

VOL 13 / ANNO 2018 / PAG 35-66

CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Real World Data per la programmazione delle risorse sanitarie:
il ruolo della Rete HCV della regione Sicilia



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research



ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

www.clinicoeconomics.eu

Direttore Responsabile

Giorgio L. Colombo

Project Assistants

Ersilia Miglioli
M. Chiara Valentino

Editorial Board

Alberto Aronica
Giacomo M. Bruno
Mauro Caruggi
Davide Croce
Mauro De Rosa
Sergio Di Matteo
Franco Maggiolo

Maurizio Manto
Chiara Ottolini
Martino Recchia
Edgardo Somigliana
Enrico Torre
Elena Varin
Pierluigi Viale

Progetto grafico e impaginazione

newattitude comunicazione



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.savestudi.it

© S.A.V.E. S.r.l. 2018

Volume n. 13 / 2018 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia - www.clinicoeconomics.info

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

Real World Data per la programmazione delle risorse sanitarie: il ruolo della Rete HCV della regione Sicilia

Cartabellotta F.¹ | Aru C.² | Di Giuseppe F.² | Di Marco V.³ | Integlia D.² | Pompilio G.² | La Cavera C.⁴ | Cananzi P.⁴

¹ Unit of Internal Medicine, Buccheri La Ferla Hospital, Palermo, Italy

² ISHEO Srl, Roma, Italy

³ Unit of Gastroenterology, Di.Bi.Mis, University of Palermo (ON BEHALF OF RESIST - HCV Network), Palermo, Italy

⁴ Dipartimento Farmaceutica Assessorato Salute Regione Sicilia

ABSTRACT

OBJECTIVES

Direct Action Antiviral drugs (DAAs) have radically changed the Hepatitis C treatment scenario. DAAs have made it possible to obtain better efficacy but have also generated a problem of economic sustainability. The HCV Sicilia Network guarantees diagnostic and therapeutic appropriateness in a uniform manner in the territory, through its database.

METHODS

The HCV Network in Sicily consists of a web-based platform, which allows to manage the prescriptions and the delivery of DAAs for all resident HCV patients. The present study of Real World Data (RWD) and Real World Evidences (RWE) considered an observation period of the patients enrolled in the HCV Network that goes from May 2015 to December 2016. The Network includes all the prescribing centers, and therefore encompasses all patients being treated in Sicily.

RESULTS

From May 2015 to December 2016, 11,317 patients have been recorded in the web platform and 5,931 patients started the treatment. Our analy-

ABSTRACT

INTRODUZIONE

Gli Antivirali ad Azione Diretta (DAA) hanno radicalmente cambiato lo scenario di cura dell'epatite C, permettendo di ottenere una migliore efficacia ma generando un problema di sostenibilità economica. La Rete HCV Sicilia garantisce l'appropriatezza diagnostica e terapeutica in modo uniforme sul territorio, attraverso il proprio database.

MATERIALI E METODI

Il presente studio di *Real World Evidence* (RWE), che utilizza i *Real World Data* (RWD) estratti dal database della Rete HCV Sicilia, considera un arco temporale di osservazione dei pazienti arruolati nella rete HCV che va da maggio 2015 a dicembre 2016. La rete HCV Sicilia comprende tutti i centri prescrittori, inglobando dunque la totalità dei pazienti in trattamento in Sicilia.

RISULTATI

Da maggio 2015 a dicembre 2016, nella piattaforma web sono stati registrati 11.317 pazienti e 5.931 hanno iniziato il trattamento. La nostra analisi mostra che le prescrizioni effettuate dai medici della Rete HCV Sicilia sono aderenti alle linee guida AISF e che il costo per paziente delle

sis shows that the prescriptions carried out by HCV Sicilia Network clinicians are adherent to AISF guidelines and the cost per patient of DAAs combinations analyzed ranged from about 17,700 € (PAR/OMB/RTV + RBV) to 61,350 € (RBV+ SOF + SMV). The proportion of patients who have had a SVR, regardless of the duration of treatment and considering only the genotype, ranged from 81% (SOF+SMV) to 98% (RBV+PAR/OMB/RTV+DAS and PAR/OMB/RTV+DAS).

CONCLUSIONS

The study shows the high complexity of collecting documentation and data related to outcome and cost of DAA drugs, made possible by the HCV Network and its information. It is generally difficult to verify the resources used, or planning in the short-medium term the budget for the treatment of HCV, without a RWD source network. It therefore seems appropriate for the authorities responsible for resource planning, to use an instrument such as the HCV Sicily Network.

KEYWORDS

HCV network, HCV, Hepatitis C virus treatment, direct antiviral agent drugs, DAA.

combinazioni di AAD analizzate variava da circa 17.700 € (PAR/OMB /RTV + RBV) a 61.350 € (RBV+SOV+SMV). La proporzione di pazienti che hanno avuto un SVR, indipendentemente dalla durata del trattamento e considerando solo il genotipo, variava dall'81% (SOF+SMV) al 98% (RBV+PAR/OMB/RTV+DAS e PAR/OMB/RTV + DAS).

CONCLUSIONI

Lo studio mostra l'elevata complessità del processo di raccolta della documentazione e dei dati relativi all'esito e al costo dei farmaci AAD, qui reso possibile dalla presenza della Rete HCV e della valorizzazione delle informazioni da essa possedute. Risulta pertanto difficile sia verificare le risorse impiegate nei trattamenti, sia realizzare una programmazione accurata nel breve-medio termine dei budget per la cura dell'epatite C, senza una rete fonte di RWD. Appare opportuno dunque da parte degli enti preposti alla pianificazione delle risorse, come le Regioni, predisporre e utilizzare uno strumento come la Rete HCV Sicilia.

KEYWORDS

Rete Hcv, epatite C, trattamenti anti-epatite C, farmaci antivirali ad azione diretta, AAD.

*Participant to resist - HCV (rete Sicilia selezione terapia - HCV)

Palermo A.O.U.P. Paolo Giaccone, Palermo: U.O.C. di Gastroenterologia e Epatologia (A. Craxì, V. Di Marco, C. Cammà, V. Calvaruso, S. Petta); U.O.C. di Malattie Infettive (P. Colletti, G. Mazzola), U.O.C. di Medicina Interna (G. Montalto, A. Licata, L. Giannitrapani). ARNAS Civico-Di Cristina-Benefratelli, Palermo: U.O.C. di Malattie Infettive (T. Prestileo, F. Di Lorenzo, R. Dalle Nogare, A. Sanfilippo, A. Ficalora) A.O. Villa Sofia-Cervello, Palermo: U.O.C. di Medicina Interna (S. Madonna) U.O.C. di Gastroenterologia (G. Malizia, Dott.ssa Federica Latteri) Ospedale Buccheri La Ferla, Palermo U.O.C. di Medicina Interna (F. Cartabellotta, R. Vassallo), ISMETT, Palermo: Ambulatorio Trapianti di Fegato (R. Volpes).

Messina A.U.O.P. G. Martino, Messina. U.O.C. di Epatologia Clinica e Biomolecolare (I. Cacciola; G. Caccamo, S. Maimone, C. Saitta, G. Squadrito, G. Raimondo) A.O. Papardo Piemonte, Messina. U.O.C. Malattie Infettive (N. Tripodi, S. D'Andrea).

Catania A.O.U.P. Vittorio Emanuele, Catania: U.O.C. di Medicina Interna e d'Urgenza (G. Bertino, A.L. Ardìri, M. Proiti, E. Frazzetto, G. Rigano) U.O.C. di Malattie Infettive (A. Montineri, L. N. Larocca, C. Iacobello), ARNAS

Garibaldi-Nesima, Catania: U.S.C. di Malattie Infettive (B. Cacopardo, F. Benanti), U.S.D. di Epatologia (M. Russello, R. Benigno) A.O. Cannizzaro, Catania U.O.C. Malattie Infettive (G. Mannino).

Ragusa ASP di Ragusa, U.O.C. di Malattie Infettive Ospedale di Modica (A. Davì, MA Di Rosolini) U.O.C. Medicina Interna Ospedale di Comiso (A. Digiaco, G. Fuduli).

Siracusa ASP di Siracusa, U.O.C. Malattie Infettive Ospedale di Siracusa (G. Scifo, M Di Stefano).

Trapani ASP di Trapani. U.O.C. Malattie Infettive Ospedale di Trapani (V. Portelli, F. Savalli, C. Geraci) U.O.C. Medicina Interna Ospedale di Caltavestrano (I. Scalici, G. Gioia).

Agrigento ASP di Agrigento. U.O.C. Medicina Interna Ospedale di Agrigento (A. Magro, G. Alaimo).

Caltanissetta ASP di Caltanissetta, U.O.C. Malattie Infettive Ospedale di Caltanissetta (A. Salvo, A. Averna, F. Lomonaco, U. Quattrocchi).

Enna ASP di Enna; U.O.C. Malattie Infettive Ospedale di Enna (L. Guarneri F. Maffeo, E. Falzone, F. Pulvirenti).

INTRODUZIONE

L'approvazione a livello europeo dei primi inibitori della proteasi, quali Boceprevir e Telaprevir, ha permesso di raggiungere, nel 2011, una maggiore efficacia rispetto alla terapia standard, alla quale però potevano essere somministrati in aggiunta all'Interferone Pegilato e alla Ribavirina, determinando rilevanti effetti collaterali. La necessità di eliminare l'interferone ha dunque promosso la ricerca di farmaci in grado di agire direttamente sul virus HCV, dando origine alla scoperta degli antivirali ad azione diretta (AAD). Questo ha portato con sé importanti risultati in termini di efficacia ma, proprio l'elevata efficacia di queste nuove molecole ha creato un problema di sostenibilità economica. Per far fronte all'iniziale elevato costo dei farmaci e vista la presunta alta incidenza dell'infezione, l'AIFA ha prontamente definito una serie di criteri di eleggibilità ai trattamenti, che i Sistemi Sanitari Regionali (SSR) sono tenuti a rispettare. Il costo degli Antivirali ad Azione Diretta usati dalla rete HCV Sicilia, quali Sovaldi® (SOF), Harvoni® (SOF+LDV), Olysio® (SMV), Daklinza® (DCV), Exviera® (DAS), Viekirax® (PAR/OMB/RTV), è diminuito con il passare del tempo attraverso una serie di accordi tra l'AIFA e le aziende produttrici, i quali hanno cercato di rendere il sistema più sostenibile.

La terapia con AAD si basa sull'assunzione dei farmaci, somministrati anche in combinazione tra loro, con o senza Ribavirina, per determinati periodi di tempo, indicati dal medico e dalle linee guida di riferimento, quali le linee guida AISF. Il meccanismo di rimborso presente in Italia si è basato spesso sul *capping* a 12 settimane, meccanismo che prevede che, una volta superate le 12 settimane di trattamento, l'azienda produttrice del farmaco restituisca quanto speso per l'acquisto delle ulteriori confezioni. Questo meccanismo, che di fatto porta il costo dei trattamenti superiori alle 12 settimane a quello di 12 settimane, vale per tutti gli AAD, tranne per Olysio® e la Ribavirina, quest'ultima usata in varie combinazioni a base di AAD.

Un altro tipo di accordo ha inoltre previsto una diminuzione del prezzo delle confezioni al raggiungimento di un certo numero di pazienti ("scaglioni" di pazienti) trattati

con un determinato farmaco. Alcune di queste variazioni di prezzo sono facilmente reperibili da fonti pubbliche, altre invece sono segretate.

Quanto descritto rappresenta lo scenario alla base della definizione dei prezzi usati nella nostra analisi, conclusasi a dicembre 2016, mese in cui è stato raggiunto l'ultimo scaglione di pazienti del precedente meccanismo di rimborso di Harvoni® e Sovaldi®.

Il lavoro svolto, dal quale emerge la mancanza di fonti pubbliche relative al costo dei farmaci AAD usati in Italia nella cura dell'epatite C cronica, mostra come la rete HCV Sicilia possa essere utilizzata come fonte di *Real World Data* (RWD) e *Real World Evidence* (RWE), con i quali diventa possibile effettuare una migliore programmazione regionale.

La rete HCV Sicilia è costituita da 41 centri e 84 gastroenterologi o infettivologi che possono comunicare l'uno con l'altro attraverso una piattaforma web. Questa piattaforma, con la quale è possibile gestire le prescrizioni e la somministrazione degli AAD per tutti i residenti affetti da HCV, consente di controllare come viene effettuato il trattamento dell'epatite C cronica, della cirrosi da HCV, oltre a permettere di pianificare il controllo clinico dei pazienti che non hanno i requisiti richiesti per il trattamento con AAD secondo i criteri stabiliti da AIFA. Il sito internet www.registrohcvsicilia.it rappresenta lo strumento di comunicazione tra cittadini, clinici e stakeholder regionali per garantire l'accesso alla diagnosi e alle cure.

La Rete attivata con decreto assessoriale D. A. n. 713/13 del 11 aprile 2013, poi modificato nel 2015, presenta numerose finalità:

- » appropriatezza diagnostica;
- » gestione della terapia;
- » epidemiologia;
- » valutazione dei benefici clinici della terapia.

La rete HCV Sicilia, nelle modalità sopra, potrebbe fornire una stima reale dei pazienti per i quali la terapia ad alto costo è risultata efficace, oltre ad una stima del suo potenziale impatto economico.

MATERIALI E METODI

Il presente lavoro ha consentito di usare i RWD, presenti nel database della rete HCV Sicilia, per descrivere la popolazione trattata nella Regione, verificare la risposta al trattamento e la coerenza delle prescrizioni con le linee guida AISF e, infine, stimare quanto speso dalla Regione Sicilia per la cura dei pazienti.

