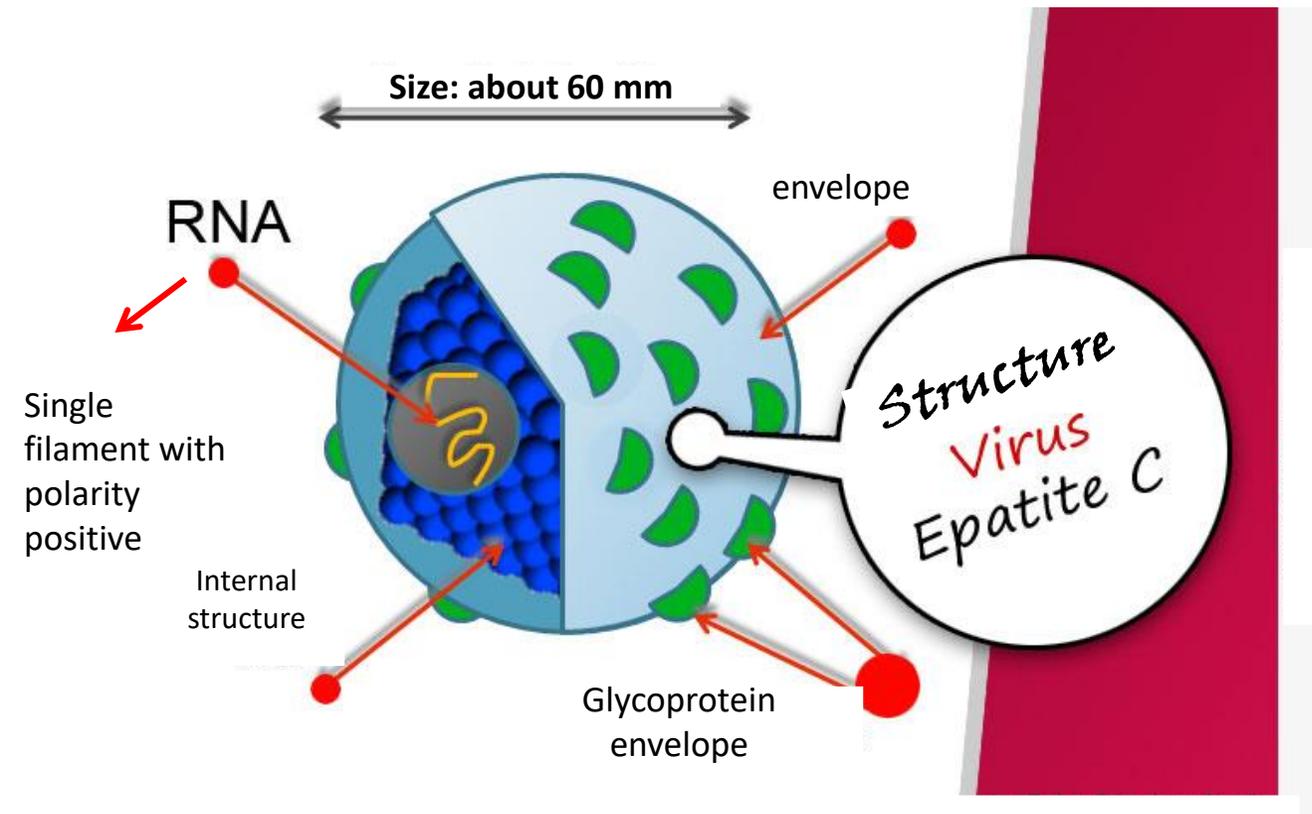
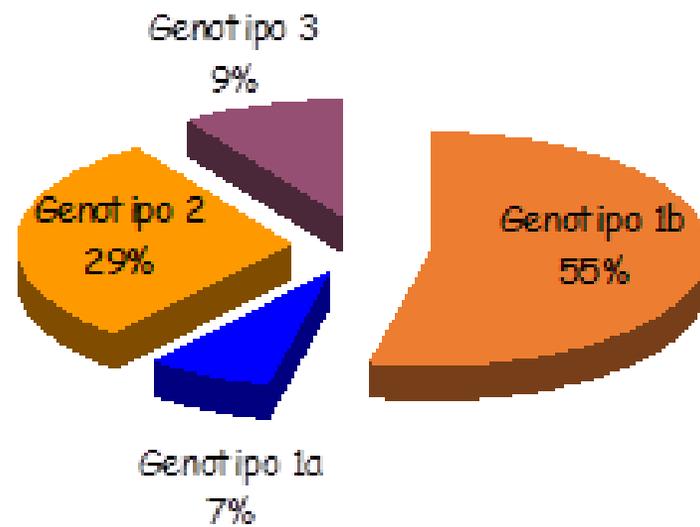


# Virus EPATITE C



# GENOTYPES

- genotype 1.
- genotype 2.
- genotype 3.
- genotype 4.
- genotype 5.
- genotype 6.



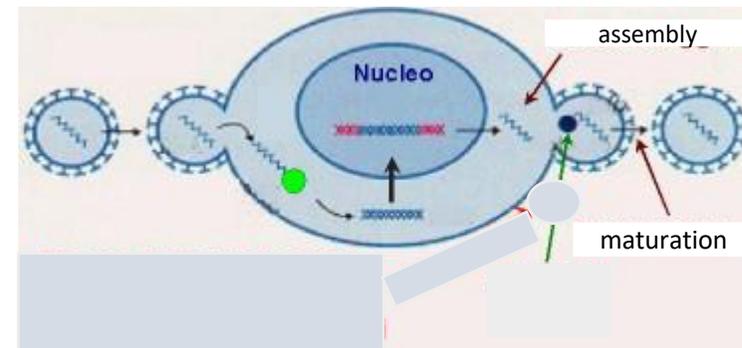
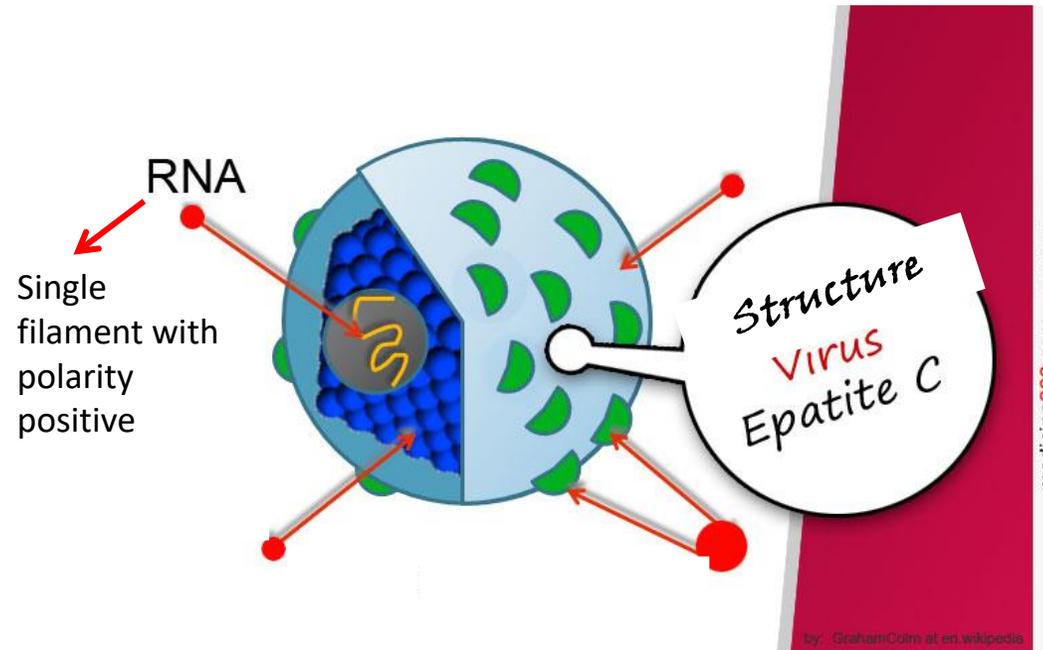
L'HCV è stato scoperto nel 1989: da allora sono state identificate 6 varianti virali (nominate da 1 a 6), che differiscono tra loro per il genotipo, ossia per il contenuto delle informazioni genetiche e oltre 90 sottotipi (nominati a, b, c, ecc.).

I 6 genotipi virali sono diversamente distribuiti nel mondo con una *prevalenza del tipo 1*. In particolare la variante 1a è diffusa soprattutto nel Nord America, il genotipo 1b in Europa, il tipo 2 in estremo Oriente (Giappone, Taiwan), il tipo 3 in Asia centrale (soprattutto in India), quello 4 in Medio Oriente e in Africa, il genotipo 5 in Africa meridionale e il 6 in Asia sudorientale.

