ISHAK) [[13](#)].

Nella tabella che segue sono riportati i principali schemi terapeutici comprendenti DAAs, con il relativo grado di raccomandazione per i diversi

criteri di eleggibilità al trattamento, in base al genotipo da trattare e alle condizioni di base del paziente, secondo quanto indicato dalla Associazione Italiana per lo Studio del Fegato [16].

		PAR/ OMB/ RTV + DAS (+RBV)	SOF+ DAC (+RBV)	SOF+ LDV (+RBV)	SOF+ SMV (+RBV)	PegIFN+ RBV +SMV	PegIFN + RBV +SOF	SOF+ RBV
<b>Criterio 1</b>	Genotipo 1a, 1b <i>naïve</i> o <i>experienced</i> a IFN/RBV con cirrosi Child Pugh A con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
	Genotipo 1a, 1b <i>naïve</i> o <i>experienced</i> a IFN/RBV con cirrosi Child Pugh A con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
	Genotipo 2	-	-	-	-	-	-	▲
	Genotipo 3		▲	▲			▲	▲
	Genotipo 4 con cirrosi Child Pugh A	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
	Genotipo 4 con cirrosi Child Pugh B	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
<b>Criterio 2</b>	Genotipo 1a, 1b <i>naïve</i> o <i>experienced</i> a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento	▲	▲	▲	▲	-	-	▲
	Genotipo 2	-	-	-	-	-	-	▲
	Genotipo 3	-	▲	-	-	-	-	▲
	Genotipo 4	▲	▲	▲	▲			▲
<b>Criterio 3</b>	Genotipo 1a, 1b <i>naïve</i> o <i>experienced</i> a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
	Genotipo 2	-	-	-	-	-	-	▲
	Genotipo 3		▲	▲			▲	▲
	Genotipo 4	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
<b>Criterio 4</b>	Genotipo 1a, 1b <i>naïve</i> o <i>experienced</i> a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
	Genotipo 2	-	-	-	-	-	-	▲
	Genotipo 3		▲	▲			▲	▲
	Genotipo 4	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
<b>Criterio 5</b>	Genotipo 1a, 1b <i>naïve</i> o <i>experienced</i> a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento	▲	▲	▲	▲	-	-	▲
	Genotipo 2	-	-	-	-	-	-	▲
	Genotipo 3	-	▲	-	-	-	-	▲
	Genotipo 4	▲	▲	▲	▲	-	-	▲
Segue →								

→Segue								
<b>Criterio 6</b>	Genotipo 1a, 1b <i>naïve</i> o <i>experienced</i> a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento	▲	▲	▲	▲	-	-	▲
	Genotipo 2	-	-	-	-	-	-	▲
	Genotipo 3	-	▲	-	-	-	-	▲
	Genotipo 4	▲	▲	▲	▲	-	-	▲
<b>Criterio 7</b>	Genotipi 1 e 4, <i>naïve</i> o <i>relapser</i> a IFN +RBV					▲		
	Genotipi 1 e 4, <i>non responder</i> IFN +RBV					▲		

*Tabella 5: principali schemi terapeutici includenti DAAs e grado di raccomandazione (secondo linee guida AISF aggiornate a dicembre 2015) per i diversi criteri di eleggibilità al trattamento previsti da AIFA. Verde: ottimale; giallo: subottimale; rosso: sconsigliato*

## 2. Farmaci in uso per il trattamento dell'epatite C.

### 2.1 Interferone peghilato alfa 2A (Pegasys) e 2B (Pegintron).

Gli interferoni sono delle citochine ad attività antivirale ed immunomodulatoria. Nel trattamento dell'epatite C si utilizza l'interferone alfa (IFN $\alpha$ ).

**Meccanismo d'azione:** gli interferoni agiscono promuovendo l'espressione genica. Si legano a specifici recettori cellulari attivando la via JAK-STAT di trasduzione del segnale; ciò porta alla traslocazione nel nucleo di un complesso di proteine che vanno a legarsi a geni contenenti una specifica sequenza di risposta agli interferoni, attivandone la trascrizione. Le proteine sintetizzate in risposta all'azione degli interferoni inibiscono la replicazione e maturazione virale agendo a diversi livelli (inibizione della trascrizione e della traduzione delle proteine virali; inibizione delle modifiche post-traduzionali come la glicosilazione; cambiamenti alla membrana plasmatica che bloccano

la fuoriscita dei virioni.).

**Farmacocinetica:** gli interferoni non sono assorbiti *per os*, e dunque vanno somministrati per via parenterale. La peghilazione, che consiste nel legare le molecole di IFN $\alpha$  a grandi molecole di polietilenglicole (PEG) inerti, riduce la velocità di assorbimento e la clearance dell'IFN $\alpha$ , aumentando l'emivita in modo da consentire il passaggio da un regime di somministrazione trisettimanale ad uno monosettimanale. Il metabolismo non è stato completamente chiarito, ma il rene è il maggior organo deputato all'eliminazione degli interferoni peghilati, per cui una riduzione della dose può rendersi necessaria in pazienti con insufficienza renale grave.

**Effetti avversi:** alla somministrazione può spesso verificarsi una sindrome simil-influenzale (febbre, brividi, mal di testa, dolori muscolari e articolari, nausea, vomito e diarrea): questa può comunque essere prevenuta con un pretrattamento con antipiretici, e nella maggior parte dei pazienti si sviluppa nel tempo tolleranza.

Le principali tossicità dose-limitanti sono invece rappresentate dalla mielosoppressione e da disturbi psichiatrici (in particolare depressione anche grave, con sviluppo di tendenze suicide).

Inoltre è comune lo sviluppo di tiroiditi autoimmuni e l'alterazione della funzionalità epatica, per cui durante tutto il trattamento è importante monitorare la tiroide e gli enzimi epatici. Effetti cardiovascolari come ipotensione e tachicardia sono invece meno comuni.

Interazioni: bisogna prestare particolare attenzione all'associazione con altri farmaci con tossicità ematica (come zidovudina o ribavirina) neurologica o cardiaca [17].

## 2.2 Ribavirina.

**Meccanismo d'azione:** il meccanismo d'azione della ribavirina è complesso, e va ad influenzare il *pool* cellulare di nucleotidi, interferendo così con le funzioni virali.

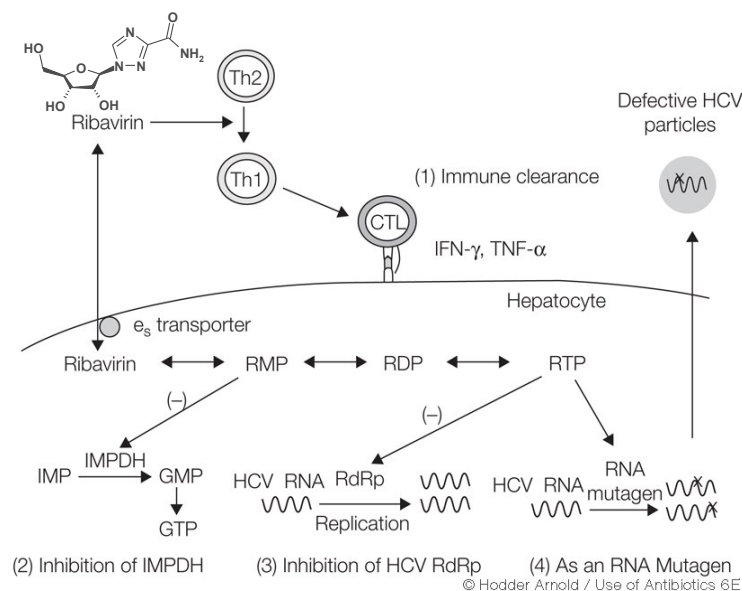


Figura 6: meccanismo d'azione della ribavirina

La ribavirina è un analogo dei nucleosidi purinici, con il D-ribosio come zucchero. All'interno delle cellule viene convertito prima in monofosfato, e successivamente in di- e trifosfato. Il derivato monofosfato si comporta da inibitore dell'enzima Inosina 5'-monofosfato deidrogenasi (IMPDH), ed interferisce con la sintesi del GTP. Il derivato trifosfato invece da un lato inibisce la replicazione virale, e dall'altro si comporta da agente mutageno, portando a formazione di particelle difettive. Inoltre la ribavirina ha azione

immunomodulatrice: favorisce la differenziazione dei linfociti T helper verso un fenotipo Th1 (e dunque stimola una risposta immunitaria Th1-mediata nei confronti dell'infezione virale).

**Farmacocinetica:** buona biodisponibilità orale (circa il 50% della dose somministrata viene assorbita). La posologia dipende dal genotipo virale e dallo schema terapeutico utilizzato, e la dose totale viene ripartita in due somministrazioni giornaliere (il farmaco va assunto a stomaco pieno). Nel sangue si accumula all'interno degli eritrociti come trifosfato, e l'eliminazione avviene in tempi molto lunghi (lascia i globuli rossi in modo graduale, con un  $t_{1/2}$  di circa 40 giorni). L'eliminazione avviene tramite metabolismo epatico ed escrezione renale dei metaboliti e di parte del farmaco inalterato, ed è influenzata dalla funzionalità renale (bisogna prestare attenzione in pazienti con clearance della creatinina  $<50\text{mL/min.}$ ).

**Effetti avversi:** i principali sono anemia dose-dipendente e altre alterazioni ematiche associate alla mielosoppressione; l'associazione con interferone aumenta il rischio, così come la ribavirina aumenta il rischio di eventi avversi associati all'uso dell'interferone come nausea, stanchezza, depressione.

La ribavirina è inoltre teratogena, e visti i lunghi tempi di eliminazione una donna che vuole avere figli dovrebbe attendere almeno 6 mesi dalla cessazione di un trattamento a lungo termine per eliminare potenziali rischi per il feto.

**Interazioni:** l'associazione con interferone aumenta il rischio di eventi avversi associati all'uno o all'altro farmaco, in particolare anemia e mielosoppressione. Inoltre la ribavirina riduce l'efficacia di alcuni farmaci anti HIV (gli inibitori

della trascrittasi inversa analoghi dei nucleosidi pirimidinici, come Zidovudina e Stavudina) mentre potenzia l'attività (e gli effetti avversi) di altri (gli inibitori della trascrittasi inversa analoghi dei nucleosidi purinici come la Didanosina, della quale aumenta il rischio di tossicità mitocondriale) [[17](#)].

### **2.3 Boceprevir (VICTRELIS) Telaprevir (INCIVO).**

Questi farmaci sono stati i primi antivirali ad azione diretta (che hanno quindi come target farmacologico componenti prettamente virali) approvati per il trattamento dell'epatite C cronica (genotipo 1, in associazione con peginterferone alfa e ribavirina, in pazienti adulti con malattia epatica compensata che non sono stati trattati in precedenza o che non hanno risposto a precedente terapia).

**Meccanismo d'azione:** inibitori della proteasi HCV NS3, necessaria per processare il precursore polipeptidico e dunque per ottenere le proteine virali nella loro conformazione finale.

**Farmacocinetica:** entrambi i farmaci vanno somministrati in concomitanza di un pasto, poiché il cibo aumenta di molto l'assorbimento (per il telaprevir in particolare è importante che il pasto sia ad elevato contenuto di grassi). L'eliminazione avviene prevalentemente per via epatica, attraverso diversi meccanismi; il boceprevir è metabolizzato principalmente dall'aldochetoreduttasi (ADK), mentre il CYP3A4 è coinvolto nel metabolismo di entrambi i farmaci ed entrambi sono inibitori di questo enzima. L'uso di Telaprevir non è raccomandato in pazienti con insufficienza epatica di grado da moderato a grave (classe B o C di Child-Pugh, punteggio  $\geq 7$ ) o con



epatopatia scompensata. Per Il boceprevir invece non è richiesto aggiustamento della dose indipendentemente dal grado di compromissione epatica (lieve, moderato o severo), ma non è stato studiato in pazienti con cirrosi scompensata.

**Effetti avversi:** la maggior parte delle reazioni avverse che possono riscontrarsi durante una triplice terapia con peg-IFN/RBV e uno tra BOC o TEL sono in genere riconducibili ai primi due farmaci, e gestibili attraverso una riduzione della loro dose. Frequentemente si verifica mielosoppressione, con anemia, neutropenia o trombocitopenia (che può essere appunto gestita riducendo le dosi di interferone, di RBV, o somministrando eritropoietina). Altri effetti indesiderati comuni sono disgeusia (alterazioni del gusto) nausea, affaticamento e cefalea.