LA SELEZIONE DEI PAZIENTI DAL DATABASE DELLA RETE HCV SICILIA

L'analisi sul database della rete HCV Sicilia è stata effettuata sui pazienti che hanno cominciato il trattamento con DDA a partire dal 01.05.2015 e ottenuto una valutazione di Risposta Virologica Sostenuta (SVR) entro il 31.12.2016, mentre l'analisi del costo dei farmaci termina in data 06.12.2016, a causa dell'entrata in vigore del nuovo meccanismo di rimborso dei farmaci Harvoni® e Sovaldi® il giorno successivo.

Per effettuare l'analisi descrittiva della popolazione, dello stadio della patologia e del genotipo è stato necessario ottimizzare il database eliminando i casi non utili ai fini della presente analisi.

Dal dataset originale sono stati eliminati i casi a cui non era stato assegnato un trattamento, i casi trattati con il solo interferone, la sola ribavirina e con l'associazione di Peg interferone e ribavirina, ottenendo 4.976 pazienti trattati con le nuove terapie anti HCV (2.576 naive, 125 intolleranti all'interferone e 2.275 pazienti sono stati trattati in precedenza).

Inoltre si è proceduto ad eliminare i regimi terapeutici con un solo farmaco, come ribavirina, Sofosbuvir®, Daclatasvir®+ribavirina (DCV+RBV) e Daclatasvir®, perché prescritti e utilizzati dai clinici solo nel periodo immediatamente successivo la partenza del progetto rete HCV Sicilia in quanto erano i soli farmaci anti-HCV innovativi disponibili.

Dei 4.965 che hanno cominciato il trattamento, 4.384 lo hanno terminato, 151 non lo hanno terminato e di 428 non sono presenti i dati (molti di questi hanno cominciato il trattamento, di 12 o 24 settimane, nell'ultima parte del 2016 e/o devono essere ancora inseriti nel database). Dei 4.384 pazienti che hanno terminato, 4.360 hanno avuto una risposta al termine del trattamento (RFT) e 22 non hanno risposto.

Dei 151 che non hanno terminato il trattamento 27 sono deceduti, 76 si sono ritirati dal trattamento (drop-out), 48 hanno avuto effetti collaterali e in un caso il dato non è presente.

I dati di risposta virologia sostenuta, SVR, presenti nel database riguardano tuttavia 3.259 pazienti (997 sono i pazienti che hanno avuto una risposta fine terapia e che non sono stati ancora valutati al follow-up; ciò può essere dovuto al fatto che i pazienti hanno terminato il trattamento a fine 2016, sono stati persi al follow-up o devono essere ancora essere inseriti nel database).

Il database offre inoltre la possibilità di monitorare l'appropriatezza prescrittiva dei nuovi farmaci da parte dei clinici e di uniformare il loro comportamento prescrittivo.

I dati *real world* della Rete HCV possono infatti essere comparati con le linee guida dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) che forniscono, per ogni specifico trattamento, delle raccomandazioni (classificate in ottimali, subottimali e sconsigliate) sull'utilizzo da parte dei clinici delle opzioni terapeutiche considerate.

Per valutare l'aderenza delle prescrizioni effettuate dalla rete HCV Sicilia nel periodo 01.05.15-31.12.16 alle linee guida AISF, abbiamo confrontato i trattamenti inseriti nel database della rete con quanto riportato nei vari aggiornamenti delle linee guida riguardo il loro utilizzo (vedi gli aggiornamenti del "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").

Nello specifico sono stati presi in considerazione i seguenti aggiornamenti:

- » Aggiornamento 24 febbraio 2015;
- » Aggiornamento 26 giugno 2015;
- » Aggiornamento 22 settembre 2015;
- » Aggiornamento 15 dicembre 2015;
- » Aggiornamento 20 maggio 2016.

In questo modo è stato possibile valutare l'appropriatezza prescrittiva.

MODALITÀ DI VALORIZZAZIONE DEI COSTI

Conoscere a quanto ammonta la spesa per la somministrazione degli ADD consente alle amministrazioni locali di capire come sono state utilizzate le risorse a disposizione e di decidere come pianificare al meglio le spese future.

In mancanza di fonti pubbliche riguardanti il vero costo di cessione alle strutture pubbliche, più basso rispetto al prezzo *ex-factory*, di questi farmaci – ricordiamo infatti che gli accordi negoziali riguardanti il prezzo e il rimborso di Harvoni® e Sovaldi® sono secretati e che non è possibile reperire su internet tutte le lettere commerciali, contenenti i prezzi di cessione alle strutture pubbliche, inviate dalle aziende farmaceutiche alle strutture sanitarie pubbliche – non è attualmente possibile programmare al meglio la spesa sanitaria per la cura dell'epatite C cronica.

Il nostro studio ha dunque due obiettivi: analizzare la popolazione che ricorre ai trattamenti a base di ADD nella regione Sicilia e stimare, tramite le fonti che siamo riusciti a reperire in via confidenziale attraverso la Rete HCV Sicilia, il costo medio per paziente trattato con questi farmaci.

L'applicazione del costo medio stimato per paziente alla popolazione presa in considerazione dalla Rete HCV Sicilia, permette di risalire a quanto è stato speso dalla Regione Sicilia per la cura dei pazienti trattati con questi farmaci e programmare meglio le spese future.

L'ANALISI DEL COSTO MEDIO PER PAZIENTE: FONTI E METODOLOGIA

Vista l'oggettiva difficoltà riscontrata nel reperire fonti pubbliche relative alla definizione del prezzo e dei periodi di rimborso che hanno caratterizzato l'acquisto degli ADD, abbiamo fatto riferimento a lettere commerciali inviate dalle aziende farmaceutiche alle strutture pubbliche, forniteci in via confidenziale dalla Rete HCV Sicilia, per i farmaci Daklinza®, Exviera® e Viekirax®, mentre per Olysio® abbiamo usato quanto descritto dalla Regione Veneto (Decreto n. 222 del 4 agosto 2015, Decreto n. 35 del 13 aprile 2016 riguardo le Linee di indi-

rizzo regionale per l'impiego dei nuovi farmaci antivirali ad azione diretta nella terapia dell'epatite C cronica).

In particolare, per Exviera®, Viekirax®, Daklinza® e Olysio® il calcolo del costo settimanale è stato effettuato partendo dal prezzo di cessione alle strutture pubbliche mentre per Harvoni® e Sovaldi® abbiamo usato il prezzo *ex-factory*, come da G.U. Il prezzo della Ribavirina, presente in alcune combinazioni contenenti ADD, è inoltre da intendersi come prezzo *ex-factory*.

Non essendo stato possibile ottenere il prezzo di cessione alle strutture pubbliche di Harvoni® e Sovaldi® abbiamo calcolato il costo settimanale, partendo dall'*ex-factory* presente in G.U. per poi sottrarre, dal costo complessivo ottenuto, il *payback* associato al raggiungimento di ogni scaglione di pazienti.

In assenza di fonti pubbliche precise riportanti il raggiungimento degli scaglioni di pazienti trattati con Sovaldi® e Harvoni®, abbiamo utilizzato come differenti "periodi di rimborso" degli archi temporali definiti nei primi due casi dalle date riportate nella Gazzetta Ufficiale, negli ultimi tre dalle date di raggiungimento del numero di pazienti trattati riportate dall'Emilia-Romagna:

- » per i primi due scaglioni: le date in cui l'AIFA dichiara che è stato raggiunto lo scaglione e per il quale, di conseguenza, Gilead è tenuta a effettuare il pagamento tramite *payback*/nota di credito secondo quanto descritto in G.U.
- » per i tre successivi: quanto riportato dall'Emilia-Romagna, negli aggiornamenti del "Documento di indirizzo per la definizione delle strategie terapeutiche da applicare sul breve termine per: antivirali diretti nella terapia dell'epatite C cronica".

Gli scaglioni ricavati e usati nell'analisi dei costi di Harvoni® e Sovaldi® sono dunque i seguenti:

- » da maggio fino al 23/07/2015 (Determinazione AIFA n.982/2015 pubblicata nella GU n. 169 del 23/07/2015) PRIMO RIMBORSO;
- » dal 24/07/2015 al 12/11/2015 (Determinazione AIFA n.

1427/2015 pubblicata nella GU n. 264 del 12/11/2015)
SECONDO RIMBORSO;

- » dal 13/11/2015 al 29/02/2016 (Aggiornamento E.R. 03.2016) TERZO RIMBORSO;^a
- » dal 01/03/2016 al 27/06/2016 (Aggiornamento E.R. 09.2016) QUARTO RIMBORSO;^b
- » dal 28/06/2016 al 06/12/2016 (Aggiornamenti E.R. 05.2017 e 07.2017) QUINTO RIMBORSO.^c

L'analisi del costo medio per paziente è stata dunque effettuata calcolando il costo settimanale delle singole terapie, moltiplicandolo per il numero di pazienti che hanno iniziato il trattamento in ogni settimana nel periodo compreso tra il giorno 01.05.2015 e il 06.12.2016. A differenza delle precedenti analisi abbiamo tenuto conto delle variazioni di prezzo di Sovaldi® e Harvoni®, il cui vecchio meccanismo di rimborso termina in questa data. La somma del costo delle singole settimane, moltiplicata per 12, ha dato origine al costo di 12 settimane di trattamento per ogni combinazione. Nelle combinazioni in cui erano presenti farmaci che non vanno incontro a *capping* a 12 settimane, ovvero Simeprevir e Ribavirina, abbiamo individuato per quante settimane, oltre le 12, sono stati utilizzati e sommato il loro costo alle combinazioni che ne prevedono l'utilizzo.

Considerata la questione del *capping* a 12 settimane abbiamo estratto dal database della rete HCV Sicilia tutti i pazienti che, per ogni settimana compresa tra il giorno 01.05.2015 e il 06.12.2016, hanno iniziato una terapia di 12 settimane o più, escludendo dunque i pazienti trattati per periodi inferiori. Essi sono stati considerati trattati a

partire dal lunedì della settimana successiva rispetto alla data valutazione riportata nel database, quindi i pazienti estratti dal database sono stati spostati alla settimana successiva, rispetto a quanto riportato nel database della rete HCV Sicilia.

Poiché il calcolo si basa su costi "settimanali", l'intero periodo coperto dalla rete HCV Sicilia è stato suddiviso in settimane. Secondo quanto riportato nelle lettere commerciali forniteci in via confidenziale dalla rete HCV e nelle fonti sopra riportate, appare chiaro che, col passare del tempo, il costo dei farmaci diminuisce. Se durante la settimana in cui avviene la diminuzione del prezzo, il farmaco viene usato per 4 giorni o più su 7 con il costo precedente (più alto), si assume come prezzo settimanale il costo precedente, altrimenti (se il prezzo precedente, ovvero il più alto, è usato solo per 3 giorni o meno) il costo della settimana viene associato al prezzo successivo (quello più basso).

Il periodo compreso nell'analisi va dal 01.05.2015 al 06.12.2016, essendo quest'ultima la data di raggiungimento del quinto scaglione. Tenendo in considerazione le assunzioni fatte, poiché il primo maggio 2015 è venerdì, l'analisi parte da lunedì 4 maggio 2015 e termina il 04.12.2016, in quanto la settimana che va dal 05.12.2016 al 11.12.2016 rientra nel quinto scaglione solo per 2 giorni su 7, mentre rientra all'interno del nuovo accordo negoziale per 5 giorni su 7 ed è stata dunque fatta rientrare all'interno del nuovo accordo negoziale.

Malgrado le difficoltà riscontrate nel reperimento delle fonti, fatto che ci ha portato a delineare le assunzio-

^a Nell'Aggiornamento di marzo 2016 si legge: "Il 29 febbraio 2016 è stato raggiunto, a livello nazionale, il terzo scaglione di sconto della negoziazione prezzo/volume (P/V) e pubblicata in GU la determina di ripartizione regionale del pay-back a carico della Gilead" (GU 72 del 26 marzo 2016).

^b Nell'Aggiornamento di settembre 2016 si legge: "Il 27 giugno 2016 è stato raggiunto, a livello nazionale, il quarto scaglione di sconto della negoziazione prezzo/volume (P/V) e pubblicata in GU la determina di ripartizione regionale del pay-back a carico della Gilead" (GU 177 del 30 luglio 2016).

^c Nell'Aggiornamento di maggio 2017 è possibile leggere: "Il primo accordo negoziale di sofosbuvir, secondo il meccanismo prezzo/volume, ha

previsto 5 scaglioni di sconto, completati a livello nazionale all'inizio di dicembre 2016" mentre nell'aggiornamento di luglio 2017 si legge: "In seguito alla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della determina di riclassificazione in classe C, Gilead ha inviato a tutti i Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie del SSN una nota dove sono descritte le nuove condizioni di vendita di Sovaldi® e Harvoni®." In questa nota viene comunicato che: "1. per i trattamenti avviati a partire dalla fine del precedente accordo (dal 7 dicembre 2016 al 1 giugno 2017) Gilead, come da accordo verbale con AIFA, rimborserà con note di credito alle Aziende sanitarie la differenza fra il prezzo pagato ed il prezzo medio maturato nel corso del precedente accordo (terminato a giugno 2016)." Si deduce quindi che il quinto scaglione sia terminato il 6 dicembre 2016, visto che dal 7 dicembre parte il nuovo accordo negoziale.

ni sopra riportate, il nostro studio mostra come la rete HCV Sicilia possa essere utilizzata come fonte di RWD, con i quali è possibile valutare l'appropriatezza prescrittiva delle terapie usate nella Regione siciliana e risalire a quanto speso dalla stessa.

ANALISI STATISTICA

Una analisi esplorativa è stata condotta sul database HCV della regione Sicilia attraverso i classici strumenti della statistica descrittiva. Ciò ha consentito di descrivere le distribuzioni di frequenza assolute e relative delle variabili di nostro interesse (come genotipo, età, Risposta a Fine Trattamento, ecc.).