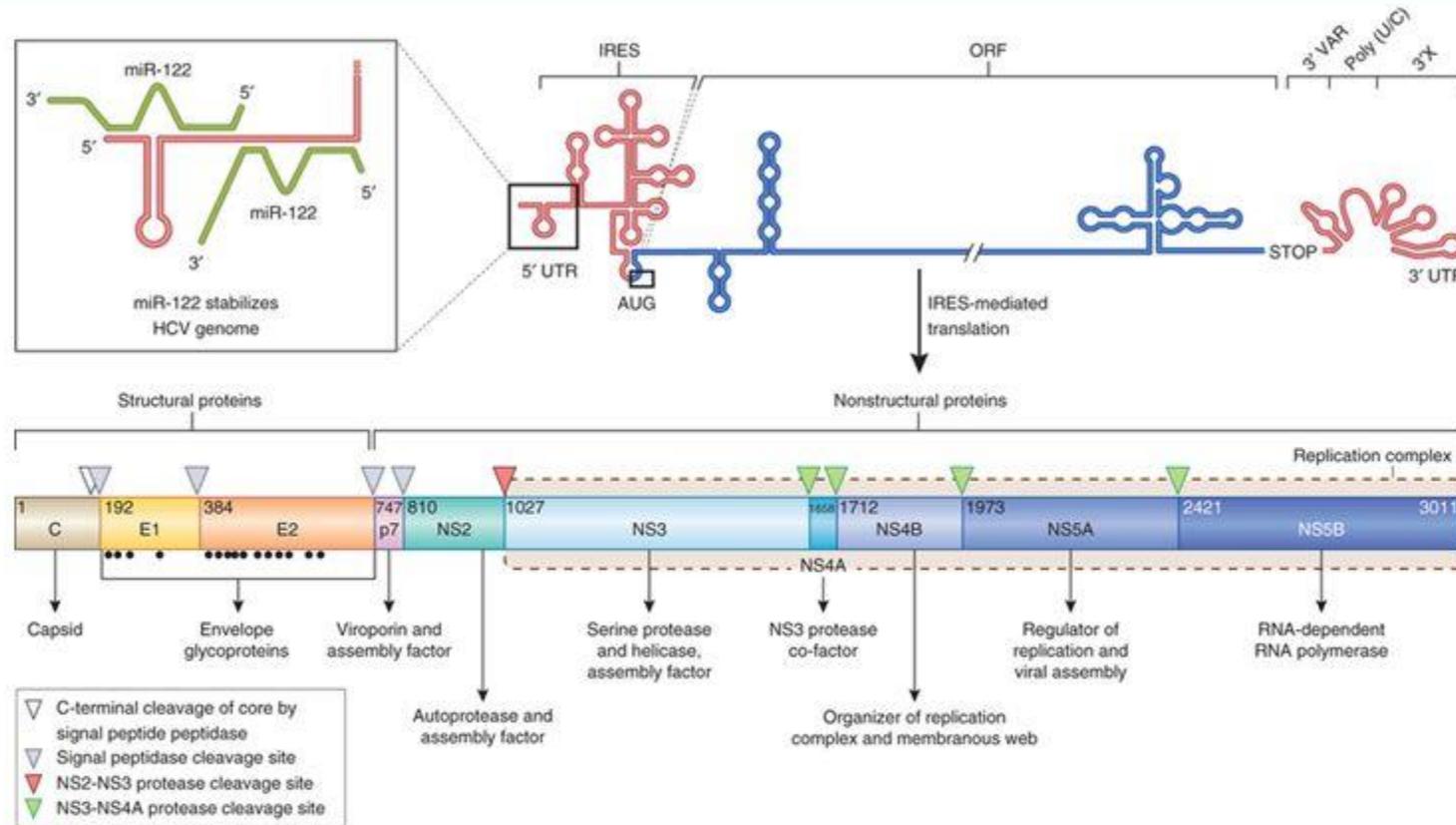
**In Italia il genotipo prevalente è l'1b** che infetta il 51% dei soggetti con HCV, mentre il restante è suddiviso tra genotipo 2 (28%), 3 (9%) e 4 (4%).

I diversi genotipi sono associati a una diversa responsività della malattia alla terapia a base di interferone, nonché a un suo differente decorso e al grado di severità (anche se questo aspetto non è ancora del tutto chiarito): il 2 e il 3 sono i genotipi più facili da trattare, mentre **l'1 e il 4 sono i più resistenti**; il genotipo 1b, in particolare, è legato a una forma di **infiammazione del fegato** più acuta dal decorso particolarmente aggressivo.

L'epatite C è causata dal Virus dell'Epatite C (HCV), trasmesso principalmente con il **sangue infetto**. Circa **130-170 milioni di persone al mondo sono infettate dall'HCV** che è inoltre responsabile globalmente del 27% delle cirrosi epatiche e del 25% degli epatocarcinomi. L'HCV è un virus ad **RNA (due copie) a filamento singolo con polarità positiva** che, agendo come mRNA, viene tradotto in un polipeptide di circa 3000 aminoacidi che viene poi scisso da **proteasi cellulari** e dalle **proteasi virali che sono proteine non strutturali NS2,3,4A (NS = non strutturali)**. Possiede un capside a simmetria icosaedrica e un pericapside di natura prevalentemente lipidica.



# HCV Genome

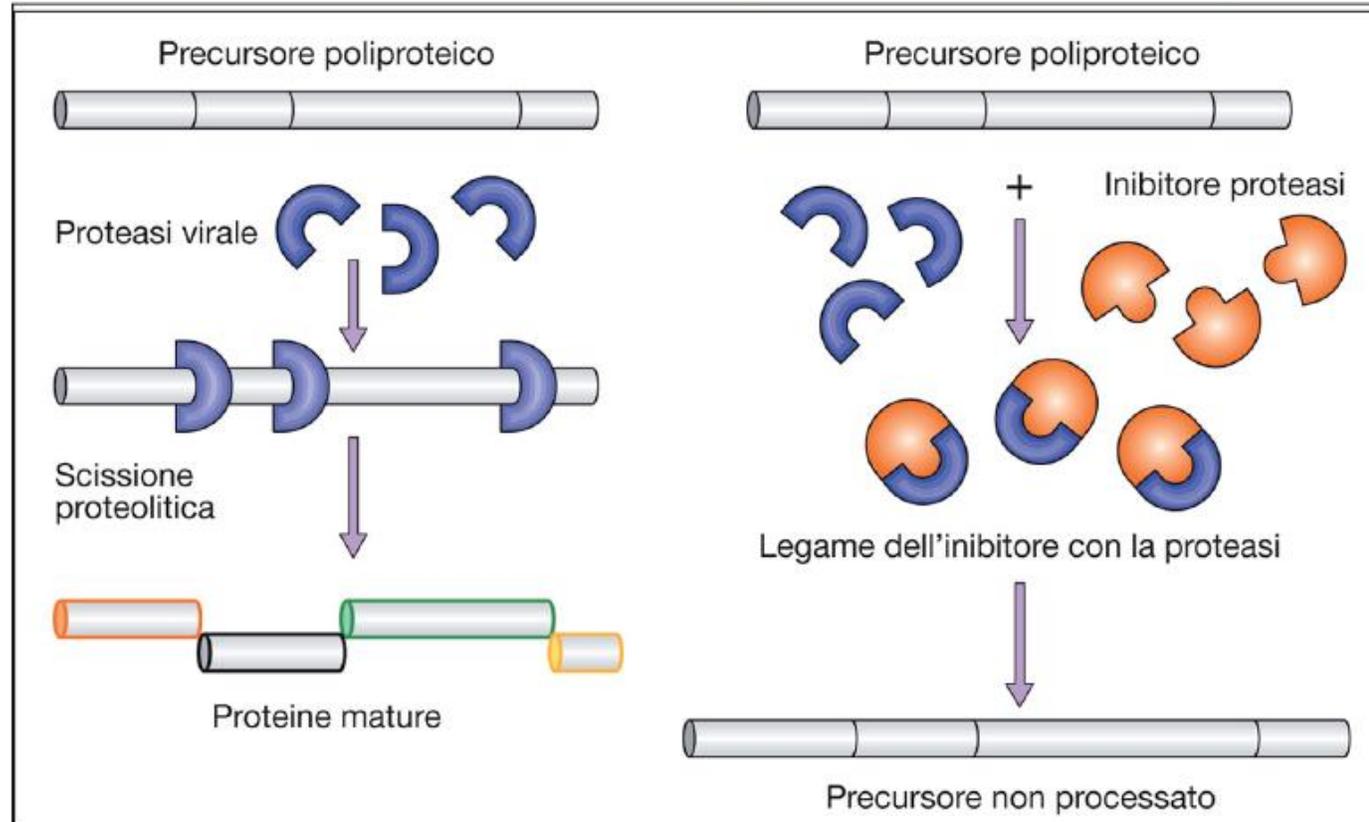


The HCV RNA genome (top) contains one long ORF (blue) flanked by 5' and 3' UTRs (red). The binding of two copies of miR-122 (green) to the 5' UTR is highlighted in the inset.

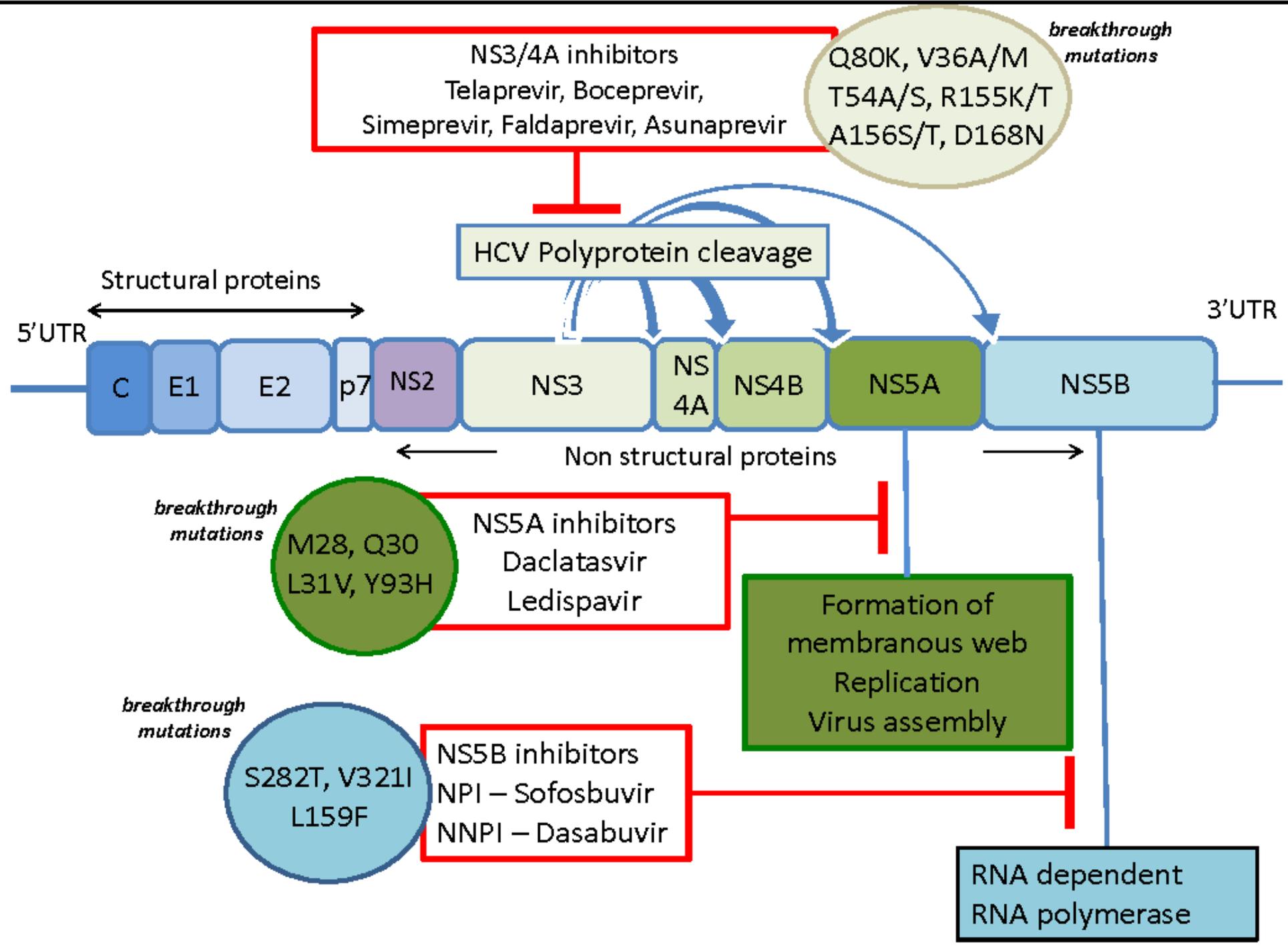
IRES-mediated translation of the ORF leads to a polyprotein (bottom) that is co- and post-translationally processed into **TEN VIRAL** proteins. The maturation process of the core protein involves a cellular signal peptide peptidase cleavage of a C-terminal signal peptide (white triangle) and cleavage from E1 by the cellular signal peptidase, which also cleaves E1, E2 and p7 from the polyprotein (gray triangles). In an autocleavage mechanism requiring two identical molecules to make up the composite active site, the NS2-NS3 protease cleaves itself (red triangle). The NS3 protease located in the first one-third of NS3, assisted by its membrane-bound cofactor, NS4A, cleaves the remaining proteins NS3, NS4A, NS4B, NS5A and NS5B (green triangles).