**Interazioni:** essendo sia substrati che inibitori del CYP3A4 vi è possibilità di interazione farmacocinetica sia con farmaci che sono metabolizzati da questo enzima (può aumentare la concentrazione plasmatica, e dunque la tossicità, di farmaci come i derivati dell'ergot, le statine, benzodiazepine come midazolam e triazolam, quetiapina, analgesici oppioidi etc.) sia con farmaci che sono a loro volta inibitori o induttori del CYP3A4 (ad es. il ketoconazolo, forte inibitore, può aumentare l'AUC del BOC del 131%).

Il BOC inoltre è substrato della glicoproteina-p e può ridurre la *clearance* di altri substrati di questo trasportatore, come ad es. la digossina [[18](#), [19](#)].

## **2.4 Sofosbuvir (SOVALDI).**

**Indicazioni terapeutiche:** Il sofosbuvir è indicato per la terapia dell'epatite cronica da monoinfezione HCV o coinfezione HCV/HIV, in associazione con ribavirina (+/- peg-IFN) e/o altri DAAs; è inoltre indicato, in associazione a ribavirina, per la prevenzione del rischio di reinfezione in pazienti con epatocarcinoma in attesa di trapianto (durata massima del trattamento 48 settimane).

**Meccanismo d'azione:** è un inibitore pangenotipico della RNA polimerasi RNA-dipendente virale NS5B, necessaria per la replicazione del genoma del virus. È un profarmaco che *in vivo* viene convertito in un analogo strutturale dell'UTP: quando la forma attiva viene incorporata dall'NS5B nel filamento di RNA in formazione agisce da terminatore di catena e blocca la replicazione (il ribosio ha in posizione 3' un atomo di fluoro invece di un gruppo -OH e ciò non consente di aggiungere ulteriori monomeri al filamento).

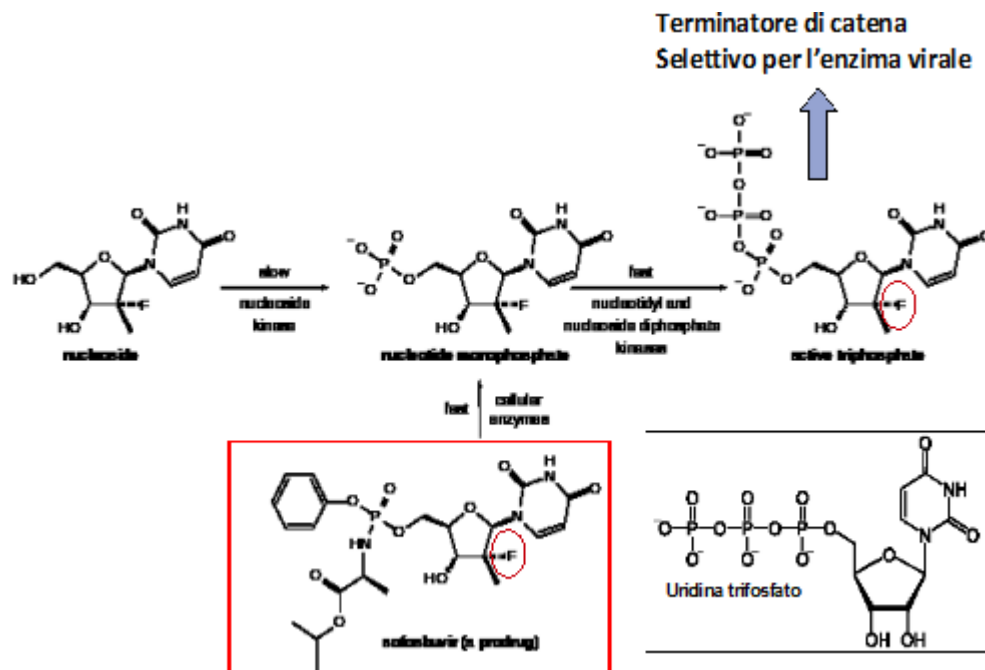


Figura 7: conversione in vivo di sofosbuvir nel metabolita attivo e meccanismo d'azione

**Efficacia negli studi clinici:** l'efficacia di sofosbuvir è stata determinata in cinque studi di fase III, in un totale di 1.568 soggetti con epatite C cronica di genotipo da 1 a 6, nei quali il farmaco è stato usato in associazione con IFN e/o RBV: ottimi risultati si sono avuti nei confronti dell'infezione da HCV di genotipo 1, 4, 5 e 6, in pazienti *naïve* trattati con SOF/pegIFN- $\alpha$ 2a/RBV per 12 settimane, con una percentuale di SVR a 12 settimane del 91% [20].

Buoni risultati si possono avere anche con trattamenti più lunghi (16-24 settimane) a base di solo SOF/RBV; la situazione clinica pretrattamento dei soggetti arruolati può comunque influenzare, anche in maniera notevole, i risultati ottenibili, mentre l'infezione da genotipo 3 risulta la più difficile da trattare usando queste combinazioni di farmaci [21, 22, 23, 24].

**Farmacocinetica:** il sofosbuvir si somministra per via orale, al dosaggio di 400mg/die (una tavoletta). L'assorbimento è buono e scarsamente influenzato dal cibo, e in circolo si trova legato alle proteine plasmatiche per l'85% circa. Sia la conversione metabolica del profarmaco nella forma attiva che la *clearance* richiedono un passaggio epatico. L'escrezione renale del derivato nucleosidico non fosforilato è la principale via di eliminazione. Il sofosbuvir è substrato della glicoproteina-P. La farmacocinetica non è in genere influenzata da parametri come l'età o la funzionalità epatica o renale, e non sono necessari aggiustamenti di dose (anche se l'uso non è raccomandato in pazienti con compromissione renale grave, per mancanza di dati sulla sicurezza).

**Effetti avversi:** il farmaco è generalmente ben tollerato, e nella maggior parte degli studi clinici le reazioni avverse riscontrate erano attribuibili all'IFN o alla RBV.

Frequenza	SOF + RBV	SOF + PEG-IFN + RBV
<b>Infezioni ed infestazioni</b>		
Comune	Rinofaringite	
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		
Molto comune	Riduzione dell'emoglobina	Anemia, neutropenia, riduzione della conta linfocitaria, riduzione della conta piastrinica
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		
Molto comune		Riduzione dell'appetito
Comune		Riduzione del peso corporeo
<b>Disturbi psichiatrici</b>		
Molto comune	Insonnia	Insonnia
Comune	Depressione	Depressione, ansia, agitazione
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		
Molto comune	Cefalea	Capogiri, cefalea
Comune	Disturbo dell'attenzione	Emicrania, disturbi della memoria e dell'attenzione
<b>Patologie dell'occhio</b>		
Comune		Offuscamento della vista
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		
Molto comune		Dispnea, tosse
Comune	Dispnea, dispnea da sforzo, tosse	Dispnea da sforzo
<b>Patologie gastrointestinali</b>		
Molto comune	Nausea	Diarrea, nausea, vomito
Comune	Disturbi addominali, stipsi, dispepsia	Stipsi, bocca secca, reflusso gastroesofageo
<b>Patologie epatobiliari</b>		
Molto comune	Aumento della bilirubina nel sangue	Aumento della bilirubina nel sangue
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		
Molto comune		Eruzioni cutanee, prurito
Comune	Alopecia, cute secca, prurito	Alopecia, cute secca
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		
Molto comune		Artralgia, mialgia
Comune	Artralgia, dorsalgia, spasmi muscolari, mialgia	Dorsalgia, spasmi muscolari
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		
Molto comune	Affaticamento, irritabilità	Brividi, affaticamento, malattia simil-influenzale, irritabilità, dolore, piressia
Comune	Piressia, astenia	Dolore toracico, astenia

Tabella 6: reazioni avverse note all'uso del sofosbuvir

**Interazioni** il farmaco è substrato della glicoproteina-P (P-gp) e suoi potenti induttori nell'intestino (ad es. rifampicina, iperico, carbamazepina e fenitoina) possono ridurre in misura significativa la concentrazione plasmatica di sofosbuvir, compromettendo così l'efficacia del trattamento. L'uso di questi medicinali in associazione con sofosbuvir è dunque controindicato.

Una interazione importante riguardante sofosbuvir, emersa nel corso del 2015, può portare a severa bradicardia e arresto cardiaco, con conseguenze potenzialmente fatali. Ciò può verificarsi quando il farmaco è assunto in concomitanza ad amiodarone (in particolar modo insieme ad altri medicinali che riducono la frequenza cardiaca, come i betabloccanti) e un altro DAA: nello specifico l'interazione è stata osservata con Harvoni, in cui il sofosbuvir è associato a ledipasvir, e con daclatasvir. Il CHMP (*Committee for Human Medicinal Products*), organo tecnico dell'EMA, si è espresso sull'argomento ad Aprile 2015, consigliando di usare amiodarone in pazienti che assumono questi farmaci solo quando non è possibile ricorrere ad altri antiaritmici, e di assicurare in tal caso un attento monitoraggio del paziente per almeno 48 ore dall'inizio della terapia, in un contesto clinico opportuno [[24](#), [25](#), [26](#), [27](#)].

## 2.5 Simeprevir (OLYSIO).

**Indicazioni terapeutiche:** il simeprevir, in associazione ad altri medicinali, è indicato per il trattamento dell'epatite C cronica in pazienti adulti.

La posologia è di 150mg/die (una capsula) da assumere col cibo, per 12 settimane; lo schema terapeutico dipende dal genotipo virale, secondo la seguente tabella:

Popolazione pazienti	Trattamento	Durata
Pazienti <i>naïve</i> al trattamento e recidivanti con HCV di genotipo 1 o 4	SMV + pegIFN $\alpha$ + RBV	24settimane Il trattamento con OLYSIO deve essere iniziato in associazione a pegIFN $\alpha$ e RBV e somministrato per 12 settimane, seguito da ulteriori 12 settimane di pegIFN $\alpha$ + RBV
Pazienti precedentemente <i>non-responder</i> (inclusa risposta parziale o nulla) con HCV di genotipo 1 o 4	SMV + pegIFN $\alpha$ +RBV	48 settimane Il trattamento con OLYSIO deve essere iniziato in associazione a pegIFN $\alpha$ e RBV e somministrato per 12 settimane, seguito da ulteriori 36 settimane di pegIFN $\alpha$ + RBV
Pazienti con HCV di genotipo 1 o 4, indipendentemente dalla risposta precedente al trattamento	SMV + SOF (+/- RBV)	12 settimane

*Tabella 7 Olysio: indicazioni terapeutiche*

**Meccanismo d'azione:** analogamente a boceprevir e telaprevir, simeprevir è un inibitore della serina proteasi NS3/4A virale. Quando si prende in considerazione di utilizzarlo in associazione a peginterferone alfa e ribavirina nei pazienti con HCV di genotipo 1a, deve essere eseguito il test per il polimorfismo NS3Q80K prima di iniziare il trattamento: questa mutazione è

infatti abbastanza comune in pazienti affetti da HCV con genotipo 1a, e comporta resistenza al farmaco, con minore probabilità di successo della terapia.

**Efficacia negli studi clinici:** sulla base dei risultati dei *trials* clinici gli schemi terapeutici a base di SMV/pegIFN- $\alpha$ 2a/RBV risultano generalmente meno efficaci, nell'infezione da genotipo 1 di quelli in cui, al posto del simeprevir, è presente sofosbuvir [28, 29, 30, 31]. In un'analisi aggregata sui pazienti trattati con questa associazione che non hanno raggiunto SVR negli studi clinici controllati di fase II e III, sono state osservate sostituzioni aminoacidiche emergenti alle posizioni 80, 122, 155 e/o 168 di NS3 in 180 casi su 197 (91%). Le sostituzioni di D168V e R155K sono quelle emerse più di frequente. La maggior parte di queste sostituzioni era correlata a una riduzione dell'attività anti-HCV di simeprevir nei saggi su repliconi in colture cellulari. Inoltre, per quel che riguarda polimorfismi naturali che possono pregiudicare l'efficacia di un trattamento con simeprevir, risulta particolarmente importante la mutazione Q80K nei pazienti con HCV genotipo 1a. Va inoltre sottolineato che le mutazioni su NS3 che portano a ridotta efficacia di simeprevir possono comportare resistenza crociata ad altri farmaci che agiscono sullo stesso target (boceprevir, telaprevir, paritaprevir).

