

**Linee di indirizzo per la prescrizione della triplice terapia
(Peg-IFN + Ribavirina + Inibitore delle proteasi di prima generazione)
per il trattamento dell'epatite C**

1. Premessa

L'aumento della spesa sanitaria regionale in conseguenza della crescente domanda di salute, associata alla disponibilità di nuove tecnologie diagnostiche e terapeutiche ad elevato costo, sta rendendo importante il ruolo dei percorsi diagnostico-terapeutici ed assistenziali (PDTA) per le procedure a più alto costo e rischio clinico. I PDTA possono aiutare il clinico nell'impiego razionale e costo-beneficiale delle risorse in molti ambiti della medicina interna e specialistica.

La recente immissione in commercio dei farmaci ad azione antivirale diretta (Direct Antiviral Agents, DAA) telaprevir (INCIVO®) e boceprevir (VICTRELIS®), destinata a modificare sensibilmente l'approccio terapeutico e la gestione del paziente con Epatite C genotipo 1, ha visto un notevole impegno da parte delle autorità sanitarie, europee e nazionali, e delle società scientifiche volto alla definizione di percorsi diagnostico-terapeutici che raccolgano le migliori evidenze scientifiche disponibili al fine di garantire la regolamentazione e la sorveglianza di queste nuove terapie.

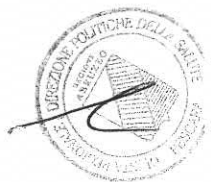
Infatti, se per un verso i DAA in associazione a Interferone Peghilato e Ribavirina (PR) hanno consentito di incrementare significativamente la quota di pazienti che riescono a ottenere la risposta virologica sostenuta, il successo terapeutico è gravato da significativa tossicità, pertanto, l'agire prescrittivo adeguatamente informato è irrinunciabile tanto per massimalizzare i vantaggi derivanti dalla terapia triplice, quanto per minimizzarne i rischi, alla ricerca del migliore rapporto beneficio/rischio per il singolo paziente.

La combinazione di interferone alfa peghilato (Peg-IFN) con ribavirina (RBV), nonostante i buoni risultati nell'infezione da HCV di genotipo 2 e 3 (eliminazione del virus nel 80-85% dei trattati), determina una risposta meno soddisfacente nei pazienti con infezione da HCV genotipo 1 (circa 40-50% dei trattati) (1).

I nuovi DAA che inibiscono funzioni specifiche del virus portano all'80-85% l'eradicazione virale nel genotipo 1 per i pazienti che abbiano presentato nei precedenti trattamenti o presentino nella fase preliminare di test con terapia duplice (PR) un'adeguata sensibilità all'interferone, che resta al momento il costituente essenziale di questi regimi antivirali (2).

Meno significativo il contributo che entrambi i DAA attualmente autorizzati, telaprevir (INCIVO®) e boceprevir (VICTRELIS®) possono fornire nel trattamento o nel ritrattamento di pazienti con scarsa o nulla sensibilità all'interferone. In questi casi il loro costo e la loro tossicità si sommano a quelli della terapia standard, ed offrono una chance concreta di eradicazione inferiore al 40%, specie se il profilo di resistenze virali è sfavorevole all'analisi basale (3-4-5).

In base alle evidenze disponibili ed ai dati derivanti dalla farmacovigilanza post-marketing dei DAA nei paesi in cui i farmaci sono già commercializzati, l'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) ha elaborato delle raccomandazioni di uso degli inibitori delle proteasi per il trattamento dell'epatite da HCV nei pazienti con genotipo 1, sostanzialmente recepite dall'AIFA, con le quali ha inteso fornire dei criteri per l'impiego dei regimi di terapia triplice in un contesto clinico complesso. Tale documento tra l'altro, afferma che **l'impiego dei DAA in associazione a PR debba essere riservato ai pazienti senza o con improbabile risposta alla terapia con PR (6).**