Glycosylation of the envelope proteins (black dots) and the functions of the individual HCV proteins are indicated.

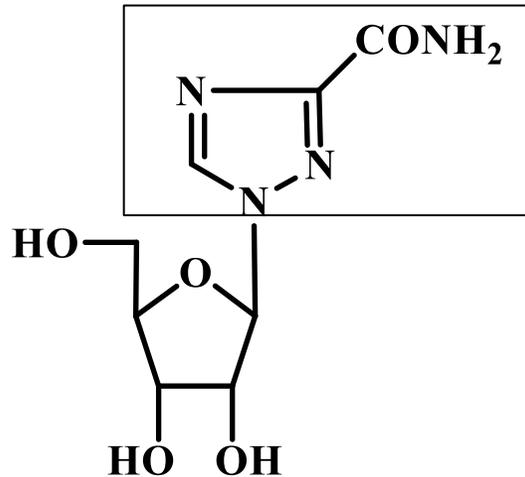
## Meccanismo d'azione degli inibitori delle proteasi



L' RNA (+) genomico (HCV RNA) si comporta come un mRNA policistronico, ossia che porta l'informazione per più geni, e viene direttamente tradotto in una poliproteina che viene processata da proteasi cellulari e virali, con conseguente produzione di proteine strutturali e non strutturali.



# RIBAVIRINA



Ribavirina

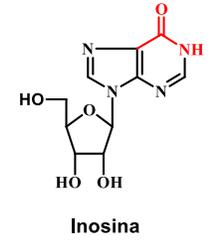
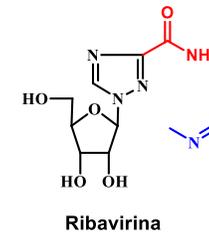
1-β-D-ribofuranosyl-3-carbossamido-1,2,4-triazole

Copegus, cpr riv.

Rebetol, cps, sol

Ribavirina, gener., cps

Virazole, aerosol



E' attiva in vitro nei confronti di numerosi virus sia a DNA che ad RNA. Come **monofosfato** agisce come inibitore della inosina monofosfato deidrogenasi ed interferisce con la **biosintesi dei nucleotidi purinici**, come **trifosfato** inibisce il **5'-incappucciamento** dell'RNA virale, alterando la biosintesi degli RNA messaggeri.

La biodisponibilità orale della ribavirina è 40-45%. Ha una prolungata emivita terminale (18-36 ore). L'eliminazione è per il 40% renale.

La ribavirina aerosol è indicata per il trattamento delle bronchioliti da RSV (virus sinciziale respiratorio) nei bambini.

Per **via orale** è utilizzata in associazione con IFN  $\alpha$ -2a e 2b e peginterferone  $\alpha$ -2a e 2b per **l'epatite cronica C.**

Effetti collaterali: irritazione congiuntivale, sibili, deterioramento della funzione polmonare (per aerosol); mielodepressione (via orale)

# DAAs

Sono farmaci antivirali ad azione diretta  
(Direct Antiviral Agents)

I DAAS possono offrire nuove opportunità per il trattamento del virus, riducendo la necessità di interferone e ribavirina e i loro potenziali effetti collaterali.