Lo studio COSMOS, uno studio di fase II, in aperto, randomizzato, conclusosi nel 2014 ha dimostrato l'efficacia dell'associazione sofosbuvir/simeprevir in regimi IFN-*free*, con o senza ribavirina, nei confronti dell'infezione da HCV genotipo 1. Lo studio ha previsto trattamenti di 12 settimane in due coorti di



pazienti: la coorte 1 comprendente soggetti con risposta nulla precedente e fibrosi con punteggio METAVIR F0-F2; la coorte 2 pazienti *naïve* al trattamento e pazienti con risposta nulla precedente con fibrosi con punteggio METAVIR F3-F4 e malattia epatica compensata. Combinando le due coorti, la percentuale totale di SVR12 è stata 93% (26/28). L'uso di ribavirina e lo stato prima del trattamento (*naïve* o con risposta nulla precedente) non hanno inoltre influenzato in maniera significativa l'esito della terapia [32].

**Farmacocinetica:** si somministra per via orale, in concomitanza di un pasto poiché il cibo migliora l'assorbimento. In circolo è quasi totalmente legato alle proteine plasmatiche (>99.9%). La principale via di eliminazione consiste nel metabolismo ossidativo epatico (l'*uptake* nel fegato è mediato dal trasportatore OATP1B1), ad opera soprattutto del CYP3A4, ed escrezione biliare. La funzionalità epatica ha dunque un effetto importante sulla capacità di eliminazione del farmaco, con un'esposizione che aumenta di circa due volte in caso di insufficienza epatica moderata (Child Pugh classe B).

Poiché la *clearance* renale del farmaco è trascurabile non sono invece necessari particolari accorgimenti in caso di alterata funzionalità renale.

Il farmaco è anche un substrato della glicoproteina-P, ed è in grado di inibirne l'attività.

**Effetti avversi:** le più comuni reazioni avverse associabili a simeprevir sono rash cutanei e fotosensibilizzazione (durante il trattamento è da evitare l'esposizione al sole e l'uso di lampade abbronzanti). Sono comuni anche nausea, stipsi, dispnea e aumento della bilirubina nel sangue. Sono stati

osservati casi di bradicardia severa e blocco cardiaco quando il simeprevir è stato utilizzato in associazione con sofosbuvir e in concomitanza con amiodarone e/o altri farmaci che riducono la frequenza cardiaca [33].

Frequenza	SMV + PEG-IFN +RBV
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Molto comune	Dispnea
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Molto comune	Nausea
Comune	Stipsi,
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Comune	Aumento della bilirubina nel sangue
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Molto comune	Rash, prurito
Comune	Reazioni di fotosensibilizzazione

*Tabella 8: Reazioni avverse di simeprevir in combinazione con peginterferone alfa e ribavirina riportate in pazienti adulti con infezione da HCV di genotipo 1 (studi di fase III unificati C208, C216 e HPC3007; prime 12 settimane di trattamento; set di analisi intent - to-treat) come riportate nel RCP OLYSIO, banca dati farmaci AIFA)*

Sono stati inoltre riportati nell'esperienza post-marketing casi di scompenso epatico e di insufficienza epatica, inclusi casi fatali, nei pazienti trattati con simeprevir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina o con sofosbuvir [34]. Anche se il nesso causale è difficile da stabilire a causa della patologia epatica di base avanzata, non può essere escluso un rischio potenziale. Pertanto, nei pazienti con un alto rischio di scompenso epatico o insufficienza epatica, deve essere monitorata la funzionalità epatica prima e, se clinicamente indicato, durante la terapia di associazione con simeprevir. Sulla base di questo *warning*, aggiunto alla scheda tecnica in seguito ad una decisione del CHMP di Giugno 2015 [35], e dell'importanza del fegato nella *clearance* del farmaco, le linee guida nazionali e internazionali raccomandano cautela

nell'utilizzo in pazienti con compromissione moderata della funzionalità epatica (classe di Child Pugh B) e lo sconsigliano di norma in pazienti con compromissione severa (classe di Child Pugh C) [9, 16].

**Interazioni:** L'enzima primario coinvolto nella bioconversione di simeprevir è il CYP3A4 per cui la co-somministrazione con inibitori moderati o potenti dell'enzima può aumentare significativamente l'esposizione plasmatica al farmaco, mentre la co-somministrazione con induttori moderati o potenti di CYP3A4 può al contrario ridurre significativamente i livelli plasmatici, riducendone l'efficacia (ad es. non è raccomandata l'associazione con anticonvulsivanti come carbamazepina o fenitoina, che sono appunto potenti induttori CYP3A4 e potrebbero pregiudicare l'efficacia del trattamento). Simeprevir è a sua volta inibitore di CYP3A4 a livello intestinale (ma non a livello epatico) e potrebbe aumentare le concentrazioni ematiche di farmaci metabolizzati da questo enzima.

Inoltre simeprevir è sia substrato che inibitore della glicoproteina-P e del trasportatore epatico OATP1B1, per cui sono possibili interazioni con substrati e inibitori/induttori di questi trasportatori. La ciclosporina è un esempio di farmaco in grado di aumentare in maniera significativa i livelli ematici di simeprevir andando ad interferire con tutti i meccanismi sopra descritti (inibisce OATP1B1, P-gp e CYP3A): l'interazione simeprevir/ciclosporina è dunque molto importante e l'associazione dei due farmaci va evitata [33]. Le linee guida AISEF, in accordo con quanto detto, raccomandano la sostituzione della ciclosporina con tacrolimus qualora si intenda utilizzare un regime di

trattamento che includa simeprevir in pazienti che abbiano subito un trapianto d'organo [16].

## **2.6 Daclatasvir (DAKLINZA).**

Daclatasvir è indicato, in associazione ad altri medicinali, per il trattamento dell'epatite C cronica in pazienti adulti. La dose raccomandata è di 60 mg una volta al giorno, da assumere per via orale con o senza cibo. Non va mai usato in monoterapia, e il tipo di regime da adottare dipende dal paziente e dal genotipo virale trattato.

**Meccanismo d'azione:** Daclatasvir è un inibitore della proteina non strutturale 5A (NS5A, definita anche come proteina di resistenza all'interferone), una proteina multifunzionale componente essenziale del complesso di replicazione di HCV. Daclatasvir inibisce sia la replicazione dell'RNA virale sia l'assemblaggio dei virioni [36].

Popolazione e pazienti	Trattamento	Durata
Genotipo 1 o 4 senza cirrosi	Daclatasvir + Sofosbuvir	12 settimane Considerare di prolungare il trattamento a 24 settimane per pazienti con precedente trattamento incluso un inibitore della proteasi NS3/4A
Genotipo 1 o 4 con cirrosi compensata	Daclatasvir + Sofosbuvir	24 settimane Si può considerare di ridurre il trattamento a 12 settimane per pazienti non precedentemente trattati con cirrosi e fattori predittivi positivi come genotipo IL28B CC e/o bassa carica virale al basale. Considerare di aggiungere ribavirina per pazienti con malattia epatica molto avanzata o altri fattori predittivi negativi come un precedente trattamento
Genotipo 3 senza cirrosi	Daclatasvir + Sofosbuvir	12 settimane
Genotipo 3 con cirrosi	Daclatasvir + Sofosbuvir (+/- RBV)	24 settimane Ribavirina può essere aggiunta sulla base della valutazione clinica del singolo paziente
Genotipo 4	Daclatasvir + pegIFNa + RBV	24 settimane di Daclatasvir in associazione con 24-48 settimane di peginterferone alfa e ribavirina. Se il paziente presenta HCV RNA non rilevabile ad entrambe le settimane di trattamento 4 e 12, tutti i 3 componenti del regime devono essere continuati per una durata totale di 24 settimane. Se il paziente raggiunge HCV RNA non rilevabile, ma non ad entrambe le settimane di trattamento 4 e 12, Daclatasvir deve essere sospeso a 24 settimane e peginterferone alfa e ribavirina continuati per una durata totale di 48 settimane.

*Tabella 9: Indicazioni terapeutiche per daclatasvir. La dose di ribavirina in associazione con daclatasvir è calcolata in base al peso (1.000 o 1.200mg in pazienti <75kg o ≥75 kg, rispettivamente).*

**Efficacia negli studi clinici:** L'efficacia e la sicurezza dell'associazione daclatasvir/sofosbuvir sono state valutate in quattro studi in aperto: AI444040

ha riguardato adulti con infezione da HCV genotipo 1, 2 o 3 e senza cirrosi; ALLY-1 pazienti con cirrosi avanzata e trapianto di fegato; ALLY-2 pazienti con co-infezione HCV/HIV; ALLY-3 pazienti con infezione da HCV genotipo 3. In tutti i casi i trattamenti per 12 settimane sono risultati ben tollerati ed efficaci; lo studio ALLY-3 ha evidenziato un tasso di SVR12 molto alto, prossimo al 100%, nei pazienti con infezione HCV genotipo 3 (verso il quale lo schema SOF/IFN/RBV ha efficacia ridotta) non cirrotici (mentre nei pazienti con cirrosi la percentuale di successo della terapia è risultata inferiore, tra il 60% e il 70%) [[36](#), [37](#), [38](#)].

**Farmacocinetica:** l'assorbimento orale è buono e solo scarsamente influenzato dal cibo (un pasto ricco in grassi diminuisce AUC e Cmax di circa il 25%, mentre un pasto leggero non riduce l'esposizione al farmaco). In circolo il daclatasvir è fortemente legato alle proteine plasmatiche (99%). Daclatasvir viene attivamente (tramite OTC1) e passivamente trasportato negli epatociti, ed è anche substrato della glicoproteina-P.

Viene metabolizzato prevalentemente da CYP3A4 e la principale via di escrezione è attraverso le feci. In base alle indicazioni riportate in scheda tecnica non sono richiesti aggiustamenti di dose in caso di alterata funzionalità epatica o renale, di qualunque grado, ma va sottolineato che non ci sono dati da *trials* clinici su pazienti con cirrosi scompensata.

**Effetti avversi:** Il farmaco è generalmente ben tollerato: negli studi clinici l'associazione con sofosbuvir ha portato di norma disturbi di lieve entità (nausea, capogiri, cefalea); con l'associazione sofosbuvir/daclatasvir/ribavirina

le reazioni avverse più severe (anemia in particolare) sono in genere attribuibili a quest'ultimo farmaco.

Anche nel caso del daclatasvir sono stati osservati casi di bradicardia severa e blocco cardiaco quando utilizzato in associazione con sofosbuvir e in concomitanza ad amiodarone e/o altri farmaci che riducono la frequenza cardiaca [36].

Frequenza	Daclatasvir + sofosbuvir + RBV	Daclatasvir + sofosbuvir
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		
Molto comune	Anemia	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		
Comune	Riduzione dell'appetito	
<b>Disturbi psichiatrici</b>		
Comune	Insonnia, irritabilità	Insonnia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		
Molto comune	Cefalea	Cefalea
Comune	Capogiro, emicrania	Capogiro, emicrania
<b>Patologie vascolari</b>		
Comune	Vampata di calore	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		
Comune	Dispnea, dispnea da sforzo, tosse, congestione nasale	
<b>Patologie gastrointestinali</b>		
Molto comune	Nausea	
Comune	Diarrea, vomito, dolore addominale, malattia da reflusso gastroesofageo	Nausea, diarrea, dolore addominale
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		
Comune	Eruzioni cutanee, alopecia, cute secca, prurito	
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		
Comune	Artralgia, mialgia	Artralgia, mialgia
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		
Molto comune	Affaticamento	Affaticamento

Tabella 10: principali effetti avversi associati a daclatasvir

**Interazioni:** essendo il CYP3A4 l'enzima primario coinvolto nella biotrasformazione del daclatasvir, la co-somministrazione con inibitori moderati o potenti può aumentarne significativamente la concentrazione plasmatica, (la dose va ridotta da 60mg/die a 30 mg/die se co-somministrato con inibitori potenti) mentre la co-somministrazione con induttori moderati o potenti di CYP3A4 può ridurre significativamente l'esposizione plasmatica al farmaco riducendone l'efficacia (la dose va aumentata a 90mg/die se co-somministrato con induttori moderati, mentre l'associazione con induttori potenti è sconsigliata).