Inoltre è stata condotta per ogni opzione terapeutica una analisi di statistica inferenziale sulla proporzione di pazienti trattati che presentavano una risposta SVR positiva (cioè i pazienti che non presentavano più la patologia) indipendentemente dalla durata del trattamento e considerando solo il genotipo, attraverso il test di ipotesi non parametrico del chi quadro di Pearson. In particolare questo test valuta per ogni opzione terapeutica l'ipotesi nulla che la proporzione di pazienti con SVR positiva non vari significativamente tra i genotipi.

Il test del chi quadro di Pearson e il test di Fisher (utilizzato quando vi è la presenza nella tabella di contingenza di almeno una cella con numerosità campionaria inferiore a

5) sono stati utilizzati per confrontare per ogni opzione terapeutica la proporzione di pazienti con SVR positiva con durata di trattamento pari a 12 settimane e la proporzione di pazienti con SVR positiva con durata di trattamento a 24 settimane.

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il software Excel 15.26 del pacchetto Office 2016 per Mac (©Microsoft).

RISULTATI

ANALISI DELLA RETE HCV SICILIA

La popolazione paziente Siciliana che nel periodo considerato ha iniziato e terminato il trattamento con le nuove terapie anti HCV, in base a quanto mostrato dal database della rete HCV Sicilia, che raccoglie tutti i pazienti con HCV trattati nella medesima regione, pari a 4.536 casi, si concentra in prevalenza nella classe di età 68-77 anni, rappresentando il 39,8% dei casi sul totale della popolazione trattata (Tabella 1).

La maggior parte dei pazienti (79,2%) trattati dalla rete HCV Sicilia, ha una caratterizzazione genotipica di tipo 1 (8,97% per il genotipo 1a e il 70,24% per il genotipo 1b) indipendentemente dallo stadio della malattia, rappresentando sul totale dei casi trattati rispettivamente il 42,3%, 25,6% e 1,6% dei pazienti con cirrosi, epatite cronica ed epatocarcinoma.

TABELLA 1

Pazienti che hanno iniziato e terminato nel periodo considerato il trattamento anti-Hcv per stadio, classe d'età e genotipo nel periodo 01.05.2005 – 31.12.2106

Pazienti che hanno iniziato il trattamento per classe di età, stadio e genotipo																			
Classe di età	Cirrosi						Epatite cronica						HCC in risposta completa						Totale
	2	3	4	1a	1b	altri	2	3	4	1a	1b	altri	2	3	4	1a	1b		
18-27					1		1	2			4							8	
28-37		1	1	5	7		4	11		14	16							59	
38-47	3	39	4	26	69		9	31	9	25	68		1				2	286	
48-57	10	141	44	100	208		20	68	30	68	183	1	4		1	6		884	
58-67	36	42	24	46	373	1	37	18	23	27	262	1	2	1		2	12	907	
68-77	108	6	28	47	984	3	50	2	16	18	498	1	2		3	47		1.813	
78-87	63	2	7	19	314	1	26		4	4	113	1	2	1	1	2	15	575	
88-97					4													4	
Totale	220	231	108	243	1.960	5	147	132	82	156	1.144	4	6	7	1	8	82	4.536	

Il secondo genotipo più rappresentato nella rete HCV Sicilia, indipendentemente dallo stadio di malattia, è quello di tipo 2 con l'8,22 % mentre i genotipi 3 e 4, costituiscono rispettivamente l'8,16% e il 4,21% del totale (Tabella 1 in Appendice A).

Per quanto riguarda lo stadio di malattia, il 60,33% dei pazienti trattati con i ADD presenta la cirrosi epatica, il 37,50% l'epatite cronica e il 2,17% l'epatocarcinoma. La distribuzione dei pazienti secondo lo stadio di malattia è quindi in linea con i criteri stabiliti da AIFA, secondo i quali dovevano essere trattati in primis i pazienti in stadio più avanzato.

La distribuzione della classe d'età e del genotipo per stadio di malattia, nella popolazione che ha iniziato il trattamento (4.536), non subisce significative variazioni, concentrandosi in tutti e tre gli stadi della malattia nella classe di età 68-77 anni e nel genotipo 1b (Figure 1, 2 e 3 in appendice A).

Considerando i trattamenti come singole opzioni terapeutiche, più della metà dei pazienti che ha avuto una Risposta Fine Terapia (RFT) è stato trattato, indipendentemente dallo stadio della malattia e dal genotipo, con Harvoni® (31,7%), Sofosbuvir + Daclatasvir (SOF+DAC) (13,8%) e Viekirax® + Dasabuvir (PAR/OMB/RTV+DAS) (13,6%) (Tabella 2 sottostante e Tabella 1 in Appendice B).

Nello specifico:

- » i pazienti con cirrosi epatica che hanno avuto una Risposta a Fine Trattamento rappresentano il 60,62% del totale dei pazienti con RFT (Tabella 1 in Appendice B), e di questi più di un terzo è stato trattato con Harvoni®, il 13,70% con Sofosbuvir+Daclatasvir (SOF+DCV) e il 12,11% con Ribavirina+Viekirax®+Dasabuvir (RBV+PAR/OMB/RTV+DAS) (Tabella 2 in Appendice B).
- » I pazienti con epatite cronica con RFT, pari al 37,11% del totale (Tabella 1 in Appendice B), sono stati invece trattati nel 28,24% dei casi con Viekirax®+Dasabuvir (PAR/OMB/RTV+DAS), nel 25,40% dei casi con Harvoni® e nel 14,34% con Sofosbuvir+Daclatasvir (Tabella 4 in Appendice B).
- » I pazienti con HCC in risposta completa, pari al 2,27% del totale, è stato trattato in più della metà dei casi con Harvoni®±Ribavirina (SOF+LDV±RBV) e nell'11,11% dei casi con Ribavirina+Viekirax®+Dasabuvir (RBV+PAR/OMB/RTV+DAS) (Tabella 2 in Appendice B).

Analizzando nel dettaglio i regimi terapeutici più utilizzati secondo lo stadio di malattia sul totale dei pazienti con RFT (Tabella 3 in Appendice B), emerge che il 22,53% dei pazienti con cirrosi e genotipo 1b è sta-

TABELLA 2

Pazienti con risposta a fine trattamento per regime terapeutico, stadio di malattia e genotipo

Risposta Fine Trattamento																		
Regime Terapeutico	Cirrosi						Epatite Cronica						HCC in risposta completa					Totale
	2	3	4	1a	1b	altri	2	3	4	1a	1b	altri	2	3	4	1a	1b	
HARVONI		2	49	99	775	1	2	1	31	40	334	3			1	3	41	1.382
RIBAVIRINA HARVONI			12	40	207				4	26	77					3	10	379
RIBAVIRINA SOVALDI	113	10	1	1	5	1	82	15		1		1	2					232
RIBAVIRINA SOVALDI DAKLINZA		110	4	11	84	3	1	12	6	5	18			5			1	260
RIBAVIRINA SOVALDI OLYSIO			8	21	195				7	8	54						10	303
RIBAVIRINA VIEKIRAX				17					26		1							44
RIBAVIRINA VIEKIRAX EXVIERA	1				28	291					45	49				2	9	425
SOVALDI DAKLINZA	96	99	11	28	128		54	95	6	7	70		4	2			3	603
SOVALDI OLYSIO				1	2	50	1		2	7	70						2	135
VIEKIRAX EXVIERA					3	136		1		13	443						1	597
Totale	210	221	103	233	1.871	5	140	124	82	152	1.116	4	6	7	1	8	77	4.360

to trattato con Harvoni®±Ribavirina (SOF+LDV±RBV); l'11,28% dei pazienti con epatite cronica e genotipo 1b è stato trattato con Viekirax®+Dasabuvir±Ribavirina (PAR/OMB/RTV+DAS±RBV); l'1,17% dei soggetti con epatocarcinoma e genotipo 1b è stato trattato con Harvoni®±Ribavirina.

La maggior parte dei 151 pazienti che non terminano il trattamento, presentano la cirrosi e l'epatite cronica rispettivamente nel 71% e 26% dei casi. Il tipo di terapia che, indipendentemente dallo stadio di malattia, è maggiormente associato al non completamento è Harvoni® (29%), tale dato è giustificabile dal fatto che tale farmaco è utilizzato, per sua indicazione, negli stadi più avanzati di malattia che rappresenta l'indicatore di sospensione di terapia più forte, 107 pazienti su 151 avevano questa condizione di malattia (Tabella 3 riportata di seguito e Tabella 7 in Appendice A).

Inoltre la causa principale che non conduce alla conclusione della terapia è il drop-out (50%), seguito dagli effetti collaterali (32%) e dal decesso (18%) (Tabella 4 in Appendice B). Il regime terapeutico non influisce significativamente sul completamento della terapia (Figura 1 in Appendice B).

Dei pazienti che hanno ottenuto risposta a fine trattamento, il database mostra dati di SVR per 3.420 pazienti (questo è da imputarsi al ritardo con cui i pazienti si recano nei centri per la valutazione della SVR e/o al ritardo di inserimento del dato SVR da parte dei clinici).

Su 3.420 pazienti, il 95,3% (3.259) ha avuto una SVR positiva, come mostrato nella Tabella 4 (indipendentemente dal numero di settimane di trattamento).

La proporzione di pazienti che ha avuto una SVR (Tabella 5), indipendentemente dalla durata del trattamento e considerando solo il genotipo, non varia in maniera significativa secondo il regime terapeutico prescritto. Infatti il test statistico del chi quadrato di Pearson risulta essere non significativo, con i p-value>0,05 (per questo test non sono state prese in considerazione le opzioni terapeutiche con cui sono stati trattati un numero di pazienti inferiore a 5, in quanto ritenute residuali ai fini della determinazione della significatività statistica).

La percentuale di pazienti con risposta SVR positiva, indipendentemente dallo stadio di malattia e dal genotipo, è simile in quasi tutti i regimi terapeutici prescritti, con l'87% per SOF+SMV, il 92% per RBV+SOF e il 97% per RBV+SOF+LDV, RBV+ PAR/OMB/RTV +DAS e PAR/OMB/

TABELLA 3

Pazienti che non completano il trattamento per stadio e terapia prescritta

REGIME TERAPEUTICO	Cirrosi	Epatite cronica	HCC in risposta completa	Totale
HARVONI	34 (3,5%)	8(1,9%)	2(4,1%)	44(3,1%)
RIBAVIRINA HARVONI	10(3,7%)	2(1,8%)		12(3,15)
RIBAVIRINA SOVALDI	7(5,15)	4(3,8%)		11(4,5%)
RIBAVIRINA SOVALDI DAKLINZA	5(2,3%)	1(2,3%)		6(2,2%)
RIBAVIRINA SOVALDI OLYSIO	10(4,28%)	2(2,8%)		12(3,8%)
RIBAVIRINA VIEKIRAX EXVIERA	16(4,7%)	4(4,1%)	1(8,3%)	21(4,7%)
SOVALDI DAKLINZA	13(3,4%)	9(3,7%)	1(10%)	23(3,6%)
SOVALDI OLYSIO	6(9,8%)	2(2,4%)		8(5,5%)
VIEKIRAX EXVIERA	6(4,11%)	8(1,7%)		14(2,3%)
Totale	107(3,9%)	40(2,4%)	4(3,8%)	151(3,3%)

- Numero pazienti che non completano la terapia. Tra parentesi è riportata la % sul totale dei pazienti, per stadio di malattia considerato, che hanno iniziato la terapia.
- Numero di pazienti per regime terapeutico che non completano il trattamento.
- Numero di pazienti per stadio di malattia che non completano il trattamento.

RTV+DAS (Tabella 5). La Tabella 5 inoltre mostra anche la probabilità di risposta per genotipo e stadio di malattia. È interessante osservare come i trattamenti effettuati per la cirrosi epatica abbiano una probabilità di SVR

inferiore rispetto ai trattamenti con epatite cronica, essendo la cirrosi il predittore più importante di risposta. Attraverso la Tabella 5 è possibile quindi confrontare la risposta SVR dei diversi regimi terapeutici: ad esempio

TABELLA 4

Distribuzione pazienti con SVR per regime terapeutico

Pazienti con SVR positiva	GENOTIPO						Totale
	2	3	4	1a	1b	altri	
Regime Terapeutico							
HARVONI	1		51	106	769	2	929
RIBAVIRINA HARVONI			14	54	253		321
RIBAVIRINA SOVALDI	162	16	1	2	3	2	186
RIBAVIRINA SOVALDI DAKLINZA		81	8	12	88	1	190
RIBAVIRINA SOVALDI OLYSIO			15	26	244		285
RIBAVIRINA VIEKIRAX			37		1		38
RIBAVIRINA VIEKIRAX EXVIERA	1			66	307		374
SOVALDI DAKLINZA	90	115	13	22	141		381
SOVALDI OLYSIO	1		2	5	84		92
VIEKIRAX EXVIERA				11	452		463
Totale	255	212	141	304	2.340	5	3.259

TABELLA 5

Efficacia trattamenti (SVR positiva) per genotipo e stadio di malattia, indipendentemente dalla durata del regime terapeutico

GENOTIPO	DIAGNOSI	REGIME ANTI-HCV PRESCRITTO				
		SOF+LDV n/N (%)	RBV+SOF+LDV n/N (%)	RBV+SOF n/N (%)	RBV+SOF+DAC n/N (%)	RBV+SOF+SMV n/N (%)
1a	Epatite cronica	29/29 (100%)	20/20 (100%)	1/1 (100%)	4/4 (100%)	8/8(100%)
	Cirrosi	75/76(99%)	31/33 (94%)	1/1(100%)	8/9 (89%)	18/20 (90%)
	Hcc	2/2(100%)	3/3 (100%)	0	0	0
1b	Epatite cronica	189/195 (97%)	69/70 (99%)	0	17/17 (100%)	51/53 (96%)
	Cirrosi	557/583 (96%)	176/183 (96%)	3/4 (75%)	70/72 (100%)	184/198 (93%)
	Hcc	23/25 (92%)	8/9 (89%)	0	1/1(100%)	9/10 (90%)
2	Epatite cronica	1/1 (100%)	0	68/71 (96%)	0	0
	Cirrosi	0	0	93/104 (89%)	0	0
	Hcc	0	0	1/2(50%)	0	0
3	Epatite cronica	0	0	9/9(100%)	8/9 (89%)	0
	Cirrosi	0/2 (0%)	0	7/7(100)	70/72(97%)	0
	Hcc	0	0	0	3/5 (60%)	0
4	Epatite cronica	12/13 (92%)	4/4 (100%)	0	5/5 (100%)	7/7 (100%)
	Cirrosi	39/41 (95%)	10/11 (90%)	1/1(100%)	3/3 (100%)	8/8 (100%)
	Hcc	0	0	0	0	0
altri	Epatite cronica	1/1(100%)	0	1/1(100%)	0	0
	Cirrosi	1/1(100%)	0	1/1 (100%)	1/2 (50%)	0
	Hcc	0	0	0	0	0
TOTALE		929/969 (96%)	322/333 (97%)	186/202 (92%)	190/199 (95%)	285/304 (94%)

per i pazienti con genotipo 1b e cirrosi, la risposta SVR dell'associazione SOF+SMV (81%) è significativamente più bassa di RBV+PAR/OMB/RTV+DAS (98%).