In Regione Abruzzo, in base a quanto disposto con Decreto del Commissario ad Acta n.17/2013, è stato costituito un Gruppo di Lavoro (GdL) composto dalle principali rappresentanze degli operatori sanitari con specifiche esperienze professionali in campo gastroenterologico e infettivologico del SSR nonché da rappresentanti della Commissione Regionale del Farmaco, con l'obiettivo di predisporre un documento che possa contribuire all'indirizzo della prescrizione della triplice terapia nelle specifiche tipologie di pazienti incontrate nella pratica clinica. Il presente documento, espresso dal sopra citato GdL, intende peraltro favorire un percorso diagnostico-terapeutico il più possibile uniforme a livello regionale, con particolare attenzione ai seguenti elementi di omogeneità:

- la corretta individuazione dei pazienti eleggibili e la scelta ottimale del DAA;
- la omogenea attenzione all'andamento della viremia, tempestivamente rilevato, ed il rispetto delle regole di utilità del trattamento;
- la corretta gestione degli effetti collaterali più frequenti e gravi.

Il rationale del presente PDTA si basa su **3 criteri sintetici** di impiego della triplice terapia:

- 1. nei pazienti già trattati e con malattia epatica avanzata, la scelta del trattamento dovrebbe essere basata sul tipo di sensibilità all'interferone mostrata dal paziente nel corso del trattamento o dei trattamenti precedenti;**
- 2. in tutti i pazienti non pretrattati, la terapia del primo mese dovrebbe essere quella standard con PR anche in presenza di fibrosi avanzata e genotipo IL28B sfavorevole, alla luce delle evidenze (7) che indicano per la nostra area un atteso di risposta virologica rapida (e quindi di conseguente eradicazione a fine trattamento) di quasi il 30% con PR;**
- 3. che nei pazienti a più alto rischio di insuccesso sia favorita la valutazione della sequenza virale prima del trattamento e dell'evoluzione delle resistenze e delle cinetiche virali durante il trattamento, in modo da evitare di trattare o di trattare oltre il dovuto pazienti a bassa o bassissima probabilità di risposta virologica sostenuta (3-4-5).**

2. I centri prescrittori in Abruzzo: specifiche sul loro ruolo.

Alla luce di quanto susposto ed in ragione della complessità della gestione del trattamento con inibitori delle proteasi, ravvisata la necessità di garantire appropriatezza terapeutica ed, al contempo, una stretta sorveglianza del paziente in trattamento mediante una organizzazione di sistema che preveda il coordinamento tra centro clinico e laboratorio di virologia, l'adeguata copertura delle urgenze e la collaborazione con specialisti di diverse discipline, con apposito Decreto del Commissario ad Acta n. 17/2013, su proposta della Commissione Regionale del Farmaco, sono stati individuati i requisiti minimi di cui i centri prescrittori dovranno essere dotati per la gestione dei pazienti con Epatite C genotipo 1 sottoposti a triplice terapia con inibitori delle proteasi.

Ogni centro prescrittore pone l'indicazione alla triplice terapia quando appropriata e diventa responsabile della conduzione e del controllo del trattamento della medesima per il singolo paziente; provvede all'educazione ed al monitoraggio continuo del paziente ed assicura la reperibilità diretta o telefonica per le emergenze, in stretta collaborazione con il Medico di Medicina Generale, al quale dovrà essere assicurata adeguata comunicazione ed informazione, specie per il problema della gestione delle interazioni farmacologiche dei DAA.

Considerata la possibile insorgenza di gravi effetti collaterali, il centro prescrittore garantisce la disponibilità e la collaborazione con un'équipe medica multidisciplinare specificatamente individuata e dispone di un reparto di riferimento per far fronte ad eventuali emergenze cliniche secondo il regime ritenuto necessario



(trattamento ambulatoriale o ricovero diurno/ordinario). Ogni centro prescrittore dovrà pertanto dotarsi di procedure interne scritte, per assicurare la disponibilità e la collaborazione della suddetta équipe.

Il centro prescrittore dispone di un laboratorio specializzato per il monitoraggio della viremia, e di un riferimento diretto con un laboratorio per l'invio dei campioni dei pazienti selezionati che necessitino dell'esecuzione del sequenziamento virale al basale e/o del monitoraggio della evoluzione delle sequenze virali nel caso di sospetto sviluppo di resistenze; infine, con le medesime modalità dirette o indirette, ciascun centro si dota della possibilità di studiare il polimorfismo genico per il gene dell'IL28B, la cui conoscenza può essere utile nella caratterizzazione dei pazienti a bassa probabilità di successo terapeutico (8).