Anche induttori potenti della P-gp possono ridurre in modo rilevante l'esposizione al farmaco, per cui l'associazione è da evitare; in caso di co-somministrazione con induttori moderati si raccomanda invece l'aumento della dose a 90mg/die.

Daclatasvir è a sua volta inibitore di P-gp (e può aumentare l'esposizione a suoi substrati, come la digossina), del polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP)1B1, di OCT1 e della proteina di resistenza del tumore della mammella (BCRP). Il farmaco può dunque aumentare l'esposizione sistemica a medicinali che sono substrati di questi trasportatori, i quali potrebbero aumentare o prolungare il proprio effetto terapeutico e le reazioni avverse. Si deve usare cautela se il medicinale ha un intervallo terapeutico stretto (con diverse statine in particolare si raccomanda un attento monitoraggio, a causa dell'aumentato rischio di miopatia e rabdomiolisi).

Sono stati riportati casi di bradicardia severa e blocco cardiaco quando



l'associazione sofosbuvir/daclatsvir è stata co-somministrata con amiodarone e/o altri farmaci che riducono la frequenza cardiaca. L'associazione è dunque controindicata, e in mancanza di alternative terapeutiche è necessario un attento monitoraggio [36].

## **2.7 Sofosbuvir/Ledipasvir (HARVONI).**

Harvoni è una associazione di sofosbuvir/ledipasvir a dosi fisse (400mg/90mg).

La dose raccomandata è di una compressa una volta al giorno. È indicata per il trattamento dell'epatite C cronica, in monoterapia o in associazione a ribavirina.

**Meccanismo d'azione:** Sofosbuvir inibisce la RNA-polimerasi virale NS5B, mentre ledipasvir è un inibitore della proteina multifunzione virale NS5A [39].

**Efficacia negli studi clinici:** L'efficacia dell'associazione ledipasvir/sofosbuvir è stata valutata in tre studi di fase III in aperto con dati disponibili per un totale di 1.950 pazienti con CHC di genotipo 1. I tre studi di fase III comprendevano uno studio condotto in pazienti non cirrotici *naïve* al trattamento (ION-3), uno su pazienti cirrotici e non cirrotici *naïve* al trattamento (ION-1) e uno su pazienti cirrotici e non cirrotici nei quali era fallita una terapia precedente a base di interferone, incluse le terapie contenenti un inibitore della proteasi dell'HCV (ION-2). I pazienti inclusi in questi studi presentavano un'epatopatia compensata. In tutti e tre gli studi di fase III è stata valutata l'efficacia di ledipasvir/sofosbuvir con o senza ribavirina, e trattamenti di dodici settimane hanno dato SVR a 12 settimane in più del 90% dei pazienti [39, 40, 41, 42].

Popolazione pazienti	Trattamento	Durata
<b><i>Epatite C cronica, genotipo 1 o 4</i></b>		
Senza cirrosi	SOF/LDV	12 settimane.  - 8 settimane possono essere prese in considerazione in pazienti con genotipo 1 non trattati in precedenza.  - 24 settimane andrebbero considerate per pazienti precedentemente trattati e per i quali opzioni di successivi ritrattamenti siano in dubbio.
Con cirrosi compensata	SOF/LDV	24 settimane.  - 12 settimane possono essere considerate per pazienti ritenuti a basso rischio di progressione clinica della malattia e che hanno opzioni di ritrattamento successive a disposizione
Con cirrosi scompensata o pazienti pre/post trapianto di fegato	SOF/LDV + RBV	24 settimane
<b><i>Epatite C cronica, genotipo 3</i></b>		
Pazienti cirrotici e/o con precedente fallimento terapeutico	SOF/LDV + RBV	24 settimane

*Tabella 11: indicazioni terapeutiche di Harvoni*

**Effetti avversi:** l'associazione è risultata molto ben tollerata durante gli studi clinici; gli effetti indesiderati più comuni sono affaticamento e mal di testa.

**Interazioni:** i due farmaci sono substrati della P-gp, per cui induttori del trasportatore possono ridurre l'esposizione al farmaco e comprometterne l'efficacia (ad es. Iperico e rifampicina); inoltre ledipasvir è un inibitore *in*

*vitro* di P-gp, e può ridurre la *clearance* di farmaci che sono suoi substrati: l'associazione con digossina ad esempio richiede un attento monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di quest'ultima.

Inoltre, è sconsigliata l'associazione con amiodarone, da solo o con altri farmaci che riducono la frequenza cardiaca, per la possibile comparsa di bradicardia severa e blocco cardiaco.

Gli antiacidi possono ridurre l'assorbimento di ledipasvir (la solubilità si abbassa con l'aumento di pH) per cui in caso di uso concomitante bisogna somministrarli a distanza di almeno 4 ore.

Un'altra associazione da monitorare attentamente è quella con le statine: l'inibizione dei trasportatori OATP e BCRP può aumentare significativamente l'esposizione a questi farmaci, con aumento del rischio di miopatia e rhabdmiolisi. In particolare è sconsigliato l'utilizzo in associazione a rosuvastatina, lovastatina e simvastatina, mentre un eventuale uso in concomitanza con statine differenti richiede comunque un attento monitoraggio [\[39\]](#).

## **2.8 Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir (VIEKIRAX) e dasabuvir (EXVIERA).**

Questa combinazione è commercializzata da AbbVie ed è composta da due tipi differenti di compresse: una contenente l'associazione ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (dose fissa 12.5/75/50 mg) e una contenente dasabuvir: 250 mg. Si assumono due compresse di ombitasvir/paritaprevir/ritonavir una volta al giorno e una compressa di

dasabuvir due volte al giorno; entrambi i tipi di compressa vanno assunti col cibo.

L'associazione di farmaci è indicata per il trattamento dell'epatite C cronica, genotipo 1, anche con cirrosi compensata. Il regime terapeutico dipende dal sottotipo e dalle condizioni del paziente, secondo lo schema sottostante:

Paziente	Trattamento *	Durata
Genotipo 1a, senza cirrosi	Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir e dasabuvir, + ribavirina	12 settimane
Genotipo 1a, con cirrosi	Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir e dasabuvir, + ribavirina	24 settimane**
Genotipo 1b, senza cirrosi	Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir e dasabuvir	12 settimane
Genotipo 1b, con cirrosi	Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir e dasabuvir, + ribavirina	12 settimane

*Tabella 12: indicazioni terapeutiche per Viekirax/Exviera \*: in caso di sottotipo sconosciuto o misto si seguono le indicazioni per il sottotipo 1<sup>a</sup>. \*\*: un trattamento di 12 settimane può essere considerato per alcuni pazienti, sulla base della precedente storia clinica*

**Meccanismo d'azione:** l'associazione comprende tre antivirali diretti ad azione sinergica:

- **Ombitasvir:** inibitore della proteina virale multifunzione NS5A;
- **Paritaprevir:** inibitore della serin-proteasi NS3/4A;
- **Dasabuvir:** inibitore non nucleosidico della polimerasi NS5B;

uniti al Ritonavir, che è un inibitore delle proteasi del virus HIV: non è direttamente attivo contro il virus dell'epatite C, ma viene aggiunto al trattamento per la sua capacità di agire da potenziatore farmacocinetico

(inibisce il metabolismo degli altri farmaci, permettendo di raggiungere concentrazioni plasmatiche più elevate) [43, 44].

**Efficacia negli studi clinici:** L'efficacia e la sicurezza di Viekirax in combinazione con Exviera (con o senza ribavirina) sono state valutate in sei studi clinici randomizzati di fase III, su oltre 2300 soggetti con infezione cronica da virus dell'epatite C di genotipo 1. Tre di questi studi sono stati condotti su pazienti non cirrotici naïve al trattamento (SAPPHIRE I; PEARL III, PEARL IV) [45, 46, 47], due su pazienti non cirrotici precedentemente trattati con pegIFN/RBV (SAPPHIRE II e lo studio in aperto PEARL II) [48, 49] e uno studio esclusivamente su soggetti con cirrosi (classe A secondo Child-Pugh) precedentemente trattati con pegIFN/RBV (TURQUOISE II, in aperto) [50]. In tutti questi studi l'SVR12 complessiva dei soggetti nei bracci attivi ha superato il 90%. L'efficacia sull'infezione da HCV genotipo 4 invece è stata investigata, per il solo Viekirax in associazione o meno con ribavirina, tramite lo studio PEARL I [51]. Questo è uno studio di fase III multicentrico, globale, randomizzato, in aperto, che ha coinvolto 135 soggetti adulti senza cirrosi, naïve al trattamento o che non avevano ottenuto una SVR al precedente trattamento con pegINF/RBV. In questo studio il 100% dei pazienti che hanno assunto ribavirina in associazione a Viekirax ha avuto una risposta virologica sostenuta a 12 settimane; la percentuale di SVR12 nei pazienti trattati col solo Viekirax è invece superiore al 90%.

**Farmacocinetica:** l'assorbimento di tutti i farmaci dell'associazione aumenta se l'assunzione avviene in concomitanza con un pasto (indipendentemente dal

contenuto calorico o di grassi).

Tutti e tre i farmaci antivirali diretti sono substrati di CYP3A4 (il dasabuvir è però metabolizzato principalmente da CYP2C8) della glicoproteina-p e della proteina di resistenza al cancro della mammella (BCRP). Poichè il ritonavir è un inibitore potente del CYP3A4, aumenta i livelli ematici e la durata d'azione degli altri componenti dell'associazione.

L'eliminazione dei farmaci avviene prevalentemente attraverso il metabolismo epatico: non è richiesto un aggiustamento di dose in caso di alterazione della funzionalità epatica lieve o moderata, mentre l'uso di questi farmaci è controindicato in caso di alterazione severa (punteggio Child Pugh C). Un eventuale alterazione della funzione renale, indipendentemente dal grado, non dovrebbe invece influenzare in maniera significativa la *clearance*, e non determina quindi la necessità di aggiustamenti di dose.

**Effetti avversi:** i più comunemente riscontrati sono stanchezza, prurito, insonnia, nausea e anemia. Successivamente all'immissione in commercio dei due medicinali, in pazienti trattati con l'associazione paritaprevir/ritonavir/ombitasvir (con o senza dasabuvir) sono stati riportati casi di scompenso epatico e insufficienza epatica, che hanno reso necessario il trapianto o anche condotto al decesso del paziente. Considerato che questi farmaci si utilizzano su pazienti con malattia epatica avanzata alla base è difficile stabilire il nesso di causalità con assoluta certezza; tuttavia, non potendo neanche escludere tale associazione causale, il CHMP ha deciso, a Dicembre 2015, di imporre all'azienda un aggiornamento delle schede tecniche

dei 2 medicinali, in modo da includere informazioni inerenti a questi rischi, e di aggiungere un *warning* in cui indicare espressamente che Viekirax ed Exviera non sono raccomandati in pazienti con compromissione epatica moderata (Classe B secondo Child-Pugh), e sono controindicati nei pazienti con compromissione epatica grave (Classe C secondo Child-Pugh) [52]. Tale *warning* è stato recepito dalla comunità medica, per cui le linee guida nazionali (AISF) relegano i regimi terapeutici comprendenti Viekirax ed Exviera a trattamenti di seconda/terza scelta in pazienti con compromissione epatica moderata [16].

Per i pazienti con cirrosi bisogna in ogni caso:

- Monitorare i segni e sintomi clinici di scompenso epatico (come ascite, encefalopatia epatica, emorragia da varici).
- Eseguire le analisi di laboratorio sulla funzione epatica, compresi i livelli della bilirubina diretta, al basale, entro le prime 4 settimane dall'inizio del trattamento e, successivamente, laddove clinicamente indicato.
- Interrompere il trattamento nei pazienti che sviluppano evidenza di scompenso epatico.

A Febbraio 2016 il CHMP ha deciso, sempre sulla base dei dati di farmacovigilanza, di aggiornare la scheda tecnica sia di Viekirax che di Exviera aggiungendo la reazione avversa “angioedema” con frequenza “rara” [53].