Successo terapeutico del 95-100%

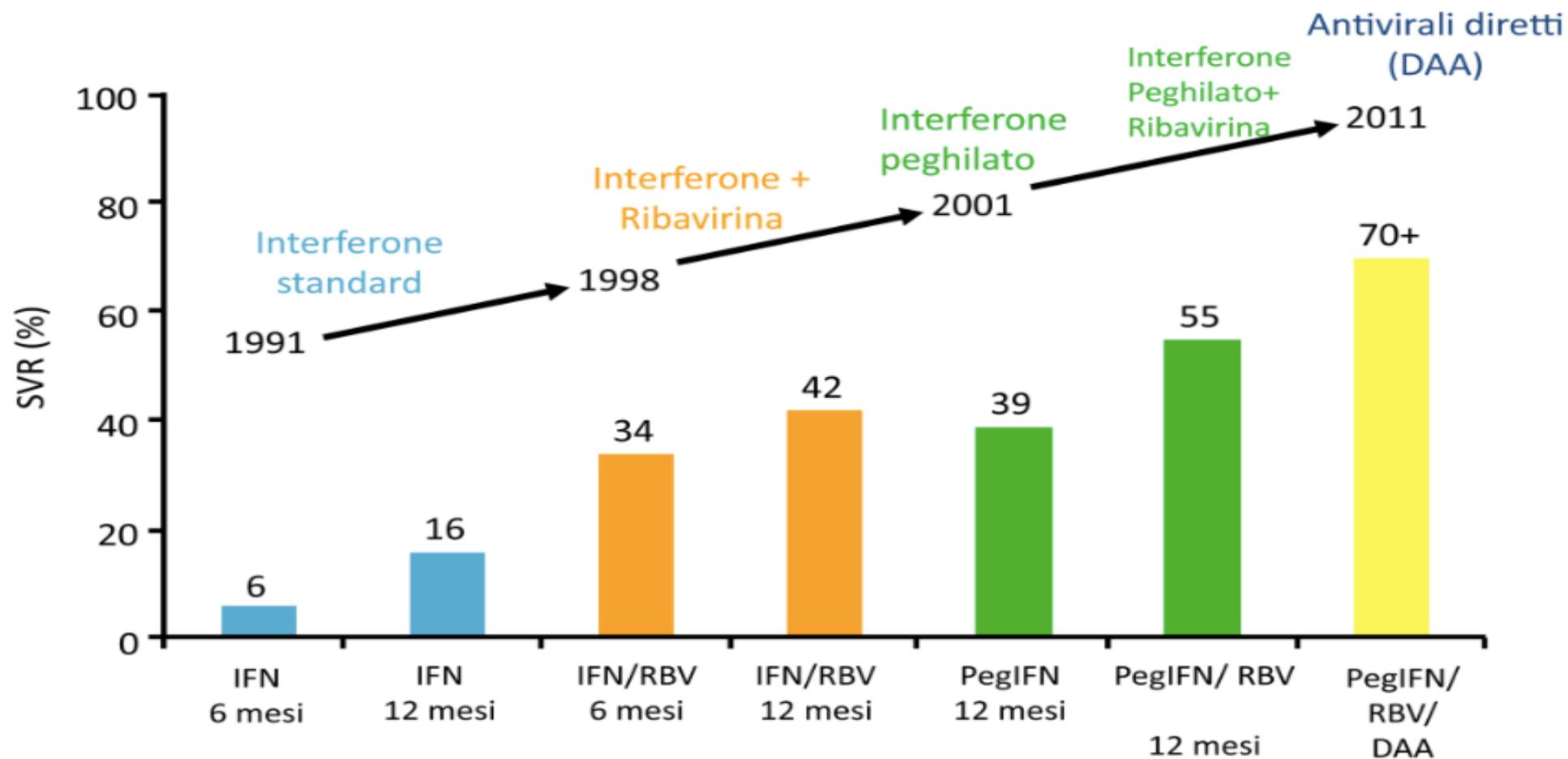
Effetti collaterali lievi o assenti

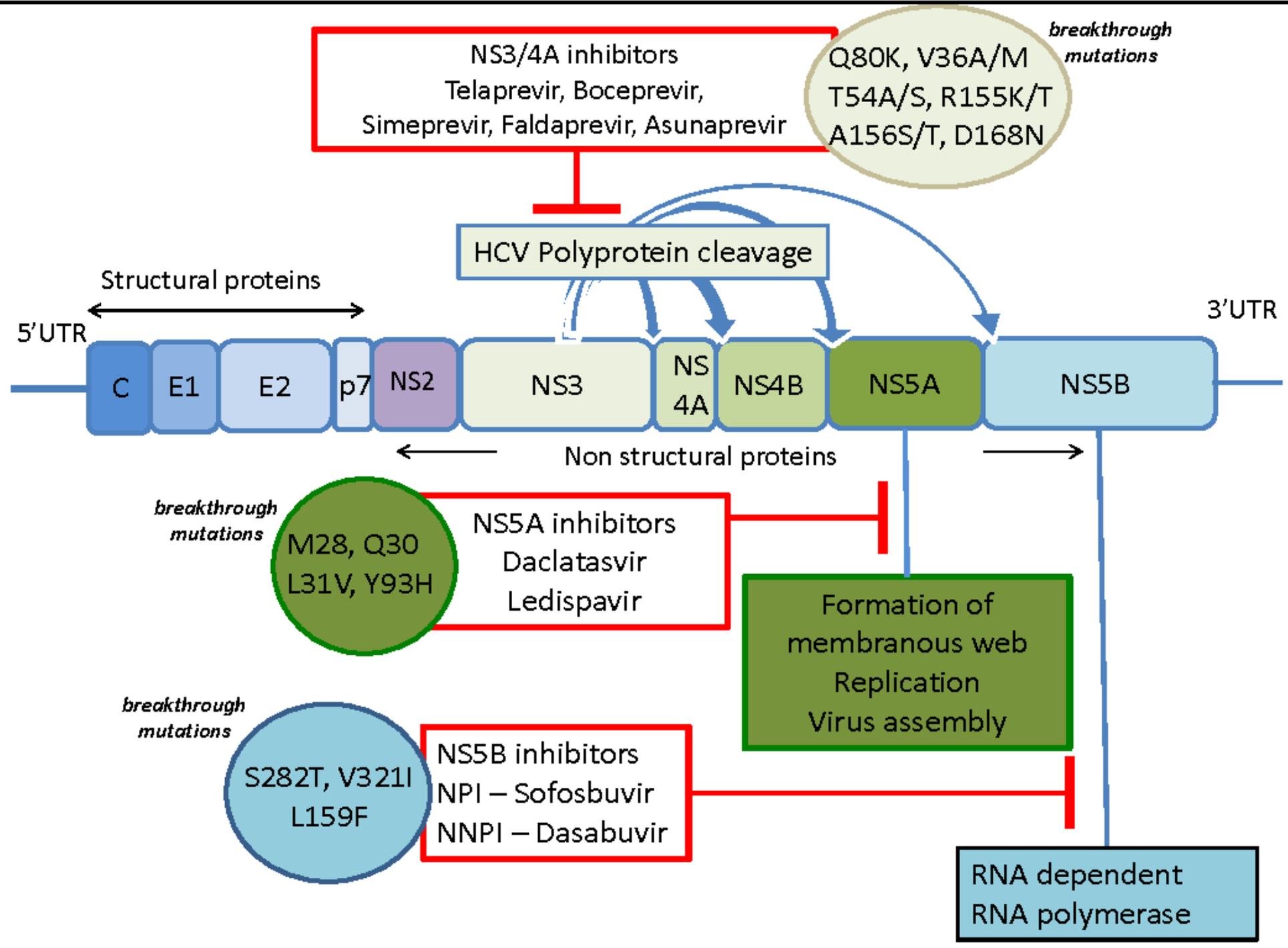
Durata del ciclo terapeutico ridotta

Terapie completamente orali

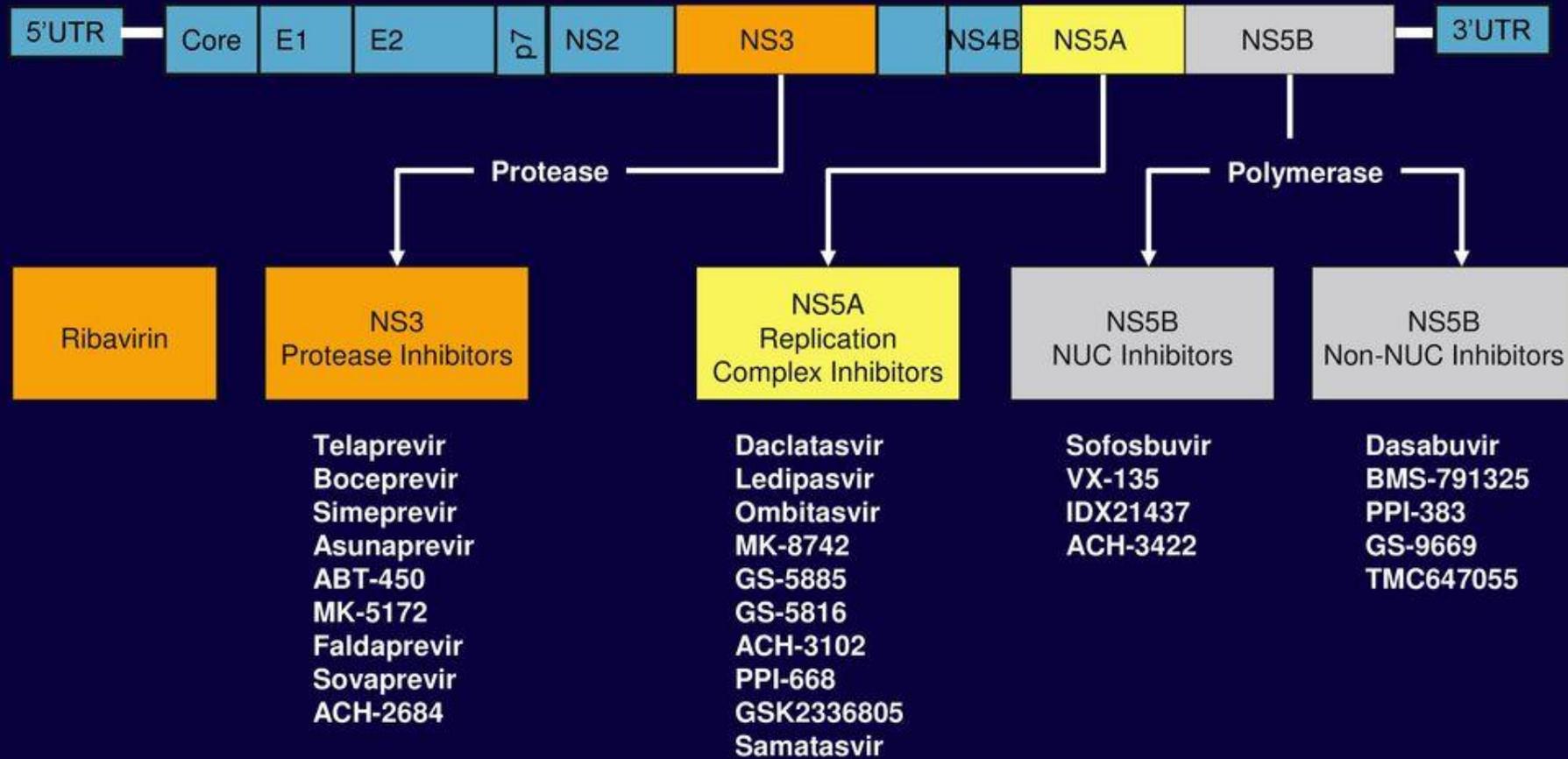
Trattamento di tutti i pazienti

# I progressi nella terapia dell'infezione da HCV

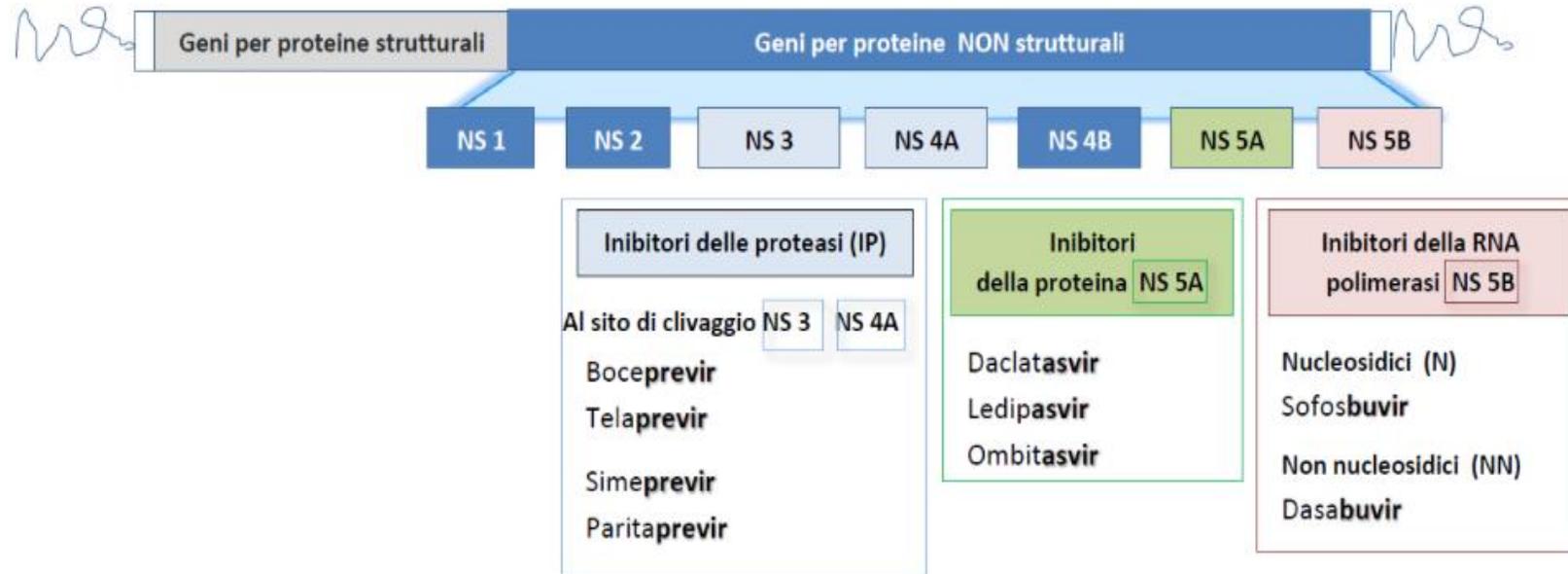




# Multiple Classes of Direct-Acting Antiviral Agents



\*Representative list; may not be fully inclusive.



#### **Inibitori NS3/4A (PI)**

- Alta potenza
- Efficacia verso più genotipi
- Barriera di resistenza da alta a intermedia

#### **Inibitori Nucleosidici NS5B (NI)**

- Potenza intermedia
- Efficacia verso tutti i genotipi
- Barriera di resistenza a alta

#### **Inibitori NS5A**

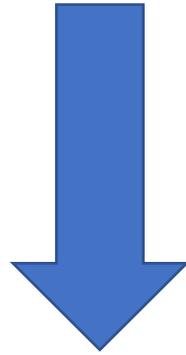
- Alta potenza
- Efficacia verso più genotipi
- Barriera di resistenza da intermedia a bassa

#### **Inibitori Non Nucleosidici NS5B (NNI)**

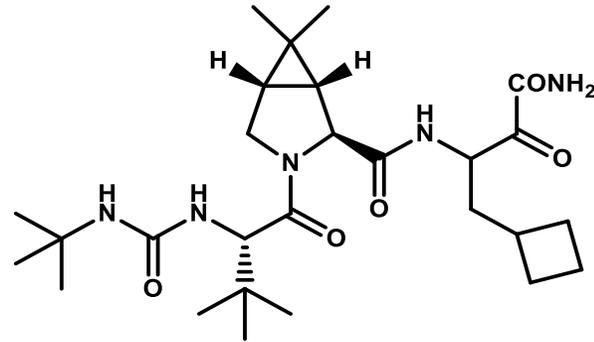
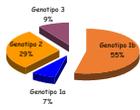
- Alta potenza
- Efficacia verso più genotipi
- Barriera di resistenza da alta a intermedia

- A) Entrata del virus nella cellula per via recettoriale
- B) Fusione e scapsidamento del genoma
- C) Traduzione in una singola poliproteina nel reticolo endoplasmatico
- D) Clivaggio della poliproteina da parte di proteasi del virus e dell'ospite in 10 proteine mature
- E) Formazione di un complesso di replicazione legato alla membrana nucleare
- F) Trascrizione tramite la NS5B polimerasi
- G) Assemblaggio delle componenti virali
- H) Maturazione e rilascio del virus all'esterno dell'epatocita.