Sarà peraltro assicurata dai centri prescrittori la piena collaborazione in rete, per la gestione condivisa del percorso diagnostico-terapeutico, anche in considerazione della opportunità che siano periodicamente raccolti i dati relativi ai risultati ottenuti nei trattamenti man mano erogati nei vari snodi della rete, con una costante verifica dell'efficienza di risposta virologica.

3. Selezione dei pazienti da sottoporre a terapia e scelta dei regimi terapeutici più appropriati per ciascun sottogruppo.

3.1 Stadiazione della malattia epatica in relazione all'opportunità di trattamento immediato

La fibrosi è uno dei principali fattori predittivi di risposta alla terapia antivirale; è essenziale stabilirne lo stadio, per definire la strategia terapeutica più appropriata e l'indicazione stessa al trattamento. I metodi disponibili per determinare lo stadio di fibrosi epatica sono la biopsia epatica, che viene considerata come "gold standard", o altri metodi non invasivi quali il Fibroscan®. Per la determinazione della fibrosi, è possibile eseguire la biopsia epatica e/o il Fibroscan®, come indicato nel documento AIFA. Gli stadi di fibrosi, in base alla classificazione METAVIR e Ishak, sono riportati nella seguente tabella:

Tabella 1. stadi di fibrosi, in base alla classificazione METAVIR e Ishak (9).

	METAVIR	Ishak
Non o minima fibrosi	F0-F1	0-2
Fibrosi portale	F2	3
Fibrosi "a ponte"	F3	3,0 - 4,0
Cirrosi	F4	> 5

Per ciò che riguarda il Fibroscan®, il cut-off tra F0-F2 e F3-F4 è in generale convenuto di 8,7-9.0 kPa (per valori ≥ 9.0 kPa il paziente viene classificato come con verosimile fibrosi F3-F4). Tra il valore del Fibroscan® e quello istologico prevale il valore più alto, pur essendo sufficiente il ricorso ad una sola delle due metodiche (9).

Alla luce delle evidenze attuali di letteratura e della rapida evoluzione degli schemi di trattamento, i pazienti con infezione da HCV genotipo 1 senza impegno epatico (F0-F1) e transaminasi persistentemente normali andrebbero considerati in questa fase come **candidati ad un atteggiamento di attesa di schemi terapeutici meno tossici e più agevoli**, anche in termini di interferenza con le attività e la qualità della vita dei trattati. È infatti ragionevole ritenere, in base ai dati di letteratura (10, 11), che tali pazienti possano entro 3-4 anni essere avviati a schemi terapeutici "interferon-free", senza che tale attesa abbia verosimilmente a comportare

rischi sostanziali di progressione verso l'insufficienza epatica o l'epatocarcinoma. Per tali pazienti, per i quali è comunque opportuno un adeguato counselling e l'ottenimento eventuale di un "rinvio informato", va opportunamente considerata l'intensificazione del follow-up. Tra tali pazienti potrebbero essere comunque considerate per il trattamento non differito alcune categorie peculiari come:

- Pazienti con manifestazioni extraepatiche (ematologiche, renali o neurologiche) a rischio di evoluzione clinica;
- Pazienti con pregressa patologia linfomatosa a rischio di recidiva in persistenza di replica di HCV.

La terapia con boceprevir e telaprevir è indicata, in associazione con Peg-IFN e RBV, in pazienti con infezione da HCV genotipo 1 senza compromissione della funzione epatica o con cirrosi epatica compensata. **I pazienti con progressi episodi di scompenso epatico andrebbero in generale esclusi**, alla luce dell'esponenziale incremento dei rischi di tossicità nei casi con riduzione della funzione biosintetica dell'albumina ed incremento dell'INR (10,11, 12).