**Interazioni:** vista la potente azione inibitrice di ritonavir sul CYP3A, vi è un

rischio importante di interazioni con farmaci il cui metabolismo dipende fortemente da questo enzima, come ad esempio le statine (aumentato rischio di miopatie e rabdomiolisi, in particolare con lovastatina simvastatina e rosuvastatina), la carbamazepina, i derivati dell'ergot, antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV, etc. È possibile un aumento delle concentrazioni plasmatiche di digossina (substrato P-gp): sebbene dagli studi di farmacocinetica l'impatto di questa associazione sull'AUC della digossina sia risultato minimo è comunque consigliabile un attento monitoraggio in caso di co-somministrazione [[43](#), [44](#)].



### **3. Parte sperimentale.**

#### **3.1 Materiali e metodi.**

Sono state estratte dalla rete nazionale di farmacovigilanza (RNF) le ADRs nazionali relative ai farmaci sopra citati, nel periodo che va dal 01/01/2015 al 31/03/2016. Si è poi proceduto ad una valutazione di tali segnalazioni, focalizzando l'indagine sui seguenti aspetti:

- Qualità e quantità delle ADRs;
- Tipologia di ADRs e sedi anatomiche interessate, individuate attraverso il sistema di classificazione per organo (SOC);
- Sesso ed età dei pazienti;
- Incidenza delle ADRs relativamente al genere e al livello di gravità

Inoltre sono state analizzate le segnalazioni di sospette ADRs raccolte presso il P.O. Umberto I di Siracusa e si è effettuato un confronto con la situazione nazionale emersa dall'analisi di quanto riportato nella RNF.

#### **3.2 Risultati e discussioni.**

##### **3.2.1 Sofosbuvir.**

Nel caso del sofosbuvir sono state inserite nella RNF, nel periodo che va dal 01/01/2015 al 31/03/2015, 479 segnalazioni: nella fascia d'età compresa tra i 18 e i 64 anni le ADR a carico di pazienti di sesso maschile sono state in netta maggioranza (82 riguardanti donne, 176 riguardanti uomini), mentre nei pazienti di età > 65 anni non si riscontra una differente incidenza in base al sesso (96 ADRs su donne e 96 su uomini).

Relativamente al livello di gravità delle ADRs in esame, 30 sono state

associate ad un esito fatale (6,3%), 171 sono state classificate come gravi (35,7%) e 267 non gravi (55,7%).

La maggior parte delle ADRs ha riguardato il sistema emolinfopoietico (117, 24,4%), e in particolar modo anemia (104 segnalazioni, 21,7% del totale) patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione (111, 23,2%, in particolar modo astenia e affaticamento), patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (95, 19,8%, in massima parte reazioni di ipersensibilità sotto forma di prurito, eritemi o eruzioni cutanee), patologie gastrointestinali (64, 13,4%) del sistema nervoso (63, 13,2%, in particolar modo emicrania) disturbi psichiatrici (59, 12,3% manifestatisi come insonnia, stato confusionale, depressione ansia e irritabilità) e patologie epatobiliari (48, 10%, soprattutto iperbilirubinemia e ittero).

Per quanto riguarda i decessi, una ricerca maggiormente focalizzata ha evidenziato come, in totale, quelli di pazienti in trattamento con la specialità medicinale Sovaldi nel periodo preso in esame siano stati 15. Un'analisi più dettagliata delle ADR associate mostra come spesso insorgano in seguito a complicanze legate alla malattia epatica avanzata, rendendo non sempre possibile stabilire un reale nesso di causalità con la somministrazione del farmaco; altre volte non è stata individuata una causa di morte precisa.

SOC	DECESSI	GRAVI	NON GRAVI	NON INDICATO	TOTALE	PERC
Patologie del sistema emolinfopoietico	1	44	67	5	117	24,40%
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	10	30	69	2	111	23,20%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	0	19	74	2	95	19,80%
Patologie gastrointestinali	6	27	30	1	64	13,40%
Patologie del sistema nervoso	6	25	31	1	63	13,20%
Disturbi psichiatrici	0	18	39	2	59	12,30%
Patologie epatobiliari	11	25	11	1	48	10%
Infezioni ed infestazioni	7	14	12	0	33	6,90%
Esami diagnostici	1	17	8	1	27	5,60%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	0	6	13	0	19	4%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	2	5	11	1	19	4%
Patologie cardiache	2	11	3	0	16	3,30%
Patologie renali e urinarie	3	5	5	0	13	2,70%
Patologie dell'occhio	0	4	8	0	12	2,50%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	1	5	4	2	12	2,50%
Patologie vascolari	0	7	3	1	11	2,30%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	0	3	5	0	8	1,70%
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	1	5	0	0	6	1,30%
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	0	1	3	1	5	1%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	0	1	3	0	4	0,80%
Disturbi del sistema immunitario	0	0	1	0	1	0,20%
Patologie congenite, familiari e genetiche	0	1	0	0	1	0,20%
TOTALE	30 (6,3%)	171 (35,7%)	267 (55,7%)	11 (2,3%)	479	100%

*Tabella 13: ADRs relative al medicinale Sovaldi inserite in RNF nel periodo 01/01/2015-31/03/2016*

SOC	ADR	DECESSI	SOC	ADR	DECESSI
Esami diagnostici	Bilirubina ematica aumentata	1	Patologie renali e urinarie	Oliguria	1
Patologie cardiache	Arresto cardiaco	1		Danno renale	1
	Shock cardiogeno	1		Lesione renale acuta	2
	Ischemia miocardica	1	Patologie del sistema nervoso	Amnesia	1
Patologie epatobiliari	Ittero	4		Encefalopatia	1
	Cirrosi epatica	1		Ischemia cerebrale	1
	Iperbilirubinemia	3		Perdita di coscienza	1
	Lesione al fegato	1		Encefalopatia epatica	1
	Insufficienza epatica	4		Iperattività psicomotoria	1
	Calcolo del dotto biliare	1	Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia	1
	Funzione epatica anormale	1		Trombosi splenica	1
	Insufficienza epatica acuta	1	Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Disidratazione	1
Infezioni ed infestazioni	Sepsi	3	Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	1
	Erisipela	1	Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Carcinoma epatocellulare	1
	Shock settico	1	Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Morte	1
	Sepsi batterica	1		Ipertermia	1
	Peritonite batterica	1		Microlitiasi	1
	Ascesso retroperitoneale	1		Morte improvvisa	4
	Infezione delle vie urinarie	1		Farmaco inefficace	1
Patologie gastrointestinali	Ascite	4		Condizione aggravata	2
	Diarrea	1		Insufficienza multi-organo	1
	Varici dell'esofago	1			
	Emorragia di varici esofagee	2			

Tabella 14: decessi di pazienti che hanno assunto Sovaldi nel periodo 01/01/2015 - 31/03/2016

### **3.2.2 Simeprevir.**

Per quanto riguarda simeprevir sono state inserite in RNF, relativamente al periodo in esame, 215 segnalazioni di sospette ADRs: anche in questo caso nei pazienti di età > 65 anni le segnalazioni risultano equamente distribuite tra maschi e femmine (45 ADRs riguardano donne, 43 uomini), mentre per pazienti d'età compresa tra i 18 e i 64 anni le ADR a carico del sesso maschile risultano circa il doppio (39 riguardanti donne, 79 riguardanti uomini).

Per quel che riguarda la gravità delle ADRs, in 14 casi (6,5%) il paziente è deceduto; 63 ADRs sono state classificate come gravi (29,3%) e 137 non gravi (63,7%). Le ADRs, per distretto anatomico interessato, sono riportate nella tabella sottostante. Evidenziano un elevato tasso di segnalazioni di reazioni avverse riguardanti la pelle (78 in totale): nello specifico si tratta di reazioni cutanee di vario tipo, soprattutto prurito o orticaria. Ciò comunque non sorprende, essendo il prurito e le reazioni di fotosensibilizzazione riportate come molto comuni e comuni, rispettivamente, nel riassunto caratteristiche del prodotto di Olysio.

Altre manifestazioni comuni riguardano fegato (ittero e iperbilirubinemia in particolare), disturbi gastrointestinali (ascite, nausea, vomito, diarrea e dolori addominali) e sistema emolinfopoietico, soprattutto anemia: va però detto che l'elevata incidenza nei pazienti in trattamento con simeprevir (35 segnalazioni, 14,20% delle ADRs totali) va probabilmente attribuita alla ribavirina, di norma parte integrante degli schemi terapeutici comprendenti simeprevir, che ha proprio nell'anemia una delle sue manifestazioni più comuni.

SOC	DECESSI	GRAVI	NON GRAVI	NON INDICATO	TOTALE	PERC
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	0	13	65	0	78	36,30%
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	7	12	24	0	43	20%
Patologie epatobiliari	7	14	6	0	27	12,60%
Patologie del sistema emolinfopoietico	0	6	20	1	27	12,60%
Patologie gastrointestinali	3	11	9	1	24	11,20%
Patologie del sistema nervoso	2	10	8	0	20	9,30%
Esami diagnostici	1	9	9	0	19	8,80%
Disturbi psichiatrici	0	4	9	0	13	6%
Infezioni ed infestazioni	2	5	4	0	11	5,10%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	0	2	5	0	7	3,30%
Patologie cardiache	1	4	1	0	6	2,80%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	1	2	3	0	6	2,80%
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	0	0	5	1	6	2,80%
Patologie renali e urinarie	1	1	3	0	5	2,30%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	1	2	1	0	4	1,90%
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	1	2	0	0	3	1,40%
Patologie vascolari	0	2	1	0	3	1,40%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	0	1	2	0	3	1,40%
Procedure mediche e chirurgiche	0	1	0	0	1	0,50%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	0	1	0	0	1	0,50%
Patologie dell'occhio	0	1	0	0	1	0,50%
Patologie congenite, familiari e genetiche	0	1	0	0	1	0,50%
TOTALE	14 (6,5%)	63 (29,3%)	137 (63,7%)	1 (0,5%)	215	100%

*Tabella 15: ADRs relative al medicinale Olysio inserite in RNF nel periodo 01/01/2015-31/03/2016*

Anche in questo caso i decessi sono in massima parte associati ad ADRs che potrebbero essere legate a malattia epatica avanzata, e non sembra evidenziarsi un trend che possa suggerire tossicità particolari, non individuate e riportate nel riassunto caratteristiche del prodotto.

SOC	ADR	DECESSI	SOC	ADR	DECESSI
Esami diagnostici	Bilirubina ematica aumentata	1	Patologie renali e urinarie	Lesione renale acuta	1
Patologie cardiache	Shock cardiogeno	1	Patologie del sistema nervoso	Ischemia cerebrale	1
	Ischemia miocardica	1		Encefalopatia epatica	1
Patologie epatobiliari	Ittero	3	Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Disidratazione	1
	Cirrosi epatica	1	Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	1
	Iperbilirubinemia	3	Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Carcinoma epatocellulare	1
	Insufficienza epatica	1	Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Morte	1
	Funzione epatica anormale	1		Piressia	1
	Insufficienza epatica acuta	1		Microlitiasi	1
Infezioni ed infestazioni	Sepsi	1		Morte improvvisa	3
	Peritonite batterica	1		Insufficienza multi-organo	1
Patologie gastrointestinali	Ascite	1	Patologie renali e urinarie	Lesione renale acuta	1
	Vomito	1	Patologie del sistema nervoso	Ischemia cerebrale	1
	Diarrea	1		Encefalopatia epatica	1
	Pancreatite	1	Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Disidratazione	1
	Varici dell'esofago	1	Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	1
	Emorragia di varici esofagee	1	Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Carcinoma epatocellulare	1
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Morte	1			
	Piressia	1			
	Microlitiasi	1			
	Morte improvvisa	3			
	Insufficienza multi-organo	1			

Tabella 16: decessi di pazienti che hanno assunto Olysio nel periodo 01/01/2015 - 31/03/2016

### 3.2.3 Daclatasvir.

Su un totale di 88 segnalazioni riguardanti Daclatasvir, 17 hanno riguardato donne, e 52 uomini, al di sotto dei 65 anni: per quel che riguarda pazienti al di sopra dei 65 anni si sono avute 12 segnalazioni in totale, 6 relative a uomini e 6 a donne.

Si sono avuti in totale 5 decessi, e le reazioni classificate come gravi sono state 30 (34,1%), quelle non gravi 50 (56,8%). I disturbi più comunemente segnalati sono stati insonnia, affaticamento, anemia (10 segnalazioni ciascuna) cefalea (8) e prurito (7).