L'analisi della risposta SVR in soggetti con HCC è stata tralasciata, dato che questa tipologia di pazienti rappresenta una percentuale molto bassa sul totale dei casi analizzati.

La risposta SVR è stata valutata distintamente nei pazienti con un regime terapeutico a 12 e a 24 settimane (Tabella 5 e Tabella 6 in Appendice B). In entrambi i casi, i pazienti con epatite cronica, per ogni genotipo e regime di trattamento, mostrano una maggiore probabilità di ottenere una risposta SVR rispetto ai pazienti con cirrosi epatica.

Per valutare la differente risposta, in termini di significatività statistica, dei trattamenti a 12 e a 24 settimane sono stati eseguiti test del chi quadro di Pearson e il test esatto di Fischer (quest'ultimo utilizzato nel caso di piccoli campioni). L'ipotesi nulla dei test è rappresentata dall'assenza di differenza tra i pazienti trattati con terapie a 12 settimane e i pazienti trattati, con le stesse terapie, a 24

settimane. I p-value presenti in Tabella 7 in Appendice B mostrano che non vi è differenza statisticamente significativa di risposta (a un livello di confidenza del 95%) tra i pazienti trattati con terapie a 12 e a 24 settimane tranne che per il trattamento con Harvoni® dei pazienti cirrotici con genotipo 1b (p=0.004).

Per valutare la gravità del paziente affetto da epatite C, il database presenta, per ogni paziente, il punteggio relativo alla classificazione di Child-Pugh, utilizzata in genere per valutare la gravità del paziente affetto da epatopatie croniche, in particolar modo dalla cirrosi epatica. Considerando tutti i genotipi dei pazienti con cirrosi e HCC che hanno terminato la terapia, nel periodo considerato (1.05.15-31.12.16), i pazienti con la classe Child A sono i più rappresentati (Tabella 6), con l'87% dei casi sul totale, concentrandosi prevalentemente nel genotipo 1b (62%).

Il numero di pazienti con cirrosi classificato in classe CHILD A rappresenta l'84% del totale dei pazienti (Tabella 8 in Appendice B).

RBV+PAR/OMB/RTV n/N (%)	RBV+PAR/OMB/RTV+DAS n/N (%)	SOF+DAC n/N (%)	SOF+SMV n/N (%)	PAR/OMB/RTV+DAS n/N (%)	TOTALE n/N (%)
0	40/41 (98%)	6/6 (100%)	4/4 (100%)	9/9 (100%)	121/122 (99%)
0	26/27 (96%)	16/18 (100%)	1/2 (50%)	2/3(67%)	178/189 (94%)
0	0	0	0	0	5/5 (100%)
1/1(100%)	43/46 (93%)	45/45 (100%)	47/51 (92%)	355/361 (98%)	818/839 (97%)
0	257/263 (98%)	93/101 (100%)	35/43 (79%)	96/100 (96%)	1471/1547 (95%)
0	7/7 (100%)	3/3(100%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)	54/58 (93%)
0	0	29/29 (100%)	1/1 (100%)	0	99/102 (96%)
0	1/1 (100%)	58/60 (97%)	0	0	152/165 (95%)
0	0	3/3 (100%)	0	0	4/5(80%)
0	0	46/54 (85%)	0	0/1(0%)	63/73 (86%)
0	0	67/73(92%)	0	0	145/154 (94%)
0	0	2/2(100%)	0	0	5/7 (100%)
22/23 (95%)	0	5/5 (100%)	1/1 (100%)	0	56/58 (98%)
15/15(100%)	0	8/9(89%)	1/2 (50%)	0	124/129 (96%)
0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	2/2 (100%)
0	0	0	0	0	3/4 (75%)
0	0	0	0	0	0
38/39 (95%)	401/412 (97%)	390/417 (94%)	92/106 (87%)	466/478 (97%)	3259/3420 (95%)

TABELLA 6

Distribuzione dei pazienti con cirrosi e HCC che hanno terminato il trattamento per classe CHILD e genotipo

Numero pazienti cirrotici e con HCC che completano la terapia, per Genotipo e CHILD							
CHILD	Genotipo						Totale
	2	3	4	1a	1b	altri	
CHILD A	203	193	101	214	1787	4	2502
CHILD B	23	42	8	35	249	1	358
CHILD C		3		2	6		11
Totale	226	238	109	251	2042	5	2871

Dal confronto dei regimi terapeutici di durata pari a 12 e a 24 settimane (Tabella 15-16 in Appendice B) emerge che la classe CHILD A raggruppa la maggior parte dei pazienti (rispettivamente il 90% e 84%), concentrandosi nel genotipo 1b (rispettivamente 73% e 55%). Inoltre il 15% dei soggetti trattati con regimi terapeutici di 24 settimane si trova nello stadio CHILD B contro il 9% dei pazienti trattati a 12 settimane. Questa differenza potrebbe essere dovuta al fatto che i trattamenti a 24 settimane sono generalmente prescritti a soggetti con stadio di malattia più avanzato, come quelli che si trovano nello stadio CHILD B.

L'appropriatezza prescrittiva è stata valutata tenendo in considerazione l'aderenza dei trattamenti somministrati dalla rete rispetto alle linee guida AISF.

Considerando l'intero periodo (01.05.15-31.12.16), i trattamenti prescritti dai clinici della regione Sicilia sono complessivamente aderenti alle linee guida AISF, posizionandosi nella classe "Ottimale", "Subottimale" e "Sconsigliato" (Tabella 7) rispettivamente nel 98,79%, 1,94% e 0,30%.

TABELLA 8

Costo medio per paziente per ogni trattamento

PERIODO (1.5.2015 - 6.12.2016)	HARVONI®	RIBAVIRINA + HARVONI®	RIBAVIRINA + SOVALDI	RIBAVIRINA + SOVALDI + DAKLINZA	RIBAVIRINA + SOVALDI + OLYSIO
Costo combinazione	€ 67.650.054,12	€ 19.168.152,02	€ 11.489.612,79	€ 15.952.885,01	€ 21.987.133,66
Payback da sottrarre (dove inerente)	€ 42.744.975,28	€ 11.340.883,11	€ 4.797.391,76	€ 5.923.531,81	€ 760.644,90
Costo Combinazione Sicilia	€ 24.905.078,84	€ 7.827.268,91	€ 6.692.221,03	€ 10.029.353,20	€ 21.226.488,75
Numero Pazienti trattati	1353	375	247	254	346
Costo per Paziente	€ 18.407,30	€ 20.872,72	€ 27.094,01	€ 39.485,64	€ 61.348,23

Le Tabelle 1-5 riportate in Appendice C mostrano l'aderenza delle prescrizioni dei farmaci anti-Hcv della Rete agli aggiornamenti di linee guida che si sono succeduti

TABELLA 7

Aderenza prescrizione farmaci anti-Hcv alle linee guida AISF secondo il genotipo

Genotipo	Raccomandazione			Totale
	Ottimale	Subottimale	Sconsigliato	
1a-1b	3.498	38	9	
2	211			
3	340	1		
4	189	1	1	
Totale	4.238	40	10	4.288

nel tempo. Sebbene non vi siano sostanziali variazioni di aderenza alle raccomandazioni delle linee guida AISF, si evidenzia come nel primo periodo, che va dal 1° maggio al 26 giugno 2015 (Tabella 8), ci sia una maggiore incidenza di prescrizioni di opzioni terapeutiche anti-Hcv classificate come subottimali dalla relativa linea guida.

COSTO TRATTAMENTO PER PAZIENTE

La Tabella 8 mostra quanto pagato dalla regione Sicilia, tra il primo maggio 2015 e il 6 dicembre 2016, per il trattamento con AAD dei pazienti affetti da epatite C cronica, in base alle assunzioni da noi tenute in considerazione nell'analisi.

In base all'esercizio svolto possiamo notare che l'associazione costituita da Ribavirina + Viekirax® risulta essere stata la meno costosa per la Regione Sicilia nel periodo compreso tra il primo maggio 2015 e il 6 dicembre 2016 per la cura del singolo paziente. Le altre combinazioni contenenti Viekirax® e Exviera®, ovvero Viekirax®+Dasabuvir e Ribavirina+Viekirax®+Dasabuvir, usate dalla rete HCV Sicilia sono costate per paziente, rispettivamente 17.719 € e 20.281 €. Harvoni®, usato come singolo farmaco per curare 1.353 pazienti, ha avuto un costo medio per paziente pari a 18.407 €, mentre associato a Ribavirina ha raggiunto i 20.872 €. Infine il costo medio per paziente delle associazioni contenenti Sofosbuvir varia dai 28.151 € di Sofosbuvir+Daclatasvir, ai 61.348 € della tripla Sofosbuvir+Ribavirina+Simeprevir, quest'ultima risulta dunque la più costosa dell'intero periodo preso in considerazione nell'analisi.

DISCUSSIONE

Lo studio della Rete HCV Sicilia svolto con ISHEO ha consentito di verificare i benefici offerti dall'utilizzo della rete HCV Sicilia come fonte di RWD, con i quali risulta possibile valutare l'appropriatezza prescrittiva delle terapie usate nella Regione e risalire a quanto speso dalla stessa.

Dall'analisi effettuata sul database della rete HCV Sicilia, emerge che la proporzione di pazienti che ha avuto una SVR, indipendentemente dalla durata del trattamento e considerando solo il genotipo, non varia in maniera significativa secondo il regime terapeutico prescritto, variando dall'81% di SOF+SMV al 98% di RBV+PAR/OMB/RTV+DAS e PAR/OMB/RTV+DAS.

Il limite dello studio riguarda la mancanza di completezza del database della rete HCV, che non riportava, al momento dell'analisi, i valori di SVR di 997 pazienti che avevano avuto una risposta a fine trattamento: ciò principalmente per lo sfasamento tra la valutazione SVR e l'inserimento da parte del clinico del dato nel database, per il ritardo con cui il paziente si presenta nella struttura di riferimento per effettuare la valutazione SVR e/o per la perdita al follow-up. Considerando questo aspetto, quindi, il risultato dell'analisi condotta sull'efficacia dei trattamenti (valutazione SVR) può ritenersi parziale.

L'utilizzo e l'elaborazione dei RWD della rete HCV, punti di forza del nostro studio, hanno consentito di mostrare l'appropriatezza prescrittiva da parte dei centri afferenti la rete HCV della regione Sicilia. In sostanza lo studio condotto evidenzia che la regione Sicilia alloca le risorse in maniera efficiente ed efficace, in quanto la prescrizione delle varie terapie ai pazienti affetti da epatite C cronica risulta coerente con quanto descritto nelle linee guida AISF.

Allo stesso tempo, la rete HCV, oltre a fornire una mappa epidemiologica della Epatite C in Sicilia, consente di valutare quanto effettivamente speso dalla Regione, tenendo traccia dei pazienti trattati e delle opzioni terapeutiche utilizzate.

RIBAVIRINA + VIEKIRAX	RIBAVIRINA + VIEKIRAX + EXVIERA	SOVALDI + DAKLINZA	SOVALDI + OLYSIO	VIEKIRAX + EXVIERA
€ 812.948,35	€ 9.551.463,09	€ 35.148.011,52	€ 9.354.218,18	€ 11.019.578,40
€ 69.038,66	€ 830.556,01	€ 18.707.299,44	€ 582.159,92	€ 972.817,49
€ 743.909,69	€ 8.720.907,08	€ 16.440.712,08	€ 8.772.058,26	€ 10.046.760,91
42	430	584	149	567
€ 17.712,14	€ 20.281,18	€ 28.151,90	€ 58.872,87	€ 17.719,16

In particolare, nei limiti delle fonti a nostra disposizione, viste le criticità che caratterizzano lo studio del trattamento di questa patologia nel territorio nazionale, l'analisi dei costi ha evidenziato che nel periodo compreso tra maggio 2015 e dicembre 2016 l'associazione Ribavirina + Viekirax® è risultata essere la meno dispendiosa per la Regione, avendo determinato una spesa di 17.712 € a paziente, mentre la tripletta Ribavirina + Sofosbuvir + Simeprevir ha generato i costi maggiori.

Nonostante l'utilità dei risultati dello studio condotto per i decision maker, è necessario attendere la disponibilità del database completo per il periodo considerato nella presente analisi, per includere così anche i 997 pazienti ed ottenere così una stima di costo medio paziente per trattamento che si avvicina ulteriormente al prezzo pagato realmente dalla regione Sicilia.