**PRIMA GENERAZIONE: ASSOCIAZIONE CON E  
RIBAVIRINA**

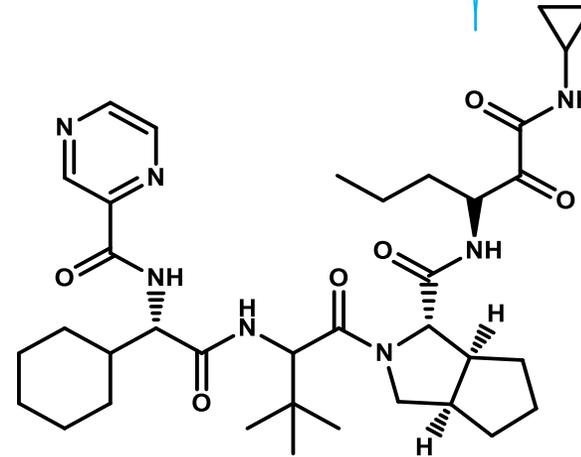


**TOSSICA E POCO EFFICACE**



**Boceprevir**  
Victrelis, cps

NS3 protease  
inhibitor



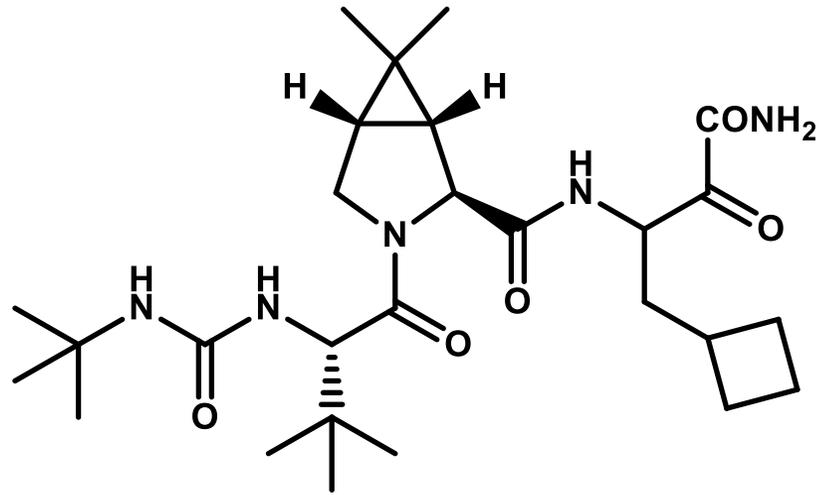
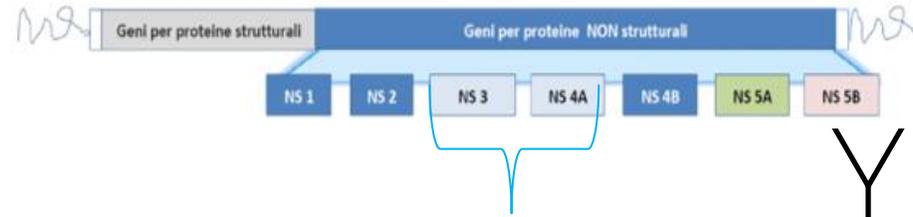
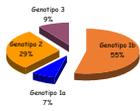
**Telaprevir**  
Incivo, cpr

NS3-4A protease  
inhibitor

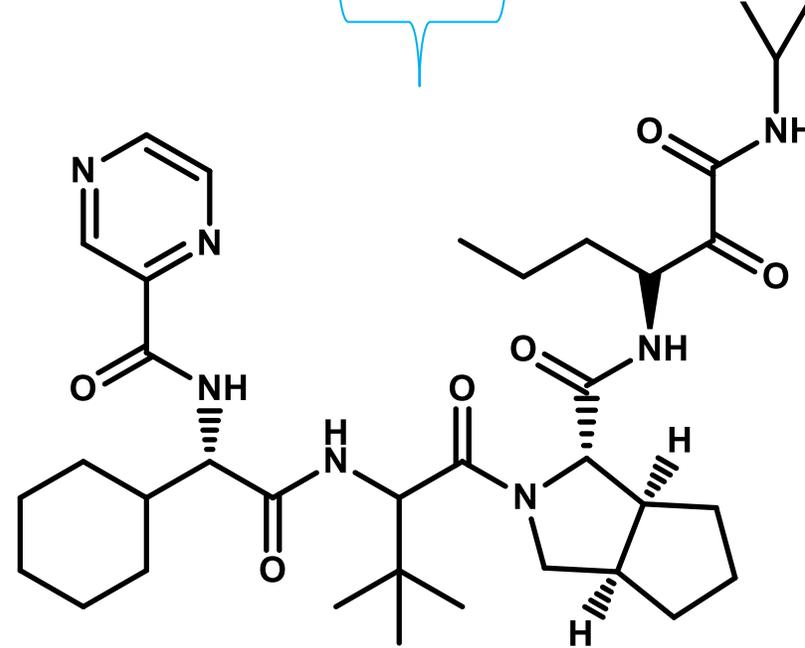
Boceprevir e Telaprevir che inibiscono le proteasi che operano il taglio tra le porzioni NS3 e NS4A della poliproteina virale.

Impediscono al virus dell'epatite C di replicarsi nelle cellule ospiti



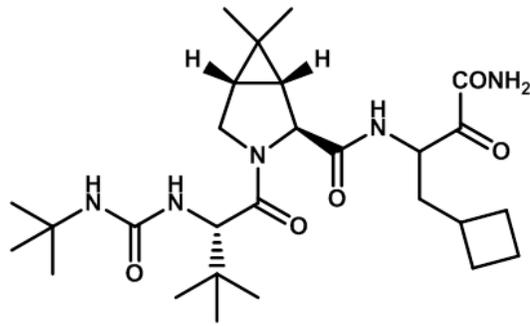


**Boceprevir**  
Victrelis, cps

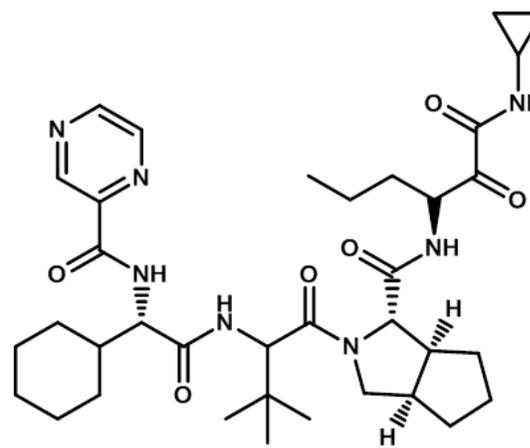


**Telaprevir**  
Incivo, cpr

**Boceprevir** e **Telaprevir**, approvati nel 2011 (in Italia disponibili nel 2013), sono indicati per il trattamento dell'epatite C, genotipo 1 in associazione con il peginterferone  $\alpha$ -2a e 2b e la ribavirina.



**Boceprevir**



**Telaprevir**

**Boceprevir** e **Telaprevir** agiscono come **inibitori delle serin-proteasi NS3/4A**. Il boceprevir è una miscela ~1:1 di due diastereoisomeri.

I due farmaci vanno somministrati insieme ai pasti **perché si è osservato un aumento della loro biodisponibilità**.

Le loro biodisponibilità assolute non sono state precisate.

Legame con le **proteine plasmatiche**: ~75% (boceprevir) e 59-76% (telaprevir).

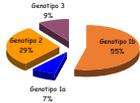
$t_{1/2}$ : ~3-4 ore (boceprevir) e ~9-11 ore (telaprevir).

**Metabolismo**: riduzione (boceprevir); riduzione, ossidazione, idrolisi (telaprevir)

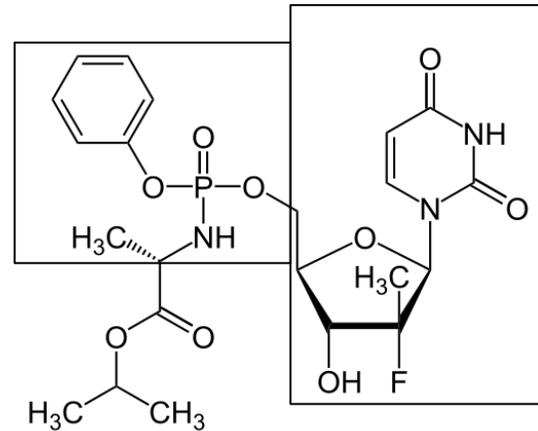
**Eliminazione**: prevalentemente fecale.

**Effetti indesiderati**: anemia, alterazioni del senso del gusto, affaticamento, nausea, prurito.

- A) Entrata del virus nella cellula per via recettoriale
- B) Fusione e scapsidamento del genoma
- C) Traduzione in una singola poliproteina nel reticolo endoplasmatico
- D) Clivaggio della poliproteina da parte di proteasi del virus e dell'ospite in 10 proteine mature
- E) Formazione di un complesso di replicazione legato alla membrana nucleare
- F) Trascrizione tramite la NS5B polimerasi**
- G) Assemblaggio delle componenti virali
- H) Maturazione e rilascio del virus all'esterno dell'epatocita.