SOC	DECESSI	GRAVI	NON GRAVI	NON INDICATO	TOTALE	PERC
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	0	6	12	1	19	21,60%
Patologie del sistema nervoso	2	5	12	0	19	21,60%
Disturbi psichiatrici	0	7	11	0	18	20,50%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	0	3	10	1	14	15,90%
Patologie gastrointestinali	1	6	5	0	12	13,60%
Infezioni ed infestazioni	4	6	1	0	11	12,50%
Patologie del sistema emolinfopoietico	0	8	3	0	11	12,50%
Patologie epatobiliari	0	4	4	1	9	10,20%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	0	1	5	0	6	6,80%
Patologie dell'occhio	0	0	5	0	5	5,70%
Esami diagnostici	0	2	2	1	5	5,70%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	0	1	3	0	4	4,50%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	0	1	0	1	2	2,30%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	1	0	1	0	2	2,30%
Patologie vascolari	0	1	1	0	2	2,30%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	0	0	1	0	1	1,10%
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	0	1	0	0	1	1,10%
Disturbi del sistema immunitario	0	0	1	0	1	1,10%
TOTALE	5 (5,7%)	30 (34,1%)	50 (56,8%)	3 (3,4%)	88	100%

*Tabella 17: ADRs relative al medicinale Daklinza inserite in RNF nel periodo 01/01/2015-31/03/2016*



I casi di decesso riportati sono essenzialmente legati a complicanze di tipo infettivo, come evidenziato dalla tabella sottostante:

SOC	ADR	DECESSI
Infezioni ed infestazioni	Sepsi	2
	Shock settico	1
	Sepsi batterica	1
	Infezione delle vie urinarie	1
Patologie gastrointestinali	Ascite	1
	Diarrea	1
Patologie del sistema nervoso	Amnesia	1
	Perdita di coscienza	1
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	1

*Tabella 18: decessi di pazienti che hanno assunto Daklinza nel periodo 01/01/2015 - 31/03/2016*

### **3.2.4 Sofosbuvir/ledipasvir.**

L'associazione sofosbuvir/ledipasvir, nel periodo in esame, è stata oggetto di 197 segnalazioni: i soggetti interessati sono stati donne nel 47% dei casi (26 al di sotto dei 65 anni, 60 di età superiore) e uomini nel 52,5% (52 di età <65anni; 44 >65anni).

Quattordici (7,1%) delle ADRs segnalate sono associate a decesso del paziente; il 39,1% delle ADRs è stato classificato come grave, il 50,8% come non grave.

La maggior parte delle reazioni avverse ha riguardato patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione (in massima parte astenia e affaticamento), patologie gastrointestinali (in testa dieci segnalazioni di ascite, seguite da un'ampia gamma di tipici disturbi del tratto gastrointestinale quali nausea, vomito, diarrea e dolori addominali) e patologie del sistema emolinfopoietico, soprattutto anemia: quest'ultima rappresenta la singola

reazione avversa maggiormente segnalata (30 segnalazioni totali) ma anche in questo caso va sottolineato che, essendo l'associazione spesso adoperata insieme a ribavirina, l'anemia è imputabile, nella maggior parte dei casi, a tale farmaco. Altre manifestazioni comuni sono mal di testa, insonnia e reazioni di ipersensibilità cutanea.

SOC	DECESSI	GRAVI	NON GRAVI	NON INDICATO	TOTALE	PERC
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	5	11	32	4	52	26,40%
Patologie gastrointestinali	2	20	20	0	42	21,30%
Patologie del sistema emolinfopoietico	4	25	9	0	38	19,30%
Patologie del sistema nervoso	1	13	17	1	32	16,20%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	0	7	18	0	25	12,70%
Esami diagnostici	0	8	9	1	18	9,10%
Disturbi psichiatrici	2	2	13	1	18	9,10%
Patologie epatobiliari	6	6	3	0	15	7,60%
Patologie cardiache	2	4	7	0	13	6,60%
Infezioni ed infestazioni	1	4	5	0	10	5,10%
Patologie renali e urinarie	1	4	4	0	9	4,60%
Patologie vascolari	1	3	5	0	9	4,60%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	1	5	2	0	8	4,10%
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	4	0	0	0	4	2%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	0	1	3	0	4	2%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	0	2	2	0	4	2%
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	0	1	2	0	3	1,50%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	0	0	2	0	2	1%
Procedure mediche e chirurgiche	0	0	1	0	1	0,50%
Patologie dell'occhio	0	0	1	0	1	0,50%
TOTALE	14 (7,1%)	77 (39,1%)	100 (50,8%)	6 (3%)	197	100%

*Tabella 19: ADRs relative al medicinale Harvoni inserite in RNF nel periodo 01/01/2015-31/03/2016*

Le manifestazioni associate ai decessi di pazienti che hanno assunto l'associazione sofosbuvir/ledipasvir sono, anche stavolta, quasi sempre

riconducibili alla situazione del paziente, rendendo difficile stabilire un nesso causale tra la somministrazione del medicinale e la morte del paziente.

SOC	ADR	DECESSI	SOC	ADR	DECESSI
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Morte	1	Patologie cardiache	Arresto cardiaco	1
	Morte improvvisa	3		Fibrillazione atriale	1
	Condizione aggravata	1	Infezioni ed infestazioni	Sepsi	1
Patologie gastrointestinali	Ascite	1	Patologie renali e urinarie	Insufficienza nella funzione renale	1
	Melena	1	Patologie vascolari	Ipotensione	1
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia	1	Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Insufficienza respiratoria	1
	Pancitopenia	1	Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Leucemia acuta	1
	Coagulazione intravascolare disseminata	3		Igroma cerebrale	1
Patologie del sistema nervoso	Discinesia	1		Tumore maligno secondario	1
Disturbi psichiatrici	Allucinazione			Adenocarcinoma del polmone	1
	Disorientamento				
Patologie epatobiliari	Patologia epatica	1			
	Sindrome epatorenale	4			
	Insufficienza epatica	3			

*Tabella 20: decessi di pazienti che hanno assunto Harvoni nel periodo 01/01/2015 - 31/03/2016*

### 3.2.5 Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir e dasabuvir.

Questa associazione è indicata per il trattamento dell'infezione da HCV di genotipo 1 o 4, anche in pazienti cirrotici (sebbene le linee guida AISF ne suggeriscano l'utilizzo solo in caso di cirrosi compensata, classe A di Child Pugh). Le ADRs segnalate in pazienti che hanno assunto tali farmaci nel

periodo considerato sono riportate nella tabella sottostante:

SOC	DECESSI	GRAVI	NON GRAVI	NON INDICATO	TOTALE	PERC
Patologie epatobiliari	7	34	22	0	63	25,40%
Patologie gastrointestinali	6	31	25	1	63	25,40%
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	3	23	28	0	54	21,80%
Patologie del sistema emolinfopoietico	0	28	12	0	40	16,10%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	0	7	29	2	38	15,30%
Patologie del sistema nervoso	1	13	10	0	24	9,70%
Disturbi psichiatrici	0	9	13	0	22	8,90%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	1	14	6	0	21	8,50%
Esami diagnostici	0	9	11	0	20	8,10%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	0	5	7	0	12	4,80%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	1	7	3	1	12	4,80%
Infezioni ed infestazioni	0	6	5	0	11	4,40%
Patologie cardiache	0	8	2	0	10	4%
Patologie vascolari	0	2	6	0	8	3,20%
Patologie renali e urinarie	1	3	2	0	6	2,40%
Patologie dell'occhio	0	2	2	1	5	2%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	0	0	2	0	2	0,80%
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	0	1	0	0	1	0,40%
Patologie congenite, familiari e genetiche	0	1	0	0	1	0,40%
Circostanze sociali	0	0	1	0	1	0,40%
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	0	1	0	0	1	0,40%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	0	0	1	0	1	0,40%
TOTALE	10 (4%)	112 (45,2%)	123 (49,6%)	3 (1,2%)	248	100%

*Tabella 21: ADRs relative ai medicinali Viekirax/Exviera inserite in RNF nel periodo 01/01/2015-31/03/2016*

In totale le segnalazioni sono state 248; per pazienti al di sotto dei 65 anni hanno interessato in netta maggioranza pazienti di sesso maschile (81 segnalazioni, contro 38 riguardanti donne nella stessa fascia d'età); per pazienti al di sopra dei 65 anni invece la situazione si inverte, con 80 segnalazioni relative a pazienti di sesso femminile e 46 a pazienti maschi.

Le reazioni avverse associate a decessi in pazienti trattati con questa

associazione di farmaci sono state 10; inoltre sono state raccolte 112 segnalazioni di reazioni gravi (45,2%) e 123 di reazioni non gravi (49,6%).

Le segnalazioni riportano soprattutto disturbi a livello epatico (ittero e iperbilirubinemia in particolare), gastrointestinali (sono comuni ascite, nausea, vomito, diarrea e dolori addominali), anemia (anche in questo caso la singola reazione avversa col maggior numero di segnalazioni, ovvero 35; analogamente a quanto esposto sopra relativamente ad altri DAA la ribavirina, solitamente associata a questi farmaci, è probabilmente il principale responsabile), astenia e reazioni di ipersensibilità cutanea.

Per quanto riguarda i soggetti deceduti trattati con l'associazione di farmaci in esame, vi sono stati 3 casi di morte improvvisa; le restanti ADR riportate per questi pazienti sono, ancora una volta, tipiche complicanze dell'epatite C in fase avanzata.

SOC	ADR	DECESSI
Patologie epatobiliari	Ittero	4
	Colelitiasi	1
	Cirrosi epatica	1
	Iperbilirubinemia	2
	Trombosi della vena porta	1
Patologie gastrointestinali	Ascite	3
	Dispepsia	1
	Emorragia del retto	1
	Emorragia di varici esofagee	1
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Morte/ morte improvvisa	3
Patologie del sistema nervoso	Encefalopatia epatica	1
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia/iponatriemia	1
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi	1
Patologie renali e urinarie	Ematuria	1

*Tabella 22: decessi di pazienti che hanno assunto Viekirax/Exviera nel periodo 01/01/2015 - 31/03/2016*

### **3.2.6 Segnalazioni di ADRs pervenute presso il P.O. Umberto I, Siracusa.**

Nel periodo preso in esame, presso l'ospedale Umberto I di Siracusa, sono state raccolte otto segnalazioni di reazioni avverse associate a DAAs utilizzati nella terapia dell'epatite cronica HCV-correlata.

In tre casi la sintomatologia associata si è configurata come non grave (in un caso non è stato ritenuto necessario sospendere il trattamento); in due di questi casi, comunque, la reazione avversa è stata attribuita alla ribavirina (somministrata in concomitanza a PAR/OMB/RTV + DAS). In 4 casi la reazione avversa è stata grave e ha richiesto il ricovero del paziente, oltre che la sospensione del trattamento.

Farmaci N° ADR associate	Gravità	Tipologia di ADR	Farmaci concomitant i	Condizioni concomita nti predispon enti	Sospension e/ Miglioram ento dopo sospension e	Ripresa trattamento / Ricompars a sintomi dopo ripresa
SOF/LDV 2	Grave (altre condizioni clinicament e rilevanti)	Sanguiname nto gastrico	Propanololo	Cirrosi; varici.		
	Grave (decesso)	Morte improvvisa (arresto cardiocircola torio)	ASA; carvedilolo; pantoprazolo; lattulosio; paroxetina	Ascite; ematoma cronico subdurale da precedente caduta.		
SOF/SMV 1	Grave (ospedalizz azione o prolungame nto)	Anemia, severa piastrinopeni a	x		Sì/sì	No/no
SOF/DCV 1	Grave (ospedalizz azione o prolungame nto)	Peritonite batterica spontanea; iniziale sindrome epatorenale		Scompenso ascitico	Sì/sì	No/no
PAR/OMB/ RTV + DAS 2	Grave (ospedalizz azione o prolungame nto)	Ittero colestatico con insufficienza epatica e scompenso ascitico; insufficienza renale acuta	x		Sì/no	No/no
	Non grave	Aumento transaminasi e iperbilirubin emia			No	
PAR/OMB/ RTV + DAS +RBV 2	Non grave	Ittero			Sì/sì (Sospensione della sola ribavirina)	No/no
	Non grave	Urine ipercromiche ; ittero			Sì/sì (Sospensione della sola ribavirina)	No/no

Tabella 23: schema riassuntivo delle segnalazioni di sospette ADRs pervenute presso il P.O. Umberto I, Siracusa nel periodo 01/01/2015-31/03/2016. Legenda: SOF: sofosbuvir; LDV: ledipasvir; SMV: simeprevir; DCV: daclatasvir; PAR/OMB/RTV: paritepravir/ombitasvir/ritonavir; DAS: dasbuvir; RBV: ribavirina.