CONCLUSIONE

Lo studio condotto sul database della rete HCV Sicilia e la relativa analisi dei costi dei farmaci AAD ha il vantaggio di incrociare i dati epidemiologici con quelli di costo dei farmaci al fine di stimare il prezzo pagato dalle strutture pubbliche afferenti la rete HCV. Dall'analisi dei costi delle opzioni terapeutiche è stato possibile calcolare, seppur con fonti eterogenee, un costo medio per trattamento al netto del costo *ex-factory*, della scontistica e del *payback*.

In termini di programmazione sanitaria, lo studio condotto, che permette di stimare il costo medio pagato (al netto degli sconti) per i trattamenti e verificarne la rispettiva risposta dei pazienti (SVR), consente non solo di monitorare la spesa farmaceutica ma anche di programmare le risorse da allocare.

Visti i vincoli e la scarsità di risorse economiche disponibili, la rete HCV Sicilia permette sia di controllare la spesa farmaceutica, sia di acquistare i farmaci che a parità di efficienza terapeutica hanno un costo inferiore.

Seppur si constata una ampia varietà di fonti necessarie per arrivare a definire il costo paziente per trattamento, un sistema web-based come quello della Rete

HCV Sicilia, che accoglie e segue i pazienti siciliani affetti da epatite C cronica, costituisce un utile strumento in mano ai decision maker per poter effettuare una migliore programmazione sanitaria nell'intera Regione.

BIBLIOGRAFIA

1. Sito web della rete HCV Sicilia: www.registrohcv-sicilia.it.
2. *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 24 febbraio 2015. Aggiornamenti 26 giugno 2015, 22 settembre 2015, 15 dicembre 2015, 20 maggio 2016, disponibili su www.webaisf.org.
3. Lettere commerciali fornite, in via confidenziale, dalla Rete HCV Sicilia.
4. Gazzetta Ufficiale, www.gazzettaufficiale.it.
5. Regione Veneto, *Linee di indirizzo regionale per l'impiego dei nuovi farmaci antivirali ad azione diretta nella terapia dell'epatite C cronica*, Decreto n. 222 del 4 agosto 2015 e Decreto n. 35 del 13 aprile 2016.
6. Determinazione AIFA n.982/2015 pubblicata nella GU n. 169 del 23/07/2015.
7. Determinazione AIFA n. 1427/2015 pubblicata nella GU n. 264 del 12/11/2015.
8. Regione Emilia Romagna, *Documento di indirizzo per la definizione delle strategie terapeutiche da applicare sul breve termine per: Antivirali diretti nella terapia dell'epatite C cronica*, aggiornamenti marzo 2016, settembre 2016, maggio 2017 e luglio 2017.
9. Zeuzem S, Soriano V, Asselah T, et al. Efficacy and Safety of Faldaprevir, Deleobuvir, and Ribavirin in Treatment-Naive Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection and Advanced Liver Fibrosis or Cirrhosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015 Feb;59(2):1282-91. doi: 10.1128/AAC.04383-14.

APPENDICE A

DISTRIBUZIONE DELLA POPOLAZIONE SICILIANA TRATTATA IN BASE A RWD ESTRAPOLATI DAL DATABASE DELLA RETE HCV SICILIA

Di seguito riportiamo Grafici e Tabelle relativi all'analisi della distribuzione della popolazione siciliana trattata con AAD, secondo i Real World Data riportati dal database della Rete HCV Sicilia.

TABELLA 1

Pazienti (in %) che hanno iniziato la terapia per stadio di malattia e genotipo

% di pazienti che hanno iniziato il trattamento suddivisi per stadio di malattia e genotipo							
Stadio di malattia	Genotipo						Totale
	2	3	4	1a	1b	altri	
Cirrosi	4,9%	5,1%	2,4%	5,4%	43,2%	0,1%	61,0%
Epatite cronica	3,2%	2,9%	1,8%	3,4%	25,2%	0,1%	36,7%
HCC in risposta completa	0,1%	0,2%	0,0%	0,2%	1,8%	0,0%	2,3%
Totale	8,2%	8,2%	4,2%	9,0%	70,2%	0,2%	100,0%

FIGURA 1

Distribuzione % popolazione con cirrosi per classe d'età e genotipo

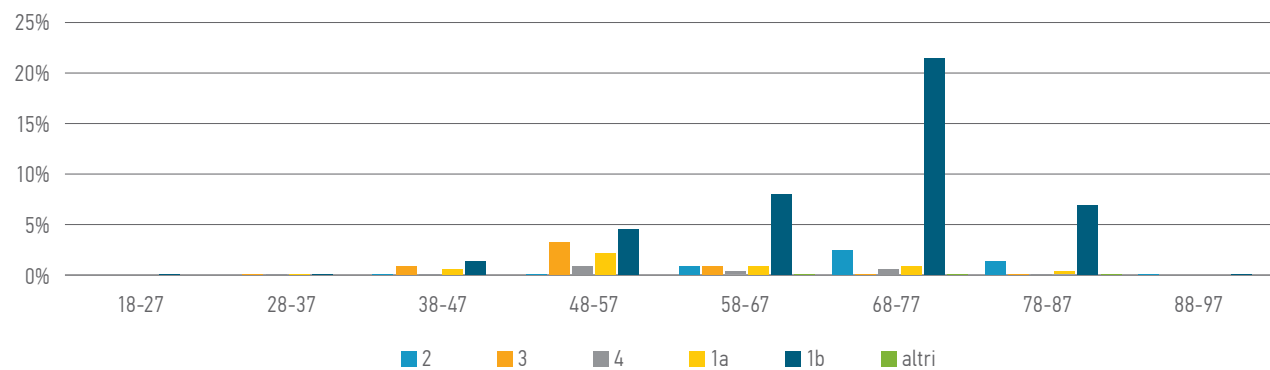


FIGURA 2

Distribuzione % popolazione con epatite cronica per classe di età e genotipo

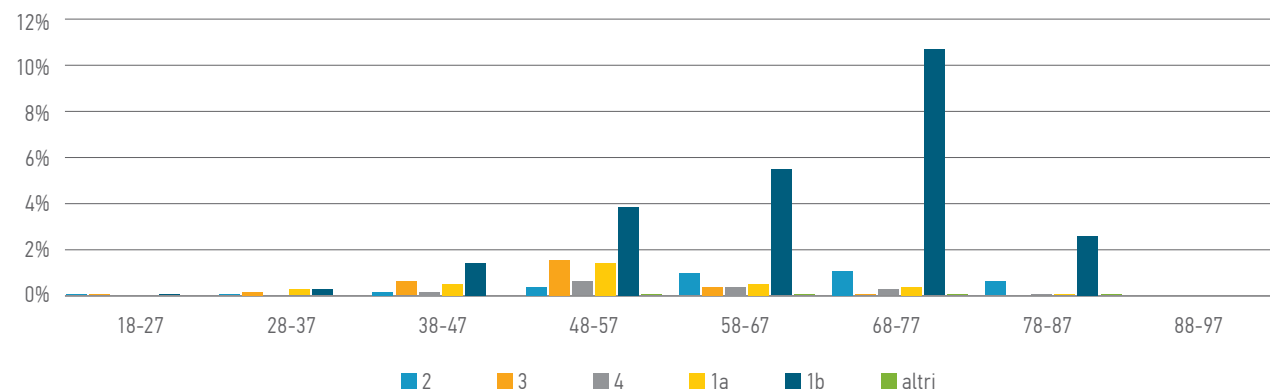
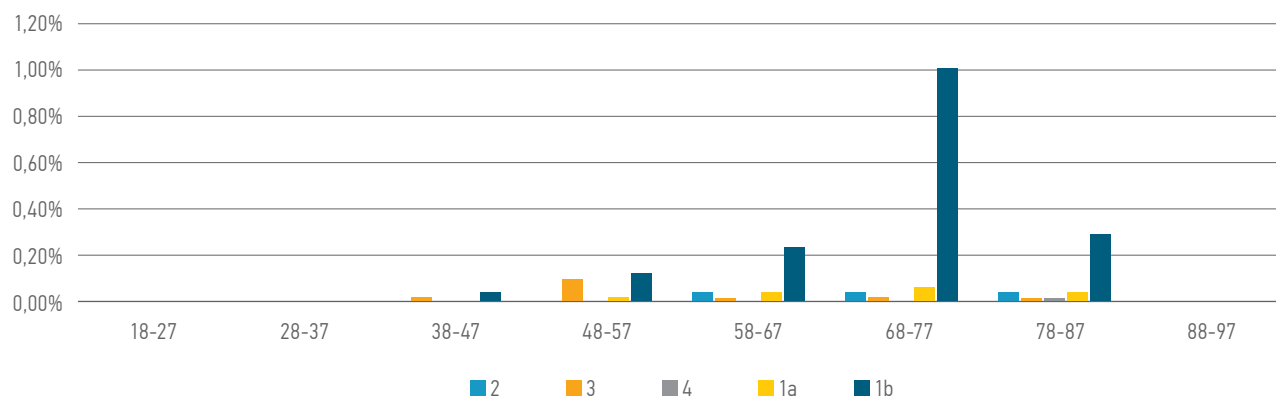


FIGURA 3

Distribuzione % popolazione con HCC per classe di età e genotipo



APPENDICE B

ANALISI DEI PAZIENTI CON RISPOSTA A FINE TRATTAMENTO E DELLA SVR

Riportiamo di seguito grafici e tabelle che mostrano i pazienti per cui è stata riportata una valutazione alla fine del trattamento (indicata nel database come Risposta Fine Trattamento, RFT) e l'analisi della Risposta Virologica Sostenuta ottenuta (SVR).

TABELLA 1

Distribuzione dei pazienti (in %) con Risposta a Fine Trattamento per stadio di malattia sul totale dei pazienti con RFT

Risposta Fine Trattamento				
Regime Terapeutico	Cirrosi (%)	Epatite cronica (%)	HCC in risposta completa (%)	Totale (%)
HARVONI	21,24	9,44	1,03	31,71
RIBAVIRINA HARVONI	5,95	2,46	0,30	8,70
RIBAVIRINA SOVALDI	3,01	2,27	0,05	5,33
RIBAVIRINA SOVALDI DAKLINZA	4,87	0,94	0,14	5,95
RIBAVIRINA SOVALDI OLYSIO	5,14	1,58	0,23	6,96
RIBAVIRINA VIEKIRAX	0,39	0,60	0,00	0,99
RIBAVIRINA VIEKIRAX EXVIERA	7,35	2,16	0,25	9,76
SOVALDI DAKLINZA	8,31	5,30	0,21	13,82
SOVALDI OLYSIO	1,22	1,84	0,05	3,10
VIEKIRAX EXVIERA	3,17	10,49	0,02	13,69
Totale	60,64	37,08	2,27	100,00

TABELLA 2

Distribuzione % pazienti con RFT per stadio di malattia (% di colonna)

Risposta Fine Trattamento				
Regime Terapeutico	Cirrosi (%)	Epatite cronica (%)	HCC in risposta completa (%)	Totale (%)
HARVONI	35,02	25,45	45,45	31,71
RIBAVIRINA HARVONI	9,81	6,63	13,13	8,70
RIBAVIRINA SOVALDI	4,96	6,13	2,02	5,33
RIBAVIRINA SOVALDI DAKLINZA	8,03	2,54	6,06	5,95
RIBAVIRINA SOVALDI OLYSIO	8,48	4,27	10,10	6,96
RIBAVIRINA VIEKIRAX	0,64	1,61	0,00	0,99
RIBAVIRINA VIEKIRAX EXVIERA	12,12	5,82	11,11	9,76
SOVALDI DAKLINZA	13,71	14,30	9,09	13,82
SOVALDI OLYSIO	2,01	4,95	2,02	3,10
VIEKIRAX EXVIERA	5,23	28,30	1,01	13,69
Totale	100,00	100,00	100,00	100,00

TABELLA 3

Distribuzione dei pazienti (in %) con Risposta a Fine Trattamento per stadio di malattia e genotipo

Risposta fine trattamento																		
Regime Terapeutico	Cirrosi (%)						Epatite cronica (%)						HCC in risposta completa (%)					Totale (%)
	2	3	4	1a	1b	altri	2	3	4	1a	1b	altri	2	3	4	1a	1b	
HARVONI	0,00	0,05	1,12	2,27	17,78	0,02	0,05	0,02	0,71	0,92	7,66	0,07	0,00	0,00	0,02	0,07	0,94	31,70
RIBAVIRINA HARVONI	0,00	0,00	0,28	0,92	4,75	0,00	0,00	0,00	0,09	0,60	1,77	0,00	0,00	0,00	0,00	0,07	0,23	8,69
RIBAVIRINA SOVALDI	2,59	0,23	0,02	0,02	0,11	0,02	1,88	0,34	0,00	0,02	0,00	0,02	0,05	0,00	0,00	0,00	0,00	5,32
RIBAVIRINA SOVALDI DAKLINZA	0,00	2,52	0,09	0,25	1,93	0,07	0,02	0,28	0,14	0,11	0,41	0,00	0,00	0,11	0,00	0,00	0,02	5,96
RIBAVIRINA SOVALDI OLYSIO	0,00	0,00	0,18	0,48	4,47	0,00	0,00	0,00	0,16	0,18	1,24	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,23	6,95
RIBAVIRINA VIEKIRAX	0,00	0,00	0,39	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,60	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,01
RIBAVIRINA VIEKIRAX EXVIERA	0,02	0,00	0,00	0,64	6,67	0,00	0,00	0,00	0,00	1,03	1,12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,05	0,21	9,75
SOVALDI DAKLINZA	2,20	2,27	0,25	0,64	2,94	0,00	1,24	2,18	0,14	0,16	1,61	0,00	0,09	0,05	0,00	0,00	0,07	13,83
SOVALDI OLYSIO	0,00	0,00	0,02	0,05	1,15	0,00	0,02	0,00	0,05	0,16	1,61	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,05	3,10
VIEKIRAX EXVIERA	0,00	0,00	0,00	0,07	3,12	0,00	0,00	0,02	0,00	0,30	10,16	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	13,69
Totale	4,82	5,07	2,36	5,34	42,91	0,11	3,21	2,84	1,88	3,49	25,60	0,09	0,14	0,16	0,02	0,18	1,77	100,00