3.2 Stato di preparazione del paziente al trattamento e valutazione del livello potenziale di aderenza alla prescrizione

Come per la duplice terapia con PR, il trattamento a tre farmaci va ponderato adeguatamente in termini generali per qualsiasi tipo di paziente. L'aderenza adeguata alla terapia prescritta è requisito essenziale per il raggiungimento dell'obiettivo della eradicazione virale, e l'aderenza ad un regime a tre farmaci è un fenomeno potenzialmente più dinamico che per la duplice terapia, visto l'impegno clinico derivante dalla tossicità aggiuntiva. Probabilmente, i pazienti con maggiore impegno epatico e rischio di progressione di malattia documentati, sono quelli che meglio possono raggiungere livelli di aderenza adeguati dopo opportuno counselling. Ad ogni modo, l'accuratezza della valutazione del paziente preliminare al trattamento rimane un presupposto cruciale alla costo-beneficialità della terapia, anche rispetto alla tollerabilità delle possibili interazioni farmacologiche. Inoltre adeguata considerazione dovrebbe avere anche in questa fase il ruolo dei fattori predittivi di risposta virologici correggibili, quali sovrappeso corporeo, resistenza all'insulina, epatosteatosi, abuso di alcool e farmaci.

3.3 Tipologie dei pazienti da trattare

Per stabilire la strategia terapeutica, **andrebbero considerate in modo distinto le seguenti tipologie di pazienti:**

- Relapser alla duplice terapia con Peg-IFN e RBV;
- Partial non-responder alla duplice terapia con Peg-IFN e RBV;
- Null responder alla duplice terapia con Peg-IFN e RBV;
- Naïve.

Si riporta per comodità ed opportuna omogeneità lessicale la serie di definizioni di risposta alla terapia con Peg-Ifn + RBV validate dalla consensus EASL 2011



Tabella 2. Definizione di risposta alla terapia con Peg-Ifn + RBV (10)

Abbreviazione	Denominazione	Definizione	
SVR	<i>Sustained viral response</i>	HCV-RNA non determinabile 24 settimane dopo la fine della terapia.	
RVR	<i>Rapid virological response</i>	HCV-RNA non determinabile con un analizzatore sensibile alla 4° settimana di trattamento, mantenuto fino al termine del trattamento	
EVR	<i>Early virological response</i>	HCV-RNA rilevabile alla 4° settimana ma non rilevabile alla 12° settimana, mantenuta fino alla fine del trattamento	
DVR	<i>Delayed virological response</i>	Decremento $>2 \log_{10}$ del livello di HCV-RNA rispetto al basale, ma comunque determinabile, alla 12° settimana; HCV-RNA non determinabile alla 24° settimana, mantenuta fino al termine del trattamento	
Non-responder	NR	<i>Null response</i>	Decremento $\leq 2 \log_{10}$ di HCV-RNA alla 12° settimana rispetto al basale
	PR	<i>Partial nonresponse</i>	Decremento $>2 \log_{10}$ del livello di HCV-RNA rispetto al basale alla 12° settimana, ma con livello di HCV-RNA rilevabile alla 12° e alla 24° settimana
	REL	<i>Relapser</i>	HCV-RNA nuovamente rilevabile dopo la fine di un trattamento durante il quale si è avuta una risposta virologica
	BT	<i>Breakthrough</i>	Ricomparsa di HCV-RNA in qualsiasi momento durante il trattamento, dopo una risposta virologica

3.4 Pazienti relapser o con breakthrough a precedente trattamento con PR

Questi pazienti hanno mostrato di avere una sostanziale risposta all'interferone con ribavirina, sebbene tale risposta inizialmente efficiente non sia esitata in eradicazione del virus. Per questi pazienti la letteratura disponibile non documenta sostanziali differenze di efficacia tra i due DAA disponibili, con una previsione di successo tra l'80 e l'85% dei trattati pur nelle differenti opzioni di scheda tecnica in termini di modalità e durata di impiego.

Si raccomanda pertanto di dare alta priorità al trattamento di questi pazienti, e di preferire nella scelta tra i due DAA, di efficacia equivalente, quello che possa garantire il trattamento potenzialmente più breve e meno costoso rispetto allo staging istologico della malattia di fegato. In particolare, va tenuto conto che il trattamento con boceprevir per un solo semestre costa significativamente meno del trattamento con telaprevir. Sotto questo profilo, esso andrebbe pertanto considerato a parità di chances di successo virologico e di altri fattori condizionanti l'impiego.