Una delle segnalazioni raccolte riguarda l'associazione Sofosbuvir/simeprevir: la reazione avversa è incorsa in un paziente maschio, di 74 anni, nel quale si è manifestata tossicità ematica in forma di anemia e severa leucopiastrinopenia. La reazione, grave, ha richiesto il ricovero ed emotrasfusione. È importante sottolineare che lo schema terapeutico per il paziente in questione non prevedeva ribavirina e, in base ai dati della segnalazione, non assumeva altri farmaci che potrebbero essere ritenuti corresponsabili dell'evento avverso.

L'associazione Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir + dasabuvir è stata oggetto di quattro diverse segnalazioni.

Nel primo caso lo schema terapeutico non prevedeva l'aggiunta di ribavirina. Si è verificato aumento delle transaminasi e iperbilirubinemia in una donna di 73 anni. La reazione, non grave, si è comunque risolta spontaneamente, senza richiedere particolari interventi terapeutici e/o la sospensione del trattamento.

Anche nel secondo caso il paziente, maschio, cirrotico, di 69 anni, non assumeva ribavirina. In questa circostanza si è verificata una grave insufficienza epatica, con ittero colestatico, scompenso ascitico ed insufficienza renale acuta. È stato necessario sospendere il trattamento, che non è stato più ripreso, e ricoverare il paziente, che è stato sottoposto ad emodialisi per il trattamento dell'insufficienza renale. Questo tipo di reazione avversa, come visto in precedenza, può essere associata all'associazione di farmaci in questione, tanto che recentemente l'EMA ha richiesto all'azienda farmaceutica l'aggiornamento del Riassunto Caratteristiche del Prodotto dei due medicinali Viekirax ed Exviera.



Negli altri due casi lo schema terapeutico prevedeva la ribavirina, che è stata considerata la causa degli eventi avversi. In entrambi i pazienti l'ittero si è risolto in seguito a sospensione della sola ribavirina.

Una segnalazione ha riguardato un paziente, maschio, di 82 anni, in trattamento con sofosbuvir/daclatasvir, nel quale è insorta, durante il trattamento, peritonite batterica spontanea ed iniziale sindrome epatorenale. La reazione, grave, ha comportato la necessità di ospedalizzazione per il paziente che ha ricevuto terapia antibiotica e albumina. I farmaci ritenuti responsabili dell'insorgenza della reazione avversa sono stati sospesi e non più ripresi, e la situazione del paziente è migliorata. Va sottolineato comunque che il paziente era un soggetto con cirrosi e scompenso ascitico, quindi con una situazione personale predisponente verso complicanze di questo genere.

Infine due segnalazioni di sospette ADRs hanno riguardato l'associazione sofosbuvir/ledipasvir.

La prima segnalazione ha documentato un caso di sanguinamento gastrico in un paziente maschio cirrotico. Considerato che il paziente aveva una storia personale di sanguinamento di varici esofagee tipicamente associabile alla cirrosi, l'evento avverso potrebbe essersi verificato in maniera indipendente dall'assunzione del medicinale.

La reazione più grave ha portato al decesso improvviso, per arresto cardiocircolatorio, di una paziente donna, di 70 anni, con cirrosi scompensata, in trattamento con l'associazione sofosbuvir/ledipasvir. Tra le condizioni concomitanti predisponenti indicate nella scheda dal segnalatore viene

evidenziato, oltre all'ascite, un ematoma cronico subdurale, causato da una precedente caduta.

In questo caso non è chiaro se e in qual misura il farmaco possa aver contribuito: è noto infatti il rischio di bradicardia severa e arresto cardiocircolatorio quando l'associazione è utilizzata in concomitanza ad amiodarone, e che il rischio aumenta ulteriormente se si associano altri farmaci che riducono la frequenza cardiaca.

La paziente in questione però non assumeva amiodarone: era in terapia con carvedilolo ed assumeva inoltre paroxetina. L'interazione farmacocinetica paroxetina/carvedilolo (il primo farmaco innalza le concentrazioni plasmatiche del secondo e ne potenzia gli effetti attraverso una riduzione significativa del suo metabolismo, per via del forte effetto inibitorio sul CYP2D6) è nota, e potrebbe essere alla base del decesso [54]. D'altro canto è possibile che l'associazione sofosbuvir/ledipasvir abbia contribuito a precipitare la situazione: il carvedilolo è infatti un substrato della P-gp, ed essendo ledipasvir un inibitore di questo trasportatore può averne sostenuto un ulteriore aumento dei livelli ematici (le linee guida EASL 2015 raccomandano in effetti cautela nell'associare substrati della P-gp a sofosbuvir/ledipasvir) [9].

Inoltre va sottolineato che il meccanismo che ha portato ad evidenziare determinati effetti a livello cardiaco quando il sofosbuvir è associato all'amiodarone e altri DAAs non è stato ancora chiarito, per cui non si può escludere a priori che certi eventi possano manifestarsi, in particolari circostanze, anche con altri farmaci che riducono la frequenza cardiaca: infatti

sono presenti in letteratura case report che associano bradicardia severa all'uso di sofosbuvir anche in pazienti che non assumono amiodarone [26].

#### **4 Conclusioni.**

Al 28/03/2016, in base ai dati pubblicati sul sito dell'AIFA, sono stati avviati 40.721 trattamenti con antivirali diretti di seconda generazione: ciò significa che per 40.721 pazienti è stata emessa almeno una scheda di dispensazione farmaco.

A fronte dell'elevato numero di trattamenti avviati, dall'analisi delle segnalazioni di ADRs inserite nella RNF per i nuovi DAAs sembra confermarsi il buon profilo di sicurezza e tollerabilità emerso dagli studi clinici. Va inoltre sottolineato come, in queste fasi iniziali, i trattamenti riguardino soprattutto pazienti con malattia in fase avanzata, e quindi più facilmente soggetti a complicanze. L'AIFA ha infatti, come visto in precedenza, definito dei criteri di eleggibilità al trattamento basati sul presupposto di dover garantire l'accesso alle nuove terapie al maggior numero possibile di pazienti, assicurando però al contempo la sostenibilità del SSN. Considerato l'alto costo di questi medicinali è stato dunque necessario inizialmente dare accesso prioritario a tali medicinali ai pazienti più critici, che possono trarre maggiori benefici da questi trattamenti innovativi (ma che, appunto, sono maggiormente soggetti ad incorrere nelle complicanze tipiche della malattia nei suoi stadi più avanzati).

Inoltre, se da un lato la possibilità di utilizzare regimi IFN-*free* ha migliorato di molto la tollerabilità dei trattamenti, va sottolineato come la ribavirina sia

ancora parte integrante di molti dei regimi che includono uno o più dei nuovi DAAs. Occorre dunque ricordare come anche questo farmaco non abbia un profilo di tollerabilità ottimale ai dosaggi usati nel trattamento dell'epatite HCV-correlata, e che molte delle ADRs segnalate potrebbero essere in effetti riconducibili alla ribavirina stessa. Esemplificativo in questo senso è il tasso relativamente elevato di segnalazioni di anemia. La ribavirina, come è noto, causa comunemente anemia: basti pensare che le segnalazioni di questa particolare reazione avversa associate a somministrazione di ribavirina inserite nella RNF nel periodo 01/01/2015-31/03/2016 (ovvero l'arco temporale oggetto della nostra analisi) sono 316, circa tre volte più di quelle relative a tutti i DAAs presi in esame. È quindi logico pensare che, nella maggior parte dei casi, l'insorgenza di anemia sia imputabile proprio alla ribavirina

D'altro canto questo non significa che non siano emerse criticità in queste fasi iniziali di utilizzo dei DAAs nella pratica clinica reale, su ampie popolazioni di pazienti. Nei paragrafi precedenti è stato esposto in dettaglio come, in particolare, ci siano preoccupazioni per gli effetti a livello cardiaco del sofosbuvir somministrato in concomitanza con amiodarone ed almeno un altro DAA. In effetti in RNF sono presenti varie segnalazioni, con differente livello di gravità, di alterazioni della frequenza cardiaca associate all'uso di Sovaldi o Harvoni: ciò conferma le criticità già evidenziate dalle agenzie regolatorie internazionali, e l'importanza di capire al più presto il meccanismo che sottende a questi effetti.

Un'altra problematica che richiede la massima attenzione è quella relativa alla

possibilità di veder precipitare la funzionalità epatica, di norma già in buona parte compromessa, nei pazienti in terapia con gli inibitori della proteasi NS3/4A, nello specifico simeprevir e l'associazione paritaprevir/ombitasvir/ritonavir + dasabuvir. La scheda tecnica dei medicinali in questione sottolinea la necessità di un attento monitoraggio delle funzioni epatiche durante il trattamento, e le linee guida AISF ne sconsigliano l'utilizzo in pazienti con cirrosi in classe Child B [\[16\]](#).

Queste indicazioni sembrano essere confermate, dai dati presenti in RNF, in particolare per l'associazione PAR/OMB/RTV e DAS. Come si può vedere dalla tabella sottostante, il numero di segnalazioni di ADRs associate a manifestazioni epatiche è, per questa combinazione, molto elevato. Per Viekirax/Exviera le ADRs a carico del fegato sono il 25,40% del totale, mentre la media per gli altri DAAs si assesta intorno al 10% (con Simeprevir al 12,6% e Sofosbuvir/ledipasvir al 7,6%). Un'analisi ancora più dettagliata mostra come, con questa associazione, oltre ad un elevato tasso di segnalazioni di ittero e iperbilirubinemia, si siano verificati nel periodo in esame 7 casi di insufficienza epatica e uno di insufficienza epatica acuta. L'incidenza di questo tipo di reazioni avverse è quindi molto più alta che con gli altri DAAs. Nel caso di Sovaldi, il secondo medicinale con più segnalazioni di questo tipo, abbiamo 4 casi di insufficienza epatica e uno di insufficienza epatica acuta, ma a fronte di un numero quasi doppio di segnalazioni totali (cosa che peraltro può essere in parte dovuta al suo maggiore utilizzo, sia perché in commercio da più tempo, sia perché, almeno stando alle linee guida AISF, il suo uso

risulta ottimale in un maggior numero di situazioni rispetto all'associazione Viekirax/Exviera).