# Sofosbuvir

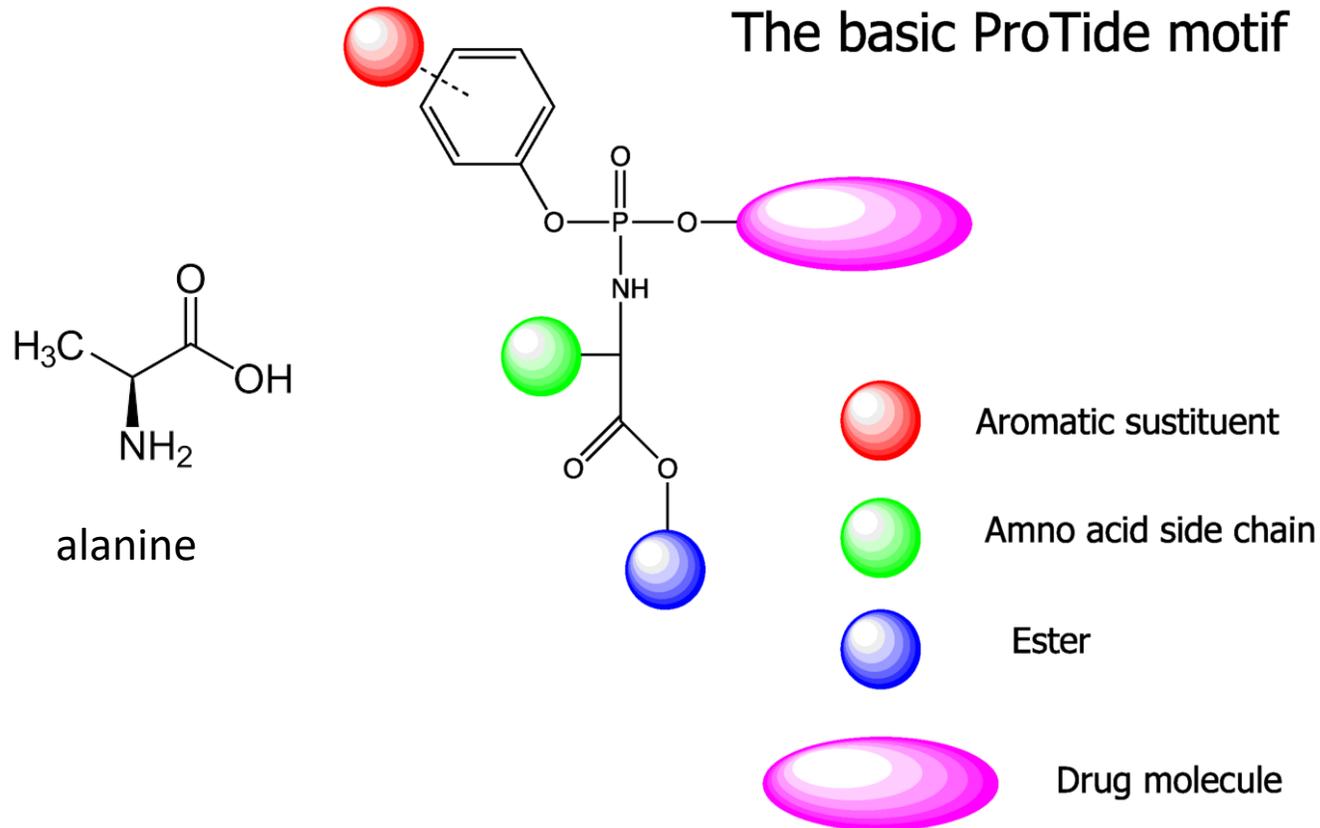


profarmaco

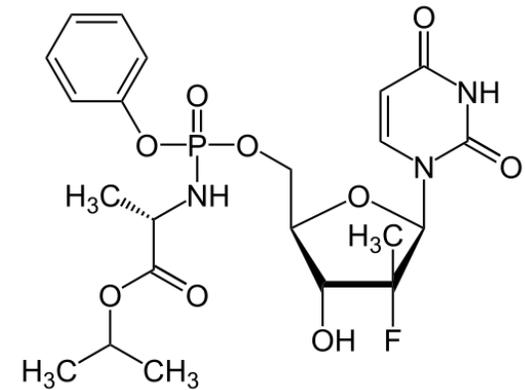
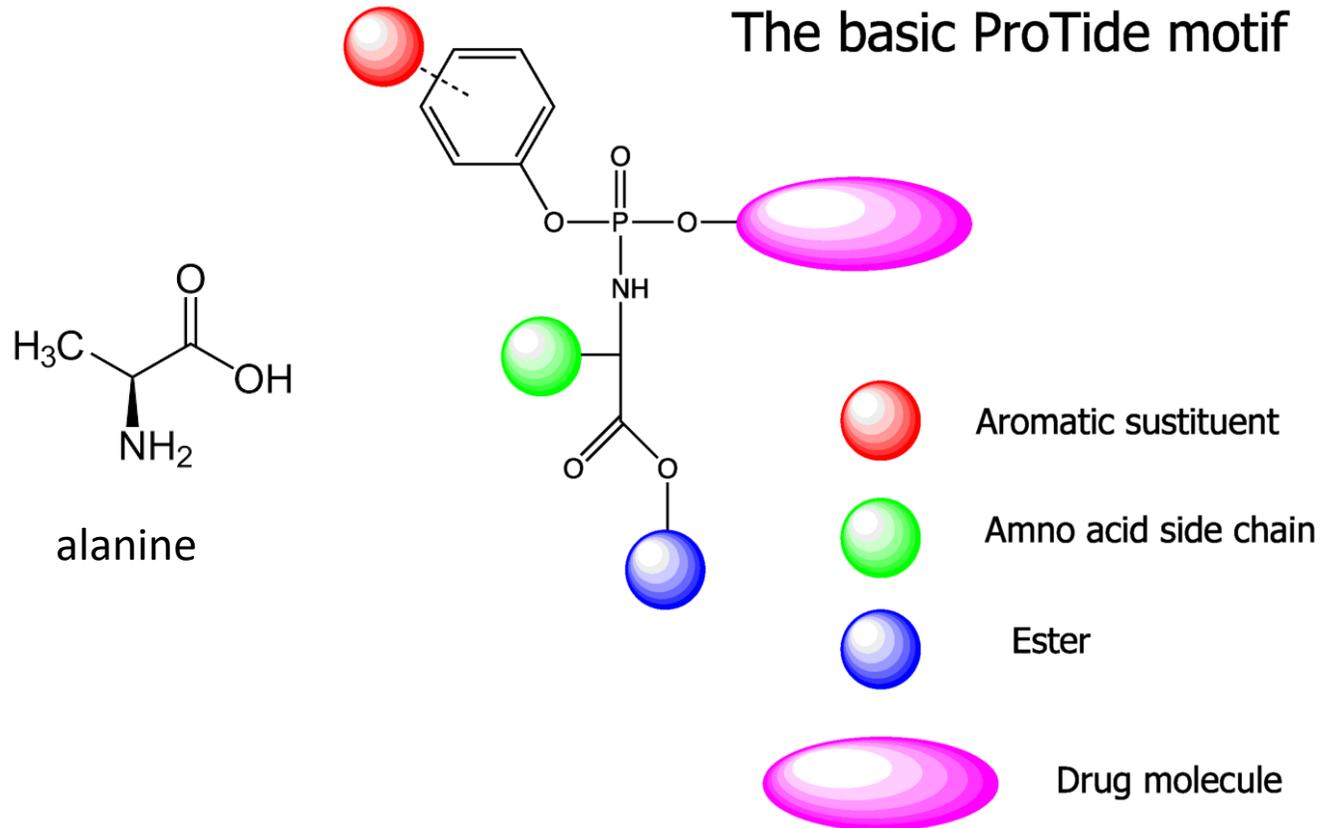
Isopropyl (2S) -2 - [[[ (2R, 3R, 4R, 5R) -5- (2,4-dioxypyrimidin-1-yl) -4-fluoro-3-hydroxy-4-methyl-tetrahydrofuran-2- the] methoxy-phenoxy-phosphoryl] amino] propanoate

Sofosbuvir agisce su una proteina chiamata NS5B, RNA polimerasi RNA-dipendente coinvolta nella replicazione, assemblamento e secrezione virale

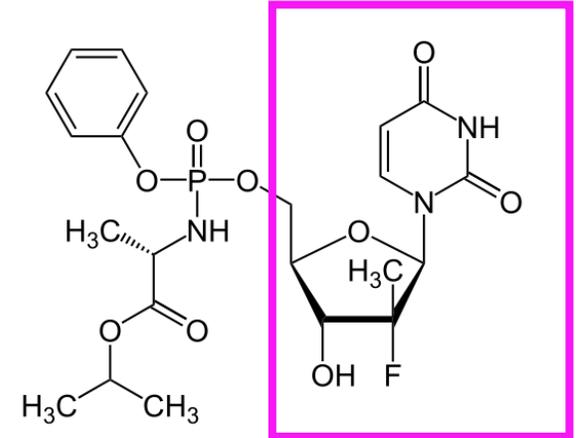
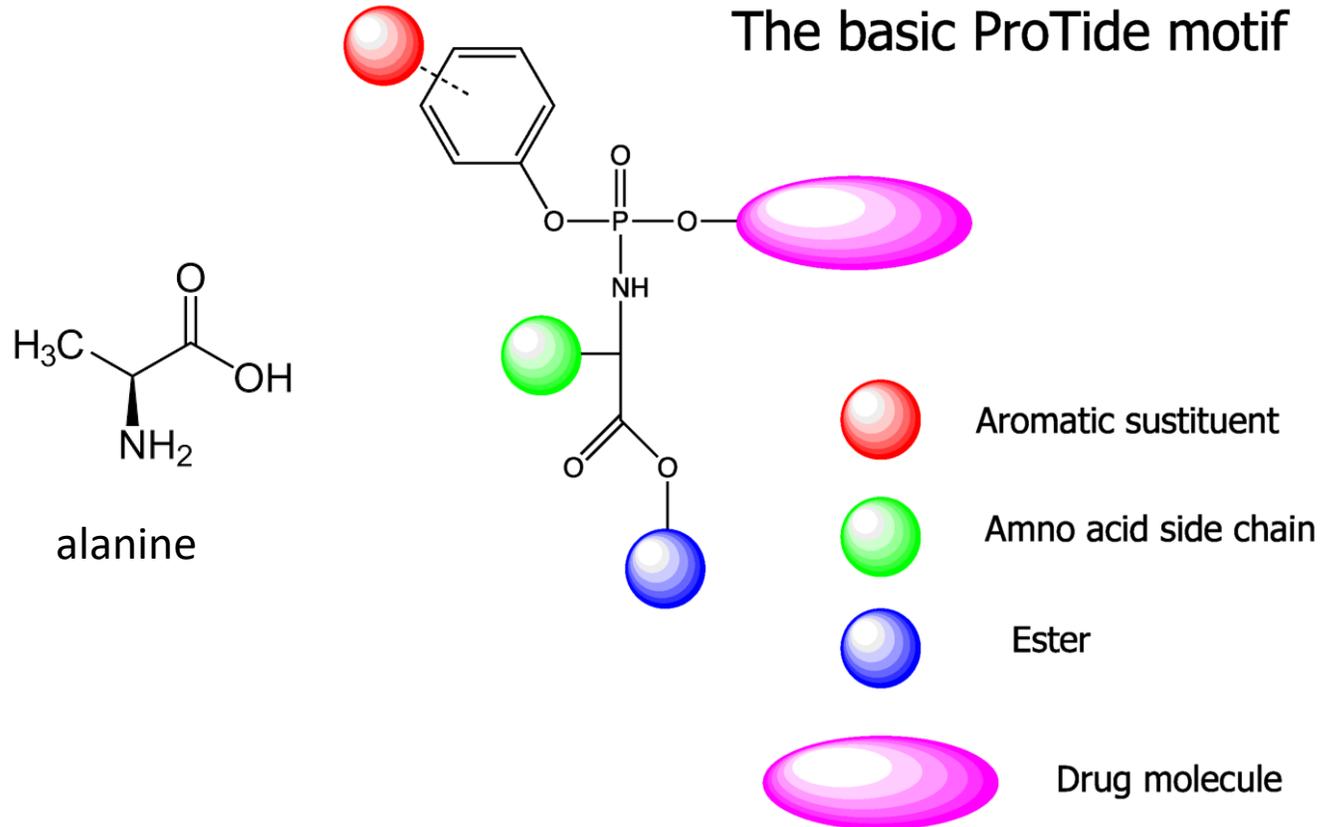
E' un approccio **ProTide** (pronucleotide) ed è una strategia elaborate per rilasciare il nucleoside monofosfato all'interno della cellula eludendo la prima fosforilazione che avviene a carico della cellula che è particolarmente lenta e per migliorare la penetrazione nella cellula dei nucleotide