■ Primi tre regimi terapeutici utilizzati per la cirrosi
■ Primi tre regimi terapeutici utilizzati per l'epatite cronic

■ Primi tre regimi terapeutici utilizzati per l'epatocarcinoma
■ Regimi terapeutici poco/non utilizzati

TABELLA 4

Cause non termine trattamento per stadio di malattia e regime terapeutico

Terapie non completate										
Regime terapeutico	Cirrosi			Epatite cronica			HCC in risposta completa			Totale
	Decesso	Drop-out	Effetti collaterali	Decesso	Drop-out	Effetti collaterali	Decesso	Drop-out	Effetti collaterali	
HARVONI	10	11	13	1	7		1	1		44
RIBAVIRINA HARVONI	2	7	1		1	1				12
RIBAVIRINA SOVALDI	1	5	1	1	2	1				11
RIBAVIRINA SOVALDI DAKLINZA	1	4			1					6
RIBAVIRINA SOVALDI OLYSIO	1	4	5		1	1				12
RIBAVIRINA VIEKIRAX EXVIERA	2	6	8		1	3	1			21
SOVALDI DAKLINZA	3	7	3	1	6	2			1	23
SOVALDI OLYSIO	1	3	2		2					8
VIEKIRAX EXVIERA	1	4	1		3	5				14
Totale	22	51	34	3	24	13	2	1	1	151

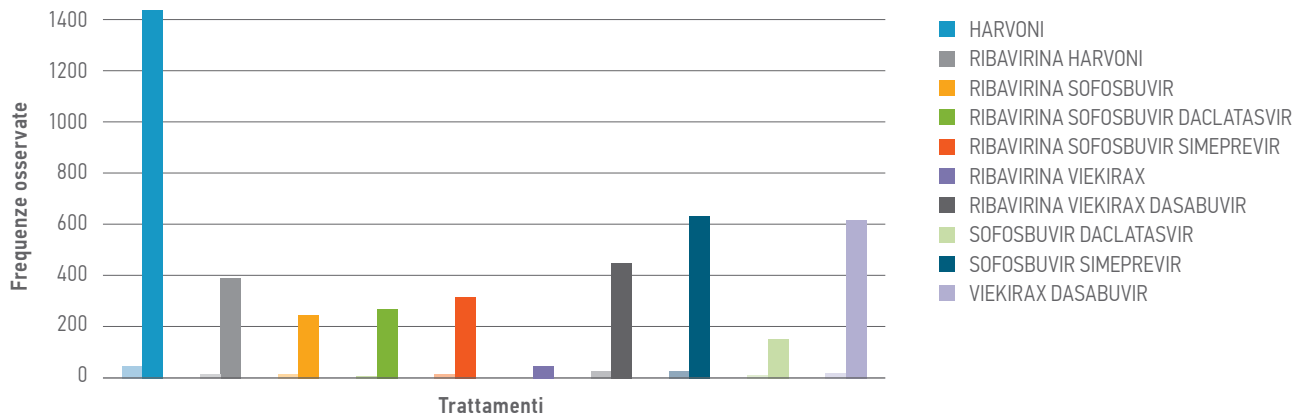
TABELLA 5

Efficacia trattamenti (SVR positiva) sul totale dei pazienti trattati per 12 settimane

GENOTIPO		DIAGNOSI		REGIME ANTI-HCV PRESCRITTO				
				SOF+LDV n/N (%)	RBV+SOF+LDV n/N (%)	RBV+SOF n/N (%)	RBV+SOF+DAC n/N (%)	RBV+SOF+SMV n/N (%)
1a	Epatite cronica	25/25 (100%)	18/18 (100%)	1/1 (100%)	3/3 (100%)	7/7 (100%)		
	Cirrosi	12/13(92%)	22/24 (92%)	0	7/8 (88%)	17/19 (89%)		
	Hcc	0	2/2 (100%)	0	0	0		
1b	Epatite cronica	149/155 (96%)	64/65 (98%)	0	13/13 (100%)	50/52 (96%)		
	Cirrosi	41/48 (85%)	137/143 (96%)	0/1 (0%)	37/37 (100%)	180/194 (93%)		
	Hcc	2/2 (100%)	8/8 (100%)	0	0	9/10 (90%)		
2	Epatite cronica	1/1 (100%)	0	50/53 (94%)	0	0		
	Cirrosi	0	0	15/18 (83%)	0	0		
	Hcc	0	0	0	0	0		
3	Epatite cronica	0	0	0	1/2 (50%)	0		
	Cirrosi	0	0	0	1/1	0		
	Hcc	0	0	0	0/1 (0%)	0		
4	Epatite cronica	8/8 (100%)	3/3 (100%)	0	5/5 (100%)	7/7 (100%)		
	Cirrosi	2/2 (100%)	9/10 (90%)	0	3/3 (100%)	8/8 (100%)		
	Hcc	0	0	0		0		
altri	Epatite cronica	0	0	0	0	0		
	Cirrosi	0	0	0	1/2 (50%)	0		
	Hcc	0	0	0	0	0		
TOTALE		241/255 (95%)	263/273 (96%)	66/73 (90%)	71/75 (95%)	278/297 (94%)		

FIGURA 1

Pazienti che non/completano il trattamento per regime terapeutico



RBV+PAR/OMB/RTV n/N (%)	RBV+PAR/OMB/RTV+DAS n/N (%)	SOF+DAC n/N (%)	SOF+SMV n/N (%)	PAR/OMB/RTV+DAS n/N (%)	TOTALE n/N (%)
0	35/36 (97%)	1/1 (100%)	4/4 (100%)	6/6 (100%)	100/101 (99%)
0	5/5 (100%)	1/1 (100%)	1/2 (50%)	0	65/72 (90%)
0	0	0	0	0	2/2 (100%)
0	40/43 (93%)	29/29 (100%)	45/49 (92%)	350/355 (99%)	(97%)
0	254/260 (98%)	5/5 (100%)	30/38 (79%)	88/91 (97%)	817
0	7/7 (100%)	0	2/2 (100%)	1/1 (100%)	29/30 (97%)
0	0	29/29 (100%)	1/1 (100%)	0	81/84 (96%)
0	1/1 (100%)	56/57 (98%)	0	0	72/76 (95%)
0	0	3/3 (100%)	0	0	3
0	0	29/36 (81%)	0	0	30/38 (79%)
0	0	5/5	0	0	6/6 (100%)
0	0	0	0	0	1/1 (100%)
20/21 (95%)	0	4/4 (100%)	1/1 (100%)	0	48/49 (98%)
0	0	1/1 (100%)	1/2 (50%)	0	24/26 (92%)
0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	1/2 (50%)
0	0	0	0	0	0
20/21 (95%)	342/352 (97%)	163/171 (95%)	85/99 (86%)	450/453 (99%)	1973/2068 (95%)

TABELLA 6

Efficacia trattamenti (SVR positiva) sul totale dei pazienti per 24 settimane

GENOTIPO	DIAGNOSI	REGIME ANTI-HCV PRESCRITTO				
		SOF+LDV n/N (%)	RBV+SOF+LDV n/N (%)	RBV+SOF n/N (%)	RBV+SOF+DAC n/N (%)	RBV+SOF+SMV n/N (%)
1a	Epatite cronica	4/4 (100%)	2/2 (100%)	0	1/1 (100%)	0
	Cirrosi	63/63 (100%)	9/9 (100%)	0	1/1 (100%)	1/1 (100%)
	Hcc	2/2 (100%)	1/1 (100%)	0	0	0
1b	Epatite cronica	33/33 (100%)	5/5 (100%)	0	4/4 (100%)	1/1 (100%)
	Cirrosi	513/532 (96%)	39/40 (98%)	1/1 (100%)	32/34 (94%)	1/1 (100%)
	Hcc	21/23 (91%)	0/1 (0%)	0	1/1 (100%)	0
2	Epatite cronica	0	0	6/6 (100%)	0	0
	Cirrosi	0	0	29/32 (91%)	0	0
	Hcc	0	0	1/1 (100%)	0	0
3	Epatite cronica	0	0	9/9 (100%)	7/7 (100%)	
	Cirrosi	0/2 (0%)	0	7/7 (100%)	69/71 (97%)	0
	Hcc	0	0	0	3/4 (75%)	0
4	Epatite cronica	4/5 (80%)	0	0	0	0
	Cirrosi	37/39 (95%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	0	0
	Hcc	0	0	0	0	0
altri	Epatite cronica	1/1 (100%)	0	1/1 (100%)	0	0
	Cirrosi	1/1 (100%)	0	1/1 (100%)	0	0
	Hcc	0	0	0	0	0
TOTALE		679/705 (96%)	57/59 (97%)	56/59 (95%)	118/123 (96%)	3/3 (100%)

TABELLA 7

P-value. Confronto trattamenti a 12 e 24 settimane

GENOTIPO	DIAGNOSI	REGIME ANTI-HCV PRESCRITTO				
		SOF+LDV n/N (%)	RBV+SOF+LDV n/N (%)	RBV+SOF n/N (%)	RBV+SOF+DAC n/N (%)	RBV+SOF+SMV n/N (%)
1a	Epatite cronica	>0,9999	>0,9999		>0,9999	>0,9999
	Cirrosi	0,1711	>0,9999		>0,9999	>0,9999
	Hcc	>0,9999	>0,9999			
1b	Epatite cronica	0,2941	>0,9999		>0,9999	>0,9999
	Cirrosi	0,0004	>0,9999		>0,9999	>0,9999
	Hcc	>0,9999	0,1111			>0,9999
2	Epatite cronica			0,3995		>0,9999
	Cirrosi			0,6538		
	Hcc					
3	Epatite cronica					
	Cirrosi					
	Hcc				0,4	
4	Epatite cronica	0,3846	>0,9999		>0,9999	>0,9999
	Cirrosi	>0,9999			>0,9999	>0,9999
	Hcc					
altri	Epatite cronica					
	Cirrosi					
	Hcc					

RBV+PAR/OMB/RTV n/N (%)	RBV+PAR/OMB/RTV+DAS n/N (%)	SOF+DAC n/N (%)	SOF+SMV n/N (%)	PAR/OMB/RTV+DAS n/N (%)	TOTALE n/N (%)
0	5/5 (100%)	5/5 (100%)	0	3/3 (100%)	20/20 (100%)
0	21/22 (95%)	15/17 (88%)	0	2/3 (67%)	112/116 (97%)
0	0	0	0	0	3/3 (100%)
1/1 (100%)	0	16/16 (100%)	2/2 (100%)	3/4 (75%)	65/66 (98%)
0	2 /2 (100%)	88/96 (92%)	5/5 (100%)	6/6 (100%)	686/716 (96%)
0	0	3/3 (100%)	0	0	25/28 (89%)
0	0	0	0	0	6/6 (100%)
0	0	2/3 (67%)	0	0	32/35 (91%)
0	0	0	0	0	1/1 (100%)
		17/18 (94%)	0	0	33/34 (97%)
0	0	62/68 (91%)	0	0	138/148 (93%)
0	0	2/2 (100%)	0	0	5/6 (83%)
2/2 (100%)	0	1/1 (100%)	0	0	7/8 (88%)
15/15 (100%)	0	7/8 (88%)	0	0	61/64 (95%)
0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	2/2 (100%)
0	0	0	0	0	2/2 (100%)
0	0	0	0	0	0
18/18 (100%)	28/29 (97%)	245/264 (93%)	7/7 (100%)	14/16 (88%)	1198/1256 (95%)

RBV+PAR/OMB/RTV n/N (%)	RBV+PAR/OMB/RTV+DAS n/N (%)	SOF+DAC n/N (%)	SOF+SMV n/N (%)	PAR/OMB/RTV+DAS n/N (%)
	>0,9999	>0,9999	>0,9999	>0,9999
	>0,9999	>0,9999	>0,9999	>0,9999
		>0,9999	>0,9999	0,0654
	>0,9999	>0,9999	>0,9999	>0,9999
		>0,9999		
		>0,9999		
		>0,9999		
		>0,9999		
		0,2447		
		>0,9999		
		>0,9999		
>0,9999		>0,9999		
>0,9999		>0,9999		

TABELLA 8

Distribuzione dei pazienti che hanno terminato il trattamento per classe CHILD e stadio di malattia

Numero pazienti, cirrotici e con HCC, che completano la terapia per Child			
CHILD	STADIO MALATTIA		
	Cirrosi	HCC in risposta completa	Totale
CHILD A	2414	88	2502
CHILD B	343	15	358
CHILD C	10	1	11
Totale	2767	104	2871

TABELLA 9

Distribuzione dei pazienti trattati con terapie di 12 settimane per classe CHILD e genotipo

Numero pazienti, cirrotici e con HCC, che completano la terapia per Genotipo e CHILD							
CHILD	Genotipo						Totale
	2	3	4	1a	1b	altri	
CHILD A	109	10	29	74	959	2	1183
CHILD B	11	6	2	16	88	1	124
CHILD C		1		2	2		5
Totale	120	17	31	92	1049	3	1312

TABELLA 10

Distribuzione dei pazienti trattati con terapie di 24 settimane per classe CHILD e genotipo

Numero pazienti, cirrotici e con HCC, che completano la terapia per Genotipo e CHILD							
CHILD	Genotipo						Totale
	2	3	4	1a	1b	altri	
CHILD A	34	183	72	139	815	2	1245
CHILD B	7	36	6	19	160		228
CHILD C		2			4		6
Totale	41	221	78	158	979	2	1479

APPENDICE C

ADERENZA TRATTAMENTI AAD ALLE LINEE GUIDA AISF

Riportiamo di seguito le tabelle che mostrano il confronto tra i farmaci AAD somministrati dalla Rete HCV Sicilia e quanto descritto nei vari aggiornamenti delle linee guida AISF.