MEDICINALE	ADR	DECESSI	GRAVI	NON GRAVI	NON INDICATO	TOTALE
<b>Sovaldi</b>	Ittero	4	4	2	0	10
	Epatite acuta	0	1	0	0	1
	Cirrosi epatica	1	2	0	0	3
	Iperbilirubinemia	3	8	7	1	19
	Lesione al fegato	1	0	0	0	1
	Patologia epatica	0	1	1	0	2
	Ittero colestatico	0	1	0	0	1
	ipertransaminasemia	0	0	1	0	1
	Ipertensione portale	0	1	0	0	1
	Sindrome epatorenale	0	1	0	0	1
	Insufficienza epatica	4	0	0	0	4
	Calcolo del dotto biliare	1	0	0	0	1
	Funzione epatica anormale	1	0	0	0	1
	Trombosi della vena porta	0	4	0	0	4
	Insufficienza epatica acuta	1	1	0	0	2
	Trombosi della vena epatica	0	1	0	0	1
		<b>16</b>	<b>25</b>	<b>11</b>	<b>1</b>	<b>53</b>
<b>Olysio</b>	Ittero	3	3	2	0	8
	Epatite acuta	0	1	0	0	1
	Cirrosi epatica	1	2	0	0	3
	Iperbilirubinemia	3	4	3	0	10
	Patologia epatica	0	1	0	0	1
	Ittero colestatico	0	1	0	0	1
	ipertransaminasemia	0	0	1	0	1
	Insufficienza epatica	1	0	0	0	1
	Funzione epatica anormale	1	0	0	0	1
	Trombosi della vena porta	0	3	0	0	3
	Insufficienza epatica acuta	1	0	0	0	1
		<b>10</b>	<b>15</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>31</b>
<b>Daklinza</b>	Ittero	0	1	0	0	1
	Iperbilirubinemia	0	0	4	1	5
	Patologia epatica	0	1	0	0	1
	Sindrome epatorenale	0	1	0	0	1
	Trombosi della vena epatica	0	1	0	0	1
		<b>0</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>9</b>

*Tabella 24.A. Dettaglio delle ADRs a livello epatico associate ai diversi DAAs inserite nella RNF nel periodo Gen '15-Mar '16: sovaldi, olysio, daklinza (segue)*

MEDICINALE	ART	DECESSI	GRAVI	NON GRAVI	NON INDICATO	TOTALE
<b>Harvoni</b>	Ittero	0	2	1	0	3
	Iperbilirubinemia	0	3	2	0	5
	Patologia epatica	1	0	0	0	1
	ipertransaminasemia	0	1	0	0	1
	Ipertensione portale	1	0	0	0	1
	Sindrome epatorenale	4	0	0	0	4
	Insufficienza epatica	2	0	0	0	2
	Trombosi della vena porta	0	1	0	0	1
	Insufficienza epatica acuta	1	0	0	0	1
		<b>9</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>19</b>
<b>Viekirax/exviera</b>	Ittero	4	12	6	0	22
	Colelitiasi	1	0	0	0	1
	Colica biliare	0	2	0	0	2
	Cirrosi epatica	1	1	0	0	2
	Iperbilirubinemia	2	15	12	0	29
	Lesione al fegato	0	0	1	0	1
	Ittero colestatico	0	2	0	0	2
	ipertransaminasemia	0	2	2	0	4
	Insufficienza epatica	3	3	1	0	7
	Funzione epatica anormale	0	0	2	0	2
	Trombosi della vena porta	1	1	0	0	2
	Traumatismo epatocellulare	0	0	1	0	1
	Insufficienza epatica acuta	0	1	0	0	1
		<b>12</b>	<b>39</b>	<b>25</b>	<b>0</b>	<b>76</b>

*Tabella 24.B. Dettaglio delle ADRs a livello epatico associate ai diversi DAAs, inserite nella RNF nel periodo Gen '15-Mar '16: harvoni, viekirax/exviera.*

In conclusione, possiamo sicuramente dire che, pur con tutte le criticità dovute alla difficoltà della patologia da trattare, i nuovi DAAs stanno confermando, nella pratica clinica, un rapporto beneficio/rischio per i pazienti trattati decisamente favorevole. È certamente emersa la necessità di prestare particolare attenzione, durante il loro utilizzo, alle funzioni epatiche del paziente, nonché alle numerose possibili interazioni farmaco/farmaco. Sono comunque medicinali piuttosto sicuri, e garantiscono una percentuale di successo nel trattamento dell'infezione da HCV impensabile fino ad appena 5-

6 anni fa. La prima generazione di DAAs (rappresentata da boceprevir e telaprevir), che già aveva rappresentato un notevole passo avanti in termini di efficacia, è stata rimpiazzata dopo appena due anni. I DAAs di seconda generazione consentono infatti l'adozione di schemi ancora più efficaci e, come abbiamo visto, decisamente meglio tollerati. L'interferone sta assumendo un ruolo sempre più di secondo piano, ed è innegabile che ciò abbia notevolmente contribuito a ridurre il fardello che il trattamento può comportare per il paziente. Rimangono tuttora problemi (in particolare quelli connessi alla ribavirina), ma con l'arrivo previsto sul mercato nei prossimi anni di ancora nuove molecole [\[55\]](#), si prospetta uno scenario in cui l'approccio alla patologia sarà sempre più efficace, personalizzato sulla base della storia clinica del paziente e del genotipo da trattare, e ancora più sicuro.



## 5 Bibliografia e sitografia.

1. Marascio et al.: Update on epidemiology of HCV in Italy: focus on the Calabria Region. *BMC Infectious Diseases* 2014 14(Suppl 5):S2.
2. Zuccaro O, Tosti ME, Mele A, Spada E, SEIEVA Collaborative Group: Epidemiology of acute viral hepatitis in Italy: results of the surveillance through SEIEVA. *Annual Report* Rome; 2012
3. Susan JM Hahne, Irene K Veldhuijzen, Lucas Wiessing, Tek-Ang Lim, Mika Salminen and Marita van de Laar, “Infection with hepatitis B and C virus in Europe: a systematic review of prevalence and cost-effectiveness of screening”, *BMC Infectious Diseases*, 2013, 13:181, page 6
4. An insight into the diagnosis and pathogenesis of hepatitis C virus infection Mohammad Irshad, Dhananjay Singh Mankotia, Khushboo Irshad *World J. Gastroenterology* 2013 November 28; 19(44): 7896-7909
5. Gines P, Cardenas A, Arroyo V et al. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 350: 1646–1654
6. Celotti F., *Patologia Generale e Fisiopatologia*, II ed., Edises
7. Davis GL, Albright JE, Cook SF et al. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. *Liver Transpl* 2003; 9: 331–338.
8. François Durand, M.D.; Dominique Valla, M.D. Assessment of Prognosis of Cirrhosis *Semin Liver Dis.* 2008;28(1):110-122

9. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015, *Journal of Hepatology* 2015, vol. 63. 199-236
10. Fierbinteanu Braticevici C. et al. Can We Replace Liver Biopsy with Non-Invasive Procedures? <http://www.intechopen.com/books/liver-biopsy/can-we-replace-liver-biopsy-with-non-invasive-procedures->, consultato il 10/04/2016 alle 11:24
11. Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, et al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2013; 57:964–973.
12. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308:2584–2593.
13. *Documento di indirizzo per la definizione delle strategie terapeutiche da applicare sul breve termine per: Nuovi antivirali diretti nella terapia dell'epatite C cronica*, a cura del Gruppo multidisciplinare sui farmaci per l'epatite C cronica della Regione Emilia-Romagna. Aggiornamento gennaio 2016
14. Akihiro Tamori et al. Recent Advances in Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C *Mediators of Inflammation* Volume 2016, Article ID 6841628.
15. R.P. Meyers et al. An update on the management of chronic hepatitis C;

- 2015 consensus guidelines from the Canadian association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29(1):19-34
16. *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. Aggiornamento del 15 dicembre 2015*
17. Goodman & Gilman: *Le basi farmacologiche della terapia*, Goodman, Gilman, Brunton, Chabner, Knollmann, Editore: Zanichelli, Edizione: XII 2012
18. *Victralis, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto*, Banca Dati Farmaci AIFA,  
[https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000781\\_041380\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000781_041380_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113),  
 ultima consultazione 11/04/2016 alle 20:24
19. *Incivo, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto*, Banca Dati Farmaci AIFA,  
[https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_001306\\_041456\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001306_041456_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113),  
 ultima consultazione 11/04/2016 alle 20:24
20.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01641640?term=NEUTRINO&rank=2>, NEUTRINO study, ultima consultazione 10/04/2016 alle 21:00
21. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01497366?term=FISSION&rank>

- =3, FISSION study, ultima consultazione 11/04/2016 alle 21:00
22. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01542788?term=POSITRON+HEPATITIS+C&rank=1>, POSITRON study, ultima consultazione 11/04/2016 alle 21:10
23. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01604850?term=Fusion+hepatitis&rank=3>, FUSION study, ultima consultazione 11/04/2016 alle 21:10
24. Sovaldi, *Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto*, Banca Dati Farmaci AIFA, [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_002455\\_043196\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_002455_043196_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113), ultima consultazione 11/04/2016 alle 20:40
25. [Http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2015/04/news\\_detail\\_002313.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/04/news_detail_002313.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1), consultato giorno 09/04/2016 ore 17:00
26. Back DJ, Burger DM: Interaction between amiodarone and sofosbuvir-based treatment for hepatitis C virus infection: potential mechanisms and lessons to be learned. *Gastroenterology*. 2015 Nov;149(6):1315-7.
27. Brainard DM, McHutchison JG: Bradyarrhythmias Associated with Sofosbuvir Treatment. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373(19))
28. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01289782?term=QUEST1&rank=1>, QUEST1 study, ultima consultazione 11/04/2016 alle 21:30
29. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01290679?term=QUEST2&rank=1>, QUEST2 study, ultima consultazione 11/04/2016 alle 21:30

30. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01281839?term=promise+hepatitis&rank=1>, Promise study, ultima consultazione 11/04/2016 alle 21:30
31. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00980330?term=aspire+hepatitis&rank=1>, ASPIRE study, ultima consultazione 11/04/2016 alle 21:30
32. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01466790?term=COSMOS&rank=11>, COSMOS study, ultima consultazione 11/04/2016 alle 21:30
33. *Olysio*, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, Banca Dati Farmaci AIFA, [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_001306\\_043441\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001306_043441_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113), ultima consultazione 11/04/2016 alle 21:42
34. Jonathan G. Stine et al, Hepatic Decompensation Likely Attributable to Simeprevir in Patients with Advanced Cirrhosis *Digestive Diseases and Sciences* April 2015, Volume 60, Issue 4, pp 1031-1035
35. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annex\\_to\\_C\\_HMP\\_highlights/2015/07/WC500189027.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annex_to_C_HMP_highlights/2015/07/WC500189027.pdf), consultato giorno 09/04/2016 ore 17:00.
36. *Daklinza* Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, Banca Dati Farmaci AIFA, [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000829\\_043542\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000829_043542_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113).
37. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ALLY1&Search=Search>. ALLY1 study, ultima consultazione 10/04/2016 alle 11:24

38. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02032901?term=ALLY&rank=2>, ALLY3 study, ultima consultazione 10/04/2016 alle 11:24
39. *Harvoni, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto*, Banca Dati Farmaci AIFA, [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_002455\\_043731\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_002455_043731_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113), ultima consultazione 11/04/2016 alle 22:10
40. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01851330?term=ION-3&rank=1>, ION-3 study, 11/04/2016 alle 22:10
41. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01768286?term=ION-2&rank=1>, ION-2 study, 11/04/2016 alle 22:10
42. Afdhal N, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection, *N Engl J Med*. 2014;370:1889-98.
43. *Viekirax, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto*, Banca Dati Farmaci AIFA, [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_003781\\_043841\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003781_043841_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113), ultima consultazione 12/04/2016 alle 15:36
44. *Exviera, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto*, Banca Dati Farmaci AIFA, [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_003781\\_043840\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003781_043840_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113), ultima consultazione 12/04/2016 alle 15:36

45. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01716585>, SAPPHIRE I study,  
ultima consultazione 12/04/2016 alle 15:37
46. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01767116?term=pearl+III&rank=1>, PEARL III study, ultima consultazione 12/04/2016 alle 15:37
47. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01833533?term=pearl+IV&rank=1>, PEARL IV study, ultima consultazione 12/04/2016 alle 15:38
48. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01715415>, SAPPHIRE II study,  
ultima consultazione 12/04/2016 alle 15:38
49. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01674725?term=pearl+II&rank=1>, PEARL II study, ultima consultazione 12/04/2016 alle 15:41
50. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01704755?term=turquoise+II&rank=1>, TURQUOISE II study, ultima consultazione 12/04/2016 alle 15:42
51. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01685203?term=pearl+I&rank=1>, PEARL I study, ultima consultazione 12/04/2016 alle 15:42
52. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annex\\_to\\_C\\_HMP\\_highlights/2016/01/WC500199370.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annex_to_C_HMP_highlights/2016/01/WC500199370.pdf) , consultato giorno 09/04/2016 ore 17:00.
53. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annex\\_to\\_C\\_HMP\\_highlights/2016/03/WC500202687.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annex_to_C_HMP_highlights/2016/03/WC500202687.pdf). Consultato giorno 07/04/2016 ore 11:32.
54. The impact of paroxetine coadministration on stereospecific carvedilol pharmacokinetics Stephen M. Stout, Jace Nielsen, Barry E. Bleske,

Michael Shea, Robert Brook, Kevin Kerber, and Lynda S. Welage. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2010 December ; 15(4): 373–379.

55.Xingquan Zhang Direct anti-HCV agents *Acta Pharm Sin B*. 2016 Jan;6(1):26-31.