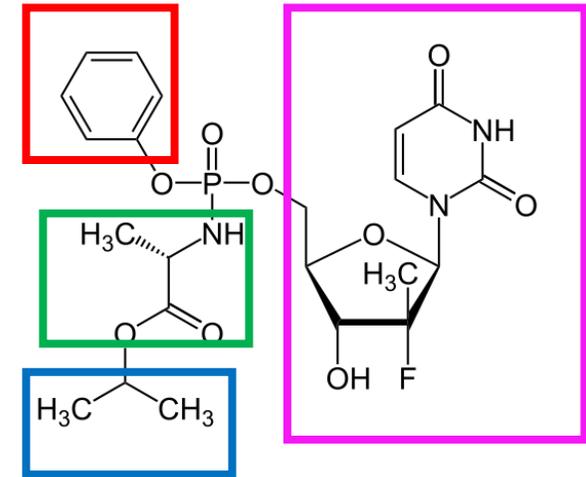
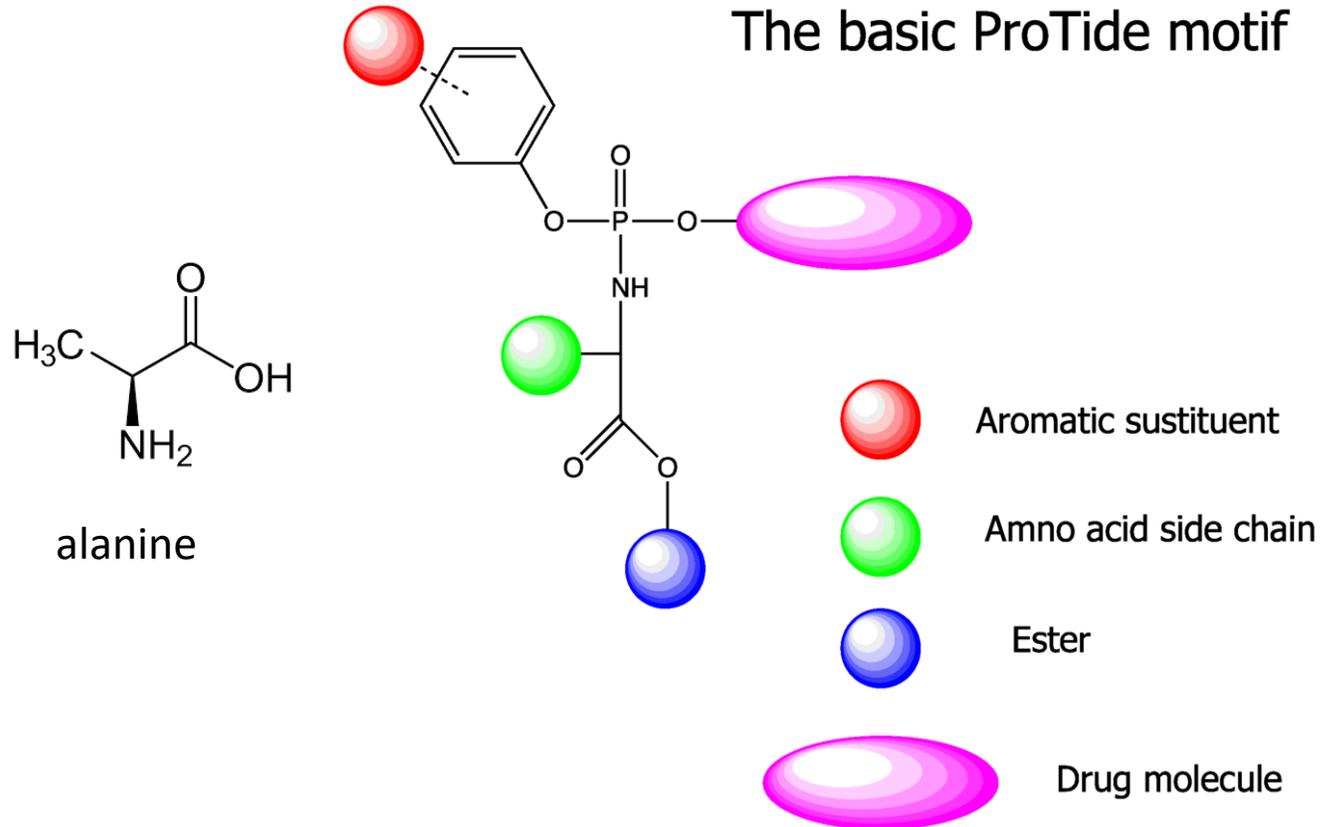
E' un approccio **ProTide** (pronucleotide) ed è una strategia elaborata per rilasciare il nucleoside monofosfato all'interno della cellula eludendo la prima fosforilazione che avviene a carico della cellula che è particolarmente lenta e per migliorare la penetrazione nella cellula dei nucleotide

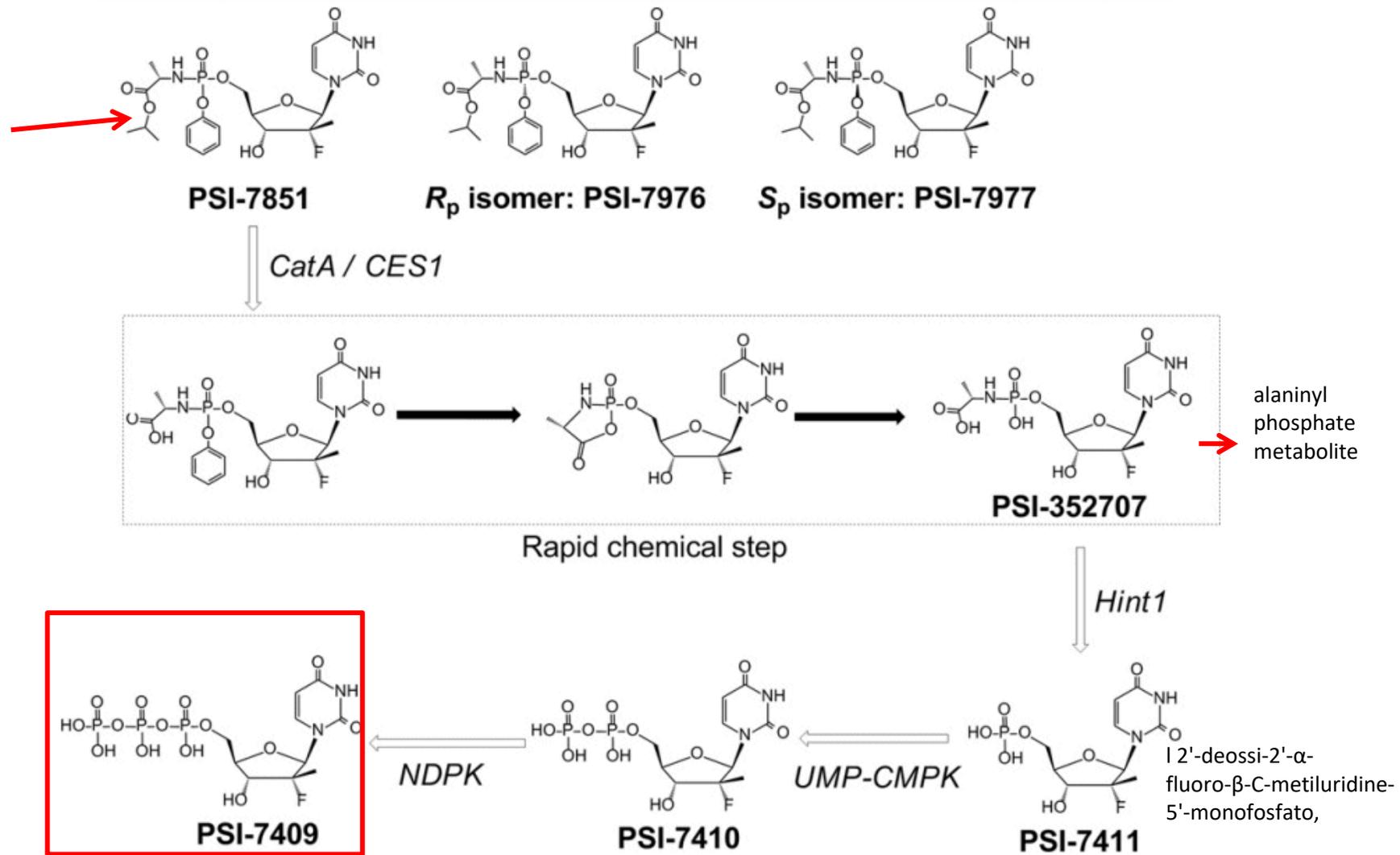


E' un approccio **ProTide** (pronucleotide) ed è una strategia elaborata per rilasciare il nucleoside monofosfato all'interno della cellula eludendo la prima fosforilazione che avviene a carico della cellula che è particolarmente lenta e per migliorare la penetrazione nella cellula dei nucleotide



E' un approccio **ProTide** (pronucleotide) ed è una strategia elaborata per rilasciare il nucleoside monofosfato all'interno della cellula eludendo la prima fosforilazione che avviene a carico della cellula che è particolarmente lenta e per migliorare la penetrazione nella cellula dei nucleotide