TABELLA 1

Aderenza prescrizione farmaci anti-Hcv alle linee guida AISF del 24/02/15.

PRINCIPALI CRITERI LINEE GUIDA AISF (24 febbraio -26 giugno 2015)										RACCOMANDAZIONE LINEE GUIDA AISF		
TERAPIA DEL PAZIENTE CON CIRROSI IN CLASSE DI CHILD-PUGH A o B e/o CON HCC CON RISPOSTA COMPLETA A TERAPIE RESETTIVE CHIRURGICHE O LOCO-REGIONALI, NON CANDIDABILI A TRAPIANTO EPATICO, NEI QUALI LA MALATTIA EPATICA SIA DETERMINANTE PER LA PROGNOSI										OTTIMALE	SUBOT.	SCONSIG.
GENOTIPO	CHILD	DIAGNOSI	DURATA	TRATT. PRECEDENTI	GRADO FIBROSI	TRAP.	CARATT	TRATTAMENTI				
1A-1B	A	CIRROSI/HCC	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+SMV±RBV	229			
1A-1B	A	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV		1		
1A-1B	B	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV	1			
1A-1B	B	CIRROSI/HCC	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+SMV±RBV		25		
2	A-B	CIRROSI/HCC	12/16	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+RBV	17			
3	A-B	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV	8			
4	A	CIRROSI/HCC	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+SMV±RBV	10			
4	A	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV		1		
4	B	CIRROSI/HCC	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+SMV+RBV				
4	B	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV				
TERAPIA DEL PAZIENTE CON RECIDIVA DI EPATITE DOPO TRAPIANTO DI FEGATO CON FIBROSI METAVIR≥2 (O S3 DI ISHAK) O CON VARIANTE FIBROSANTE COLESTATICA												
1A-1B	A	EPATITE CR	12	TUTTE	≥F2	ESEGUITO	TUTTE	SOF+SMV±RBV	21			
1A-1B	A	EPATITE CR	24	TUTTE	≥F2	ESEGUITO	TUTTE	SOF + RBV				
2	A	EPATITE CR	12	TUTTE	≥F2	ESEGUITO	TUTTE	SOF + RBV				
3	A	EPATITE CR	24	TUTTE	≥F2	ESEGUITO	TUTTE	SOF + RBV	1			
4	A	EPATITE CR	12	TUTTE	≥F2	ESEGUITO	TUTTE	SOF+SMV±RBV	1			
4	A	EPATITE CR	24	TUTTE	≥F2	ESEGUITO	TUTTE	SOF + RBV				
TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON GRAVI MANIFESTAZIONE EXTRA-EPATICE HCV CORRELATE (SINDROME CRIOGLOBULINEMICA CON DANNO D'ORGANO, SINDROMI LINFOPROLIFERATIVE A CELLUTE B)												
1A-1B	A-B	EPATITE CR/CIRR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+SMV±RBV	18			
1A-1B	A-B	EPATITE CR/CIRR	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV				
2	A-B	EPATITE CR/CIR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV				
3	A-B	EPATITE CR/CIR	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV				
4	A-B	EPATITE CR/CIR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+SMV±RBV	2			
4	A-B	EPATITE CR/CIR	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV				
"TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON FIBROSI METAVIR F3 (O CORRISPONDENTE ISHAK)"												
1A-1B	A	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND.	TUTTE	SOF+SMV±RBV	84			
1A-1B	A	EPATITE CR	24	TUTTE	F3	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV				
2	A	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV	6			
3	A	EPATITE CR	24	TUTTE	F3	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV	0			
4	A	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND.	TUTTE	SOF+SMV±RBV	5			
4	A	EPATITE CR	24	TUTTE	F3	NON IND.	TUTTE	SOF+RBV				
TERAPIA DEL PAZIENTE IN LISTA PER TRAPIANTO EPATICO CON CIRROSI MELD<25 E/O CON HCC ALL'INTERNO DEI CRITERI DI MILANO CON LA POSSIBILITA' DI ATTESA IN LISTA DI ALMENO 2 MESI												
1A-1B	A-B-C	CIR/HCC	12	TUTTE	TUTTE	IN LISTA	TUTTE	SOF+SMV±RBV	1			
2	A-B-C	CIR/HCC	12	TUTTE	TUTTE	IN LISTA	TUTTE	SOF + RBV				
3	A-B-C	CIR/HCC	24	TUTTE	TUTTE	IN LISTA	TUTTE	SOF + RBV	1			
4	A-B-C	CIR/HCC	12	TUTTE	TUTTE	IN LISTA	TUTTE	SOF+SMV+RBV				

TABELLA 2

Aderenza prescrizione farmaci anti-Hcv alla linea guida AISF del 26/06/15

PRINCIPALI CRITERI LINEE GUIDA AISF (27 giugno -22 settembre 2015)											
TERAPIA DEL PAZIENTE CON CIRROSI IN CLASSE DI CHILD-PUGH A o B e/o CON HCC CON RISPOSTA COMPLETA A TERAPIE RESETTIVE CHIRURGICHE O LOCO-REGIONALI, NON CANDIDABILI A TRAPIANTO EPATICO, NEI QUALI LA MALATTIA EPATICA SIA DETERMINANTE PER LA PROGNOSI											
GENOTIPO	CHILD	DIAGNOSI	DURATA	TRATT. PRECEDENTI	GRADO FIBROSI	TRAP.	CARATT	TRATTAMENTI	RACCOMANDAZIONE LINEE GUIDA AISF		
									OTTIMALE	SUBOT.	SCONSIG.
1A-1B	A	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	VIEK+DAS+RBV	77		
1A-1B	A	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+DCV±RBV	64		
1A-1B	A	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+LDV±RBV	176		
1A-1B	A	CIRROSI/HCC	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+SMV+RBV	13		
1A-1B	A	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+RBV			1
1A-1B	B	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+DCV±RBV	11		
1A-1B	B	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+LDV±RBV	31		
1A-1B	B	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	VIEK+DAS+RBV		8	
1A-1B	B	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+SMV+RBV			
1A-1B	B	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV			
2	A-B	CIRROSI/HCC	12-16	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV	13		
3	A-B	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+DCV±RBV	57		
3	A-B	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+LDV+RBV			
3	A-B	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV			
4	A	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	VIEK+RBV	7		
4	A	CIRROSI/HCC	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+DCV±RBV	6		
4	A	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+LDV±RBV	10		
4	A	CIRROSI/HCC	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+SMV+RBV			
4	A	CIRROSI/HCC	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV			
4	B	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+DCV±RBV	1		
4	B	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+LDV±RBV	3		
4	B	CIRROSI/HCC	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+SMV+RBV			
4	B	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	VIEK+RBV			
4	B	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV			
EPATITE RICORRENTE HCV-RNA POSITIVA DEL FEGATO TRAPIANTATO IN PAZIENTE STABILE CLINICAMENTE E CON LIVELLI OTTIMALI DI IMMUNOSOPPRESSIONE											
1A-1B	A-B-C	EPATITE CR/CIR	12-24	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+DCV±RBV	19		
1A-1B	A-B-C	EPATITE CR/CIR	12	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+LDV+RBV			
1A-1B	A-B-C	EPATITE CR/CIR	12	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+SMV±RBV			
1A-1B	A-B-C	EPATITE CR/CIR	24	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	VIEK+DAS+RBV			
1A-1B	A-B-C	EPATITE CR/CIR	24	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+RBV			
2	A-B-C	EPATITE CR/CIR	12-16	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+RBV			
3	A-B-C	EPATITE CR/CIR	12-24	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+DCV+RBV			
3	A-B-C	EPATITE CR/CIR	24	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+RBV			

									RACCOMANDAZIONE LINEE GUIDA AISF		
GENOTIPO	CHILD	DIAGNOSI	DURATA	TRATT. PRECEDENTI	GRADO FIBROSI	TRAP.	CARATT	TRATTAMENTI	OTTIMALE	SUBOT.	SCONSIG.
4	A-B-C	EPATITE CR/CIR	12	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+DCV+RBV			
4	A-B-C	EPATITE CR/CIR	12	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+LDV+RBV			
4	A-B-C	EPATITE CR/CIR	12	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+SMV±RBV			
4	A-B-C	EPATITE CR/CIR	24	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	VIEK+RBV			
4	A-B-C	EPATITE CR/CIR	24	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+RBV			
"TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON FIBROSI METAVIR F3 (O CORRISPONDENTE ISHAK)"											
1A-1B	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	VIEK+DAS±RBV	98		
1A-1B	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+DCV±RBV	17		
1A-1B	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+LDV±RBV	67		
1A-1B	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+SMV±RBV	13		
1A-1B	A-B	EPATITE CR	24	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+RBV			1
2	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+RBV	4		
3	A-B	EPATITE CR	24	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+DCV	22		
3	A-B	EPATITE CR	24	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+RBV			
3	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+LDV+RBV			
4	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	VIEK±RBV			
4	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+DCV±RBV	3		
4	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+LDV	2		
4	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+SMV±RBV			
4	A-B	EPATITE CR	24	T	F3	NON IND	TUTTE	SOF+RBV			
TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON GRAVI MANIFESTAZIONE EXTRA-EPATICE HCV CORRELATE (SINDROME CRIOGLOBULINEMICA CON DANNO D'ORGANO, SINDROMI LINFOPROLIFERATIVE A CELLUTE B)											
1A-1B	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	VIEK+DAS±RBV	5		
1A-1B	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+DCV±RBV			
1A-1B	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND	TUTTE	SOF+LDV±RBV	9		
1A-1B	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+SMV±RBV			
1A-1B	A-B	EPATITE CR	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV			
2	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND	TUTTE	SOF + RBV	1		
3	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+DCV			
3	A-B	EPATITE CR	24	TUTTE	TUTTE	NON IND	TUTTE	SOF + RBV	1		
3	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+LDV+RBV			
4	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND	TUTTE	VIEK+RBV	1		
4	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND	TUTTE	SOF+DCV±RBV			
4	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND	TUTTE	SOF+LDV			
4	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND	TUTTE	SOF+SMV±RBV			
4	A-B	EPATITE CR	24	TUTTE	TUTTE	NON IND	TUTTE	SOF + RBV			

TABELLA 3

Aderenza prescrizione farmaci anti-Hcv alla linea guida AISF del 22/09/15

PRINCIPALI CRITERI LINEE GUIDA AISF (23 settembre 2015 -15 dicembre 2015)										RACCOMANDAZIONE LINEE GUIDA AISF		
TERAPIA DEL PAZIENTE CON CIRROSI IN CLASSE DI CHILD-PUGH A o B e/o CON HCC CON RISPOSTA COMPLETA A TERAPIE RESETTIVE CHIRURGICHE O LOCO-REGIONALI, NON CANDIDABILI A TRAPIANTO EPATICO, NEI QUALI LA MALATTIA EPATICA SIA DETERMINANTE PER LA PROGNOSI										OTTIMALE	SUBOT.	SCONSIG.
GENOTIPO	CHILD	DIAGNOSI	DURATA	TRATT. PRECEDENTI	GRADO FIBROSI	TRAP	CARATT	TRATTAMENTI				
1A-1B	A	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	VIEK+DAS+RBV	115			
1A-1B	A	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+DCV±RBV	38			
1A-1B	A	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+LDV±RBV	256			
1A-1B	A	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+SMV±RBV	7			
1A-1B	A	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+RBV				
1A-1B	B	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+DCV±RBV	10			
1A-1B	B	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+LDV±RBV	53			
1A-1B	B	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	VIEK+DAS+RBV		3		
1A-1B	B	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+SMV+RBV				
1A-1B	B	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV				
2	A-B	CIRROSI/HCC	12-16	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV	26			
3	A-B	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+DCV±RBV	36			
3	A-B	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+LDV+RBV				
3	A-B	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV				
4	A	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	VIEK+RBV	4			
4	A	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+DCV±RBV	3			
4	A	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+LDV±RBV	11			
4	A	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+SMV±RBV				
4	A	CIRROSI/HCC	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV				
4	B	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+DCV±RBV				
4	B	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+LDV±RBV	1			
4	B	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+SMV±RBV				
4	B	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	VIEK+RBV				
4	B	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV				
EPATITE RICORRENTE HCV-RNA POSITIVA DEL FEGATO TRAPIANTATO IN PAZIENTE STABILE CLINICAMENTE E CON LIVELLI OTTIMALI DI IMMUNOSOPPRESSIONE												
1A-1B	A-B-C	EPATITE CR/CIR	12-24	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+DCV±RBV	3			
1A-1B	A-B-C	EPATITE CR/CIR	12	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+LDV+RBV				
1A-1B	A-B-C	EPATITE CR/CIR	12	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+SMV±RBV				
1A-1B	A-B-C	EPATITE CR/CIR	24	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	VIEK+DAS+RBV		1		
1A-1B	A-B-C	EPATITE CR/CIR	24	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+RBV				
2	A-B-C	EPATITE CR/CIR	12-16	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+RBV				
3	A-B-C	EPATITE CR/CIR	12-24	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+DCV+RBV	1			
3	A-B-C	EPATITE CR/CIR	24	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+RBV				