3.5 Pazienti partial non responder a PR

Nella recente letteratura questi pazienti presentano una probabilità di risposta equivalente tra i due DAA disponibili, sebbene in alcuni sottogruppi di pazienti, come i coinfecti con HIV, la terapia con Telaprevir sia risultata potenzialmente più efficace in talune esperienze (10,12). Peraltro, a parità di efficacia, il trattamento con Telaprevir risulterebbe verosimilmente più breve per molti pazienti con questo tipo di risposta [due schede tecniche] Anche in questo ambito, il trattamento potenzialmente più breve e meno costoso a parità di potenziale efficacia andrebbe preferito (13, 14).



3.6 Pazienti non responder a PR

Questi pazienti hanno una bassa probabilità di risposta alla triplice terapia con qualsiasi presidio. In particolare, i pazienti che, oltre ad una bassa sensibilità individuale alla terapia interferonica, possiedono anche a livello virologico una o più mutazioni di resistenza nella sequenza del virus genotipo 1, dovrebbero essere valutati con sollecitudine per altre e sperimentali opzioni di trattamento, qualora abbiano un alto rischio di progressione di malattia, o rinviati ad altre e migliori opzioni di trattamento, qualora non vi sia un'urgenza reale dettata dalla clinica.

L'esecuzione del genotipo per il locus dell'IL28B può raramente essere di ausilio in questi casi, poiché la maggior parte dei pazienti con queste caratteristiche presentano genotipo sfavorevole. In generale, la cinetica virale di risposta al trattamento rappresenta in tutte le sue fasi un predittore di risposta a posteriori e come tale potenzialmente più utile di qualsiasi predittore a priori. Opzione facoltativa per il Registro di Monitoraggio AIFA, la valutazione del polimorfismo genetico dell' IL28B nei pazienti experienced è pertanto verosimilmente di poco impatto nella gestione della maggioranza dei casi.

3.7 Pazienti naive a terapia interferonica

Tra tutti i pazienti non pretrattati, la probabilità di risposta virologica rapida a PR e di una conseguente risposta virologica sostenuta con terapia a due farmaci si riscontra in circa 1/3 dei pazienti con genotipo 1; nonostante la molteplicità dei potenziali predittori a priori di risposta virologica sostenuta ad oggi identificati, la valutazione dell'andamento della riduzione della viremia nel primo mese rimane la modalità migliore di valutare la sensibilità individuale alla terapia con PR nel singolo paziente in un determinato momento, rappresentando un predittore di risposta a posteriori, e come tale un esito della convergenza e coazione di molteplici fattori a priori. Per tale ragione, la Commissione Regionale per il Farmaco della Regione Abruzzo ritiene, nell'attuale contesto farmaco-economico, che la terapia del primo mese per i pazienti con genotipo 1 dovrebbe continuare ad essere quella standard con PR, anche in quelli con fibrosi rilevante e genotipo IL28B sfavorevole.

Questa raccomandazione, centrale al presente PDTA, deriva dalla recente pubblicazione di uno studio internazionale, coinvolgente la nostra regione, lo studio PROPHESIS, che indica un'attesa di RVR >25% su una popolazione amplissima di pazienti con genotipo 1 (>4000 soggetti). Tale attesa diviene addirittura prossima al 30% per i pazienti afferenti alla nostra area geografica di reclutamento. Ne consegue che altri predittori a priori, come il genotipo IL28B, risultino potenzialmente meno interessanti e più dispendiosi sul campo rispetto alla semplice valutazione della cinetica di decadimento virale nel singolo paziente nell'ambito del primo mese di trattamento. Anche nei pazienti con fibrosi F3-F4, con rilievo della presenza di un allele sfavorevole (TT o CT) per IL28B, l'opzione della triplice terapia può essere ragionevolmente successiva alla verifica della risposta nel primo mese di trattamento con PR senza detrimento alcuno per il singolo paziente, anzi con il potenziale di un sostanziale risparmio di tossicità.