									RACCOMANDAZIONE LINEE GUIDA AISF		
GENOTIPO	CHILD	DIAGNOSI	DURATA	TRATT. PRECEDENTI	GRADO FIBROSI	TRAP	CARATT	TRATTAMENTI	OTTIMALE	SUBOT.	SCONSIG.
4	A-B-C	EPATITE CR/CIR	12	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+DCV+RBV			
4	A-B-C	EPATITE CR/CIR	12	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+LDV+RBV	1		
4	A-B-C	EPATITE CR/CIR	12-24	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+SMV±RBV			
4	A-B-C	EPATITE CR/CIR	24	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	VIEK+RBV			
4	A-B-C	EPATITE CR/CIR	24	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+RBV			
"TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON FIBROSI METAVIR F3 (O CORRISPONDENTE ISHAK)"											
1A-1B	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	VIEK+DAS±RBV	107		
1A-1B	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+DCV±RBV	12		
1A-1B	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+LDV±RBV	70		
1A-1B	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+SMV±RBV	7		
1A-1B	A-B	EPATITE CR	24	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+RBV			
2	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+RBV	3		
3	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+DCV	4		
3	A-B	EPATITE CR	24	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+RBV			
3	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+LDV+RBV			
4	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	VIEK±RBV			
4	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+DCV±RBV	1		
4	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+LDV	1		
4	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+SMV±RBV			
4	A-B	EPATITE CR	24	T	F3	NON IND	TUTTE	SOF+RBV			
TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON GRAVI MANIFESTAZIONE EXTRA-EPATICE HCV CORRELATE (SINDROME CRIOGLOBULINEMICA CON DANNO D'ORGANO, SINDROMI LINFOPROLIFERATIVE A CELLUTE B)											
1A-1B	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	VIEK+DAS±RBV			
1A-1B	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+DCV±RBV			
1A-1B	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND	TUTTE	SOF+LDV±RBV	3		
1A-1B	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+SMV±RBV	2		
1A-1B	A-B	EPATITE CR	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV			
2	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND	TUTTE	SOF + RBV	1		
3	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+DCV	1		
3	A-B	EPATITE CR	24	TUTTE	TUTTE	NON IND	TUTTE	SOF + RBV	1		
3	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+LDV+RBV			
4	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND	TUTTE	VIEK+RBV			
4	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND	TUTTE	SOF+DCV±RBV			
4	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND	TUTTE	SOF+LDV			
4	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND	TUTTE	SOF+SMV±RBV	1		
4	A-B	EPATITE CR	24	TUTTE	TUTTE	NON IND	TUTTE	SOF + RBV			

TABELLA 4

Aderenza prescrizione farmaci anti-Hcv alla linea guida AISF del 15/12/15

PRINCIPALI CRITERI LINEE GUIDA AISF (16 dicembre 2015 -20 maggio 2016)

TERAPIA DEL PAZIENTE CON CIRROSI IN CLASSE DI CHILD-PUGH A o B e/o CON HCC CON RISPOSTA COMPLETA A TERAPIE RESETTIVE CHIRURGICHE O LOCO-REGIONALI, NON CANDIDABILI A TRAPIANTO EPATICO, NEI QUALI LA MALATTIA EPATICA SIA DETERMINANTE PER LA PROGNOSI									RACCOMANDAZIONE LINEE GUIDA AISF		
GENOTIPO	CHILD	DIAGNOSI	DURATA	TRATT. PRECEDENTI	GRADO FIBROSI	TRAP	CARATT	TRATTAMENTI	OTTIMALE	SUBOT.	SCONSIG.
1A-1B	A	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	VIEK+DAS+RBV	110		
1A-1B	A	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+DCV±RBV	47		
1A-1B	A	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+LDV±RBV	399		
1A-1B	A	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+SMV±RBV	3		
1A-1B	A	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+RBV			
1A-1B	B	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+DCV±RBV	10		
1A-1B	B	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+LDV±RBV	66		
1A-1B	B	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	VIEK+DAS+RBV			2
1A-1B	B	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+SMV±RBV			1
1A-1B	B	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV			
2	A-B	CIRROSI/HCC	12-16	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV	20		
3	A-B	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+DCV±RBV	73		
3	A-B	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+LDV+RBV			
3	A-B	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV			
4	A	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	VIEK+RBV	4		
4	A	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+DCV±RBV	3		
4	A	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+LDV±RBV	29		
4	A	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+SMV±RBV			
4	A	CIRROSI/HCC	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV			
4	B	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+DCV±RBV			
4	B	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+LDV±RBV	2		
4	B	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	VIEK+RBV			
4	B	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+SMV±RBV			
4	B	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV			
EPATITE RICORRENTE HCV-RNA POSITIVA DEL FEGATO TRAPIANTATO IN PAZIENTE STABILE CLINICAMENTE E CON LIVELLI OTTIMALI DI IMMUNOSOPPRESSIONE											
1A-1B	A-B-C	EPATITE CR/CIR	12-24	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+DCV±RBV	6		
1A-1B	A-B-C	EPATITE CR/CIR	12	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+LDV+RBV	3		
1A-1B	A-B-C	EPATITE CR/CIR	12	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+SMV±RBV			
1A-1B	A-B-C	EPATITE CR/CIR	24	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	VIEK+DAS+RBV			
1A-1B	A-B-C	EPATITE CR/CIR	24	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+RBV			
2	A-B-C	EPATITE CR/CIR	12-16	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+RBV	2		
3	A-B-C	EPATITE CR/CIR	12-24	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+DCV+RBV			
3	A-B-C	EPATITE CR/CIR	24	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+RBV			

GENOTIPO	CHILD	DIAGNOSI	DURATA	TRATT. PRECEDENTI	GRADO FIBROSI	TRAP	CARATT	TRATTAMENTI	RACCOMANDAZIONE LINEE GUIDA AISF		
									OTTIMALE	SUBOT.	SCONSIG.
4	A-B-C	EPATITE CR/CIR	12	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+DCV+RBV	1		
4	A-B-C	EPATITE CR/CIR	12	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+LDV+RBV			
4	A-B-C	EPATITE CR/CIR	12-24	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+SMV±RBV			
4	A-B-C	EPATITE CR/CIR	24	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	VIEK+RBV			
4	A-B-C	EPATITE CR/CIR	24	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+RBV			
"TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON FIBROSI METAVIR F3 (O CORRISPONDENTE ISHAK)"											
1A-1B	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	VIEK+DAS±RBV	150		
1A-1B	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+DCV±RBV	9		
1A-1B	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+LDV±RBV	112		
1A-1B	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+SMV±RBV	6		
1A-1B	A-B	EPATITE CR	24	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+RBV			
2	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+RBV	16		
3	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+DCV	18		
3	A-B	EPATITE CR	24	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+RBV	4		
3	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+LDV+RBV		1	
4	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	VIEK+RBV	7		
4	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+DCV±RBV	6		
4	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+LDV	5		
4	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+SMV±RBV			
4	A-B	EPATITE CR	24	T	F3	NON IND	TUTTE	SOF+RBV			
TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON GRAVI MANIFESTAZIONE EXTRA-EPATICE HCV CORRELATE (SINDROME CRIOGLOBULINEMICA CON DANNO D'ORGANO, SINDROMI LINFOPROLIFERATIVE A CELLUTE B)											
1A-1B	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	VIEK+DAS±RBV	9		
1A-1B	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+DCV±RBV	2		
1A-1B	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND	TUTTE	SOF+LDV±RBV	8		
1A-1B	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+SMV±RBV	3		
1A-1B	A-B	EPATITE CR	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV			
2	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND	TUTTE	SOF + RBV			
3	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+DCV	4		
3	A-B	EPATITE CR	24	TUTTE	TUTTE	NON IND	TUTTE	SOF + RBV			
3	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+LDV+RBV			
4	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND	TUTTE	VIEK+RBV			
4	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND	TUTTE	SOF+DCV±RBV			
4	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND	TUTTE	SOF+LDV			
4	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND	TUTTE	SOF+SMV±RBV			
4	A-B	EPATITE CR	24	TUTTE	TUTTE	NON IND	TUTTE	SOF + RBV			

TABELLA 5

Aderenza prescrizione farmaci anti-Hcv alla linea guida AISF del 20/05/16

PRINCIPALI CRITERI LINEE GUIDA AISF (21 maggio 2016 - febbraio 2017)										RACCOMANDAZIONE LINEE GUIDA AISF		
TERAPIA DEL PAZIENTE CON CIRROSI IN CLASSE DI CHILD-PUGH A o B e/o CON HCC CON RISPOSTA COMPLETA A TERAPIE RESETTIVE CHIRURGICHE O LOCO-REGIONALI, NON CANDIDABILI A TRAPIANTO EPATICO, NEI QUALI LA MALATTIA EPATICA SIA DETERMINANTE PER LA PROGNOSI										OTTIMALE	SUBOT.	SCONSIG.
GENOTIPO	CHILD	DIAGNOSI	DURATA	TRATT. PRECED.	GRADO FIBROSI	TRAP.	CARATT	TRATTAMENTI				
1A-1B	A	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	VIEK+DAS±RBV	113			
1A-1B	A	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+DCV±RBV	54			
1A-1B	A	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+LDV±RBV	289			
1A-1B	A	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+SMV±RBV	1			
1A-1B	A	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+RBV				
1A-1B	B	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+DCV±RBV	11			
1A-1B	B	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+LDV±RBV	57			
1A-1B	B	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	VIEK+DAS±RBV				4
1A-1B	B	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+SMV±RBV				
1A-1B	B	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV				
2	A-B	CIRROSI/HCC	12-16	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV	7			
2	A-B	CIRROSI/HCC	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+DCV	72			
3	A-B	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+DCV±RBV	63			
3	A-B	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+LDV+RBV				
3	A-B	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV				
4	A	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	VIEK+RBV	3			
4	A	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+DCV±RBV	3			
4	A	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+LDV±RBV	18			
4	A	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+SMV±RBV	1			
4	A	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV				
4	B	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+DCV±RBV				
4	B	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+LDV±RBV	3			
4	B	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	VIEK+RBV				
4	B	CIRROSI/HCC	12-24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+SMV±RBV				1
4	B	CIRROSI/HCC	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV				
EPATITE RICORRENTE HCV-RNA POSITIVA DEL FEGATO TRAPIANTATO IN PAZIENTE STABILE CLINICAMENTE E CON LIVELLI OTTIMALI DI IMMUNOSOPPRESSIONE												
1A-1B	A-B-C	EPATITE CR/CIR	12-24	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+DCV±RBV	1			
1A-1B	A-B-C	EPATITE CR/CIR	12	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+LDV+RBV				
1A-1B	A-B-C	EPATITE CR/CIR	12-24	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+SMV±RBV				
1A-1B	A-B-C	EPATITE CR/CIR	24	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	VIEK+DAS+RBV				
1A-1B	A-B-C	EPATITE CR/CIR	24	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+RBV				
2	A-B-C	EPATITE CR/CIR	12-16	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+RBV				
2	A-B-C	EPATITE CR/CIR	12	T	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+DCV	1			
3	A-B-C	EPATITE CR/CIR	12-24	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+DCV±RBV	1			

GENOTIPO	CHILD	DIAGNOSI	DURATA	TRATT. PRECED.	GRADO FIBROSI	TRAP.	CARATT	TRATTAMENTI	RACCOMANDAZIONE LINEE GUIDA AISF		
									OTTIMALE	SUBOT.	SCONSIG.
3	A-B-C	EPATITE CR/CIR	24	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+RBV			
4	A-B-C	EPATITE CR/CIR	12	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+DCV+RBV			
4	A-B-C	EPATITE CR/CIR	12	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+LDV+RBV			
4	A-B-C	EPATITE CR/CIR	12-24	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+SMV±RBV			
4	A-B-C	EPATITE CR/CIR	24	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	VIEK+RBV			
4	A-B-C	EPATITE CR/CIR	24	TUTTE	TUTTE	ESEGUITO	TUTTE	SOF+RBV			
"TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON FIBROSI METAVIR F3 (O CORRISPONDENTE ISHAK)"											
1A-1B	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	VIEK+DAS±RBV	222		
1A-1B	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+DCV±RBV	22		
1A-1B	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+LDV±RBV	116		
1A-1B	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+SMV±RBV	1		
1A-1B	A-B	EPATITE CR	24	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+RBV			
2	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+RBV	12		
3	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+DCV	41		
3	A-B	EPATITE CR	24	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+RBV	1		
3	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+LDV+RBV			
4	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	VIEK+RBV	12		
4	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+DCV±RBV	3		
4	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+LDV	14		
4	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+SMV±RBV			
4	A-B	EPATITE CR	24	TUTTE	F3	NON IND	TUTTE	SOF+RBV			
TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON GRAVI MANIFESTAZIONE EXTRA-EPATICE HCV CORRELATE (SINDROME CRIOGLOBULINEMICA CON DANNO D'ORGANO, SINDROMI LINFOPROLIFERATIVE A CELLUTE B)											
1A-1B	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	VIEK+DAS±RBV	15		
1A-1B	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+DCV±RBV	1		
1A-1B	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND	TUTTE	SOF+LDV±RBV	12		
1A-1B	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+SMV±RBV	3		
1A-1B	A-B	EPATITE CR	24	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF + RBV			
2	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND	TUTTE	SOF + RBV	1		
2	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND	TUTTE	SOF+DCV	9		
3	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+DCV	2		
3	A-B	EPATITE CR	24	TUTTE	TUTTE	NON IND	TUTTE	SOF + RBV	1		
3	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND.	TUTTE	SOF+LDV+RBV			
4	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND	TUTTE	VIEK+RBV	1		
4	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND	TUTTE	SOF+DCV±RBV			
4	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND	TUTTE	SOF+LDV			
4	A-B	EPATITE CR	12	TUTTE	TUTTE	NON IND	TUTTE	SOF+SMV±RBV			
4	A-B	EPATITE CR	24	TUTTE	TUTTE	NON IND	TUTTE	SOF + RBV			



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.clinicoeconomics.eu | www.savestudi.it | www.savedigital.it