A valle di tale raccomandazione, che implica che la scheda di trattamento AIFA per boceprevir o telaprevir sia aperta solo dopo il primo mese di trattamento nei pazienti naive, la Commissione evidenzia i seguenti punti di attenzione:

- **Il rilievo di una riduzione >1 log₁₀ a 28 gg dell'HCV RNA** implica la previsione a posteriori di una percentuale di SVR molto favorevole (>80%) con un regime a tre farmaci a prescindere dalla compresenza di altri fattori di predizione a priori, e sostanzialmente indistinguibile per i due DAA disponibili, in estrapolazione dei dati di letteratura nei pazienti pretrattati. Per questi pazienti, pertanto, in analogia a quanto già richiamato per i pazienti relapser a precedenti trattamenti, si raccomanda di preferire nella scelta tra i due DAA, di efficacia potenzialmente equivalente, quello



che possa garantire il trattamento più breve e meno costoso, a parità di chances di successo virologico e di altre condizioni d'impiego.

- **Il rilievo di una riduzione $< 1 \log_{10}$ a 28 gg dell'HCV RNA**, specie in presenza di un chiaro trend di risposta ai vari time-points intermedi eventuali, predice una discreta probabilità di SVR con regimi includenti 3 mesi di Telaprevir, in base alla estrapolazione dei dati di letteratura disponibili nel paziente "experienced". Questa opzione di trattamento presenta un costo contenuto per il III farmaco rispetto all'impiego del boceprevir su tempi più lunghi; si raccomanda pertanto che il trattamento più breve e meno costoso sia sempre considerato prioritariamente a parità di indicazione clinica.
- **Il rilievo di una sostanziale invarianza del carico virale a 28 gg** dall'avvio del trattamento, specie in presenza di mutazioni di sequenza sfavorevoli nel ceppo in osservazione, è predittore di mancata risposta virologica al trattamento con DAA attuali; andrà pertanto valutato caso per caso quanto il suo differimento possa essere più svantaggioso di una probabile monoterapia con DAA, destinata al fallimento ed a importante potenziale accumulo di tossicità.

4. Schemi di trattamento e stopping rules.

Gli schemi di trattamento dei due DAA contestualmente licenziati sono disponibili nelle rispettive schede tecniche, alla cui attenta lettura si rinvia senza ridondanze in questo ambito. In questa sede torna opportuno sottolineare come prima di scegliere il DAA per uno specifico trattamento sia necessario contestualizzare la sua durata nello specifico del paziente individuato.

Per quanto riguarda le regole di interruzione del trattamento nei pazienti persistentemente viremici, ancora una volta riepilogate in scheda tecnica per i due DAA, se ne raccomanda una stretta applicazione, rappresentando esse *cut off* molto ben ponderati di reale futilità della prosecuzione del trattamento.

5. Nuova terminologia

Sulla base degli studi registrativi di boceprevir e telaprevir e degli schemi di trattamento che ne derivano, è stata conosciuta una nuova terminologia di risposta al trattamento, di seguito riportata.

Tabella 3. Terminologia di risposta al trattamento (9)

TPV	Extended RVR (e-RVR)	HCV RNA non rilevabile dalla settimana 4 alla 12 durante terapia con TPV
	RVR	HCV RNA non rilevabile alla settimana 4 dopo il Lead-in (LI)
BOC	Responsive	Riduzione HCV RNA $\geq 1\log_{10}$ dopo LI
	Poorly responsive	Riduzione HCV RNA $< 1\log_{10}$ dopo LI
	Early responsive	HCV RNA non rilevabile alla settimana 8 dopo aggiunta di BOC
	Late responsive	HCV RNA rilevabile alla settimana 8 dopo aggiunta di BOC



Referenze bibliografiche

1. Fried MW – N Engl J Med. 2002; Ghany MG – Hepatology 2009).
2. Kenneth E. Sherman – N. Engl. J. Med. 2011; Ira M. Jacobson – N. Engl. J. Med. 2011; Fred Poordad – N. Engl. J. Med. 2011).
3. HCV Kinetics and quasispecies evolution within the first hours of telaprevir-based triple-therapy in previously treated HCV-patients. V Cento, F De Luca, F Valenti, M Tontodonati, VC Di Maio, MC Bellocchi, D Armenia, L Carioti, F Trave, P Cacciatore, G Madeddu, A Bertoli, M Angelico, S Babudieri, G Parruti, F Ceccherini-Sibertsein, CF Perno, Italy
4. Correlation of early detection of HCV NS3-resistance and virological failure in patients treated with triple therapy including telaprevir or boceprevir. V Cento, VC Di Maio, Di Paolo F, De Luca V, V Micheli, M Tontodonati, MC Bellocchi, L Carioti, D Armenia, F De Leonardis, FP Antonucci, G Madeddu, C Magni, C Sarrecchia, S Baudieri, G Parruti, M Angelico, G Rizzardini, CF Perno, F Ceccherini-Silberstein, Italy
5. V.C. Di Maio, V. Cento, D. Di Paolo, D. Armenia, F. De Luca, M.C. Bellocchi, L. Carioti, M. Tontodonati, F. De Leonardis, F.P. Antonucci, C. Sarrecchia, G. Rizzardini, S. Babudieri, G. Parruti, M. Angelico, C.F. Perno, F. Ceccherini-Silberstein, "Early detection and persistence of resistance in HCV patients treated with BOC/TPV-based therapy: analysis by population- and ultra-deep sequencing" presented at 11th European meeting on HIV & Hepatitis, Treatment Strategies & Antiviral Drug Resistance, Rome 20-22 March 2013
6. Parere dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) sull' uso della triplice - terapia (Peg - IFN + Ribavirina + inibitore delle proteasi di prima generazione) per il trattamento dei pazienti con epatite cronica da HCV genotipo 1
http://www.webaisf.org/media/16360/position_paper_definitivo_26_01_12.pdf accesso al 26.04.2013).
7. Marcellin P, Cheinquer H, Curescu M, Dusheiko GM, Ferenci P, Horban A, Jensen D, Lengyel G, Mangia A, Ouzan D, Puoti M, Rodriguez-Torres M, Shiffman ML, Schmitz M, Tatsch F, Rizzetto M. High sustained virologic response rates in rapid virologic response patients in the large real-world PROPHECY cohort confirm results from randomized clinical trials. Hepatology. 2012 Dec;56(6):2039-50. doi: 10.1002/hep.25892. Epub 2012 Aug 8. PubMed PMID: 22706730)
8. Ge D – Nature 2009; Thompson AJ – Gastroenterology 2010, Fried MW – J Hepatol. 2011).
9. Modificato da DGR Regione Umbria n. 97 del 11/02/2013 PROCEDURE OPERATIVE PER LA GESTIONE DELLA NUOVA TERAPIA DELL'EPATITE CRONICA C (DAA)
10. Anu Osinusi, D Bon, E Herrmann, G Teferi, R Talwani, H Masur, W Symonds, J McHutchison, A Fauci, S Kottitil, and NIAID SPARE Study Team High Efficacy of Sofosbuvir with Weight-based Ribavirin for 24 Weeks in Difficult-to-Treat Patients. - Session 43 Oral Abstracts - 20th Conference CROI – Conference on Retrovirus and opportunistic Infections.
11. Edward Gane, R Hyland, X Ding, P Pang, J McHutchison, W Symonds, and C Stedman. ELECTRON: 100% Suppression of Viral Load through 4 Weeks' Post-treatment for Sofosbuvir + Ledipasvir (GS-5885) + Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-naïve and -experienced Hepatitis C Virus GT 1 Patients Session 9 -Oral Abstracts - 20th Conference CROI – Conference on Retrovirus and opportunistic Infections.
12. Hezode C et al. CUPIC: TVR or BOC + P/R in Cirrhotic Nonresponders - Presented at AASLD 2012. Oral Presentation 0051].
13. VICTRELIS® PUBLIC ASSESSMENT REPORT (EPAR);
14. INCIVO® PUBLIC ASSESSMENT REPORT (EPAR)].