**FIGURE 7. Proposed metabolic pathway for PSI-7851 and its diastereoisomers.**

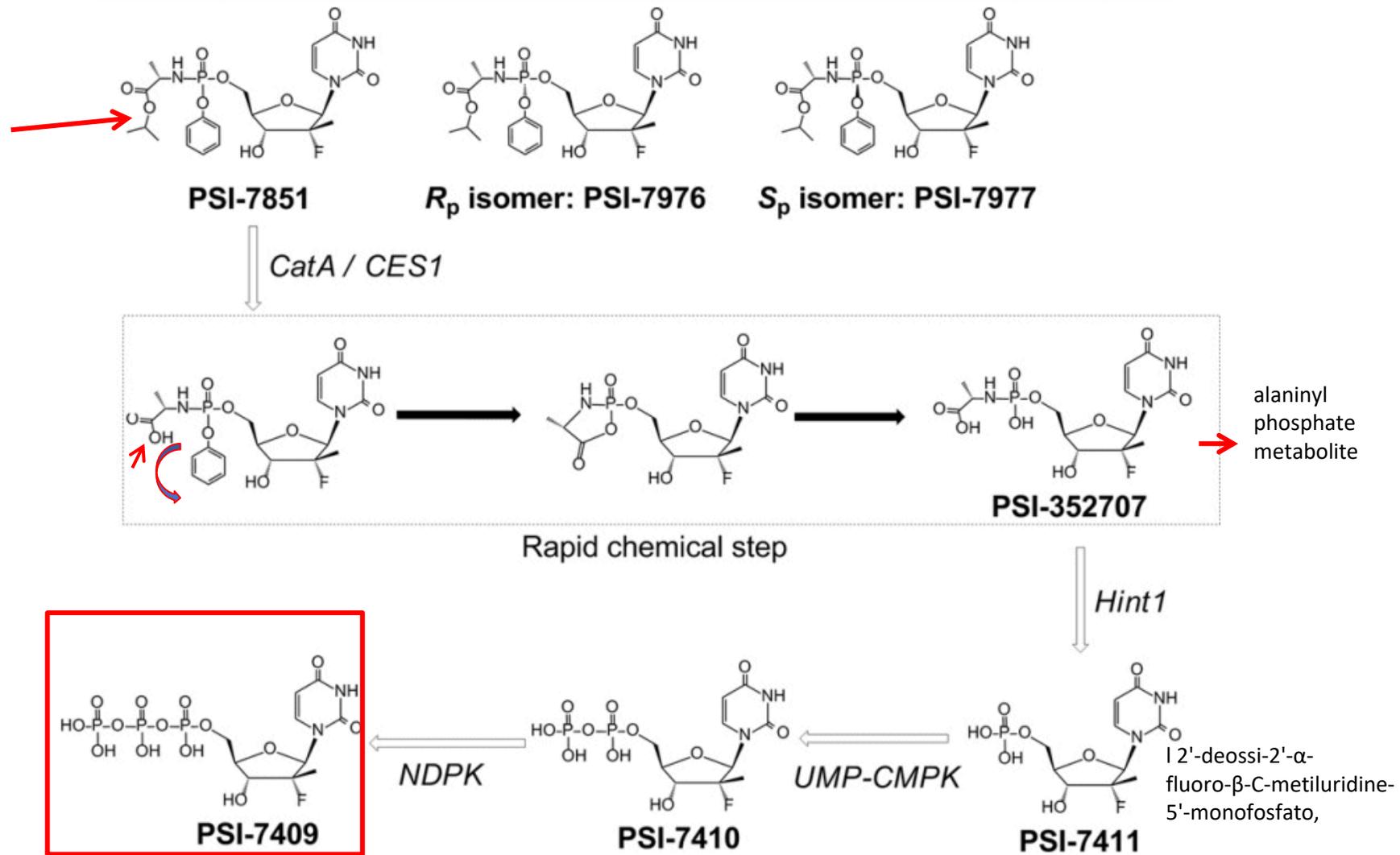


FIGURE 7. Proposed metabolic pathway for PSI-7851 and its diastereoisomers.

## **Sovaldi storia della sua approvazione**

**FDA Approvazione:** Si (Dicembre 6, 2013)

**Nome del Brand:** Sovaldi

**Nome generico:** sofosbuvir

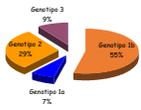
**Formulazione:** Compresse e Confetti per via orale

**Company:** Gilead Sciences, Inc.

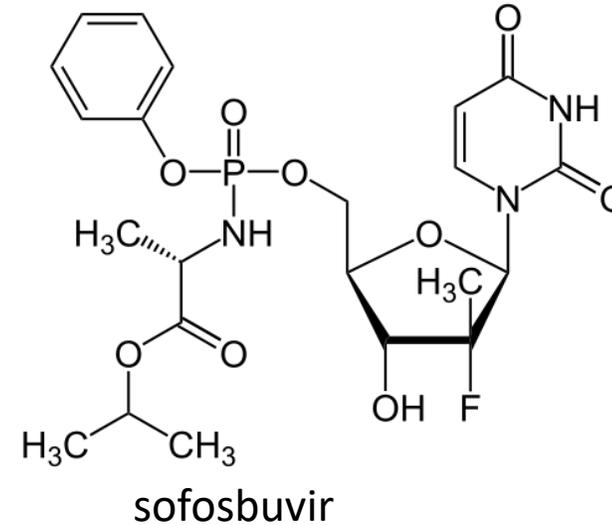
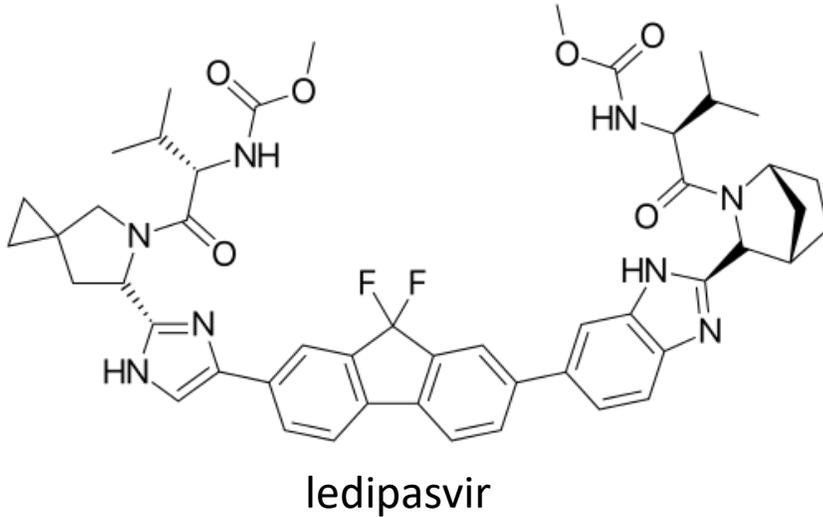
**Trattamento per:** Hepatitis C

Sovaldi è indicato per il trattamento di:

- Pazienti adulti con infezione cronica causata da genotipo 1, 2, 3 o 4 senza cirrosi
- **Pazienti pediatrici da 3 anni in su con infezioni croniche da genotipo 2 o 3 senza cirrosi in combinazione con ribavirina**



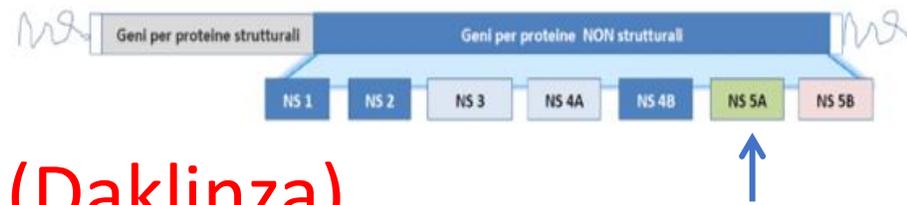
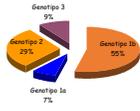
## Harvoni: ledipasvir + sofosbuvir



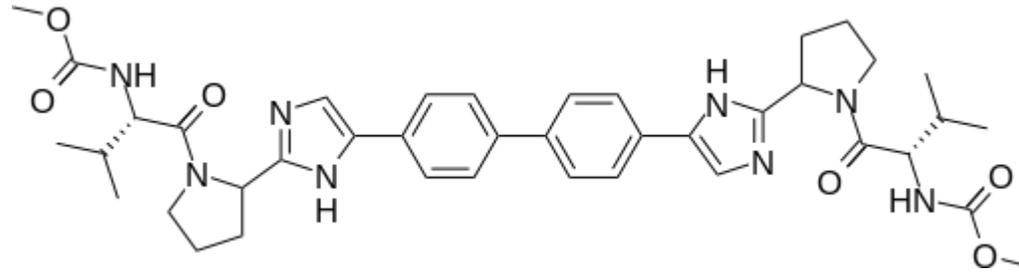
**Ledipasvir** inibisce un'importante fosfoproteina virale, **NS5A**, coinvolta nella replicazione virale

**Sofosbuvir** agisce su una proteina chiamata **NS5B**, RNA polimerasi RNA-dipendente coinvolta nella replicazione, assemblamento e secrezione virale

**Harvoni**, bloccando queste proteine interrompe la moltiplicazione del virus dell'epatite C e l'infezione di nuove cellule.

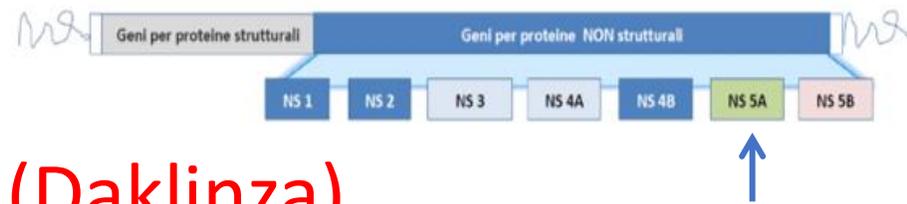
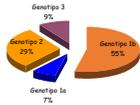


## DAKLATASVIR (Daklinza)

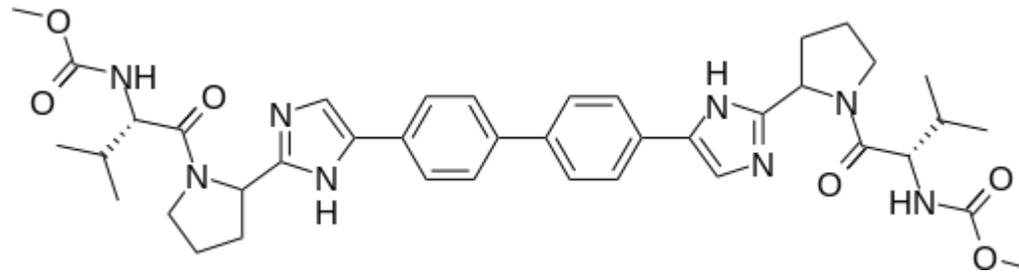


**Daclatasvir** deve essere impiegato in associazione ad altri medicinali per la cura dell'epatite C cronica, tra cui *sofosbuvir*, *peginterferone alfa* e *ribavirina*.

Daclatasvir, blocca l'azione della proteina **NS5A**, che è essenziale per la moltiplicazione del virus. Bloccando questa proteina, il medicinale impedisce al virus dell'epatite C di moltiplicarsi. Daclatasvir ha dimostrato di essere efficace contro i **genotipi da 1 a 4**.



## DAKLATASVIR (Daklinza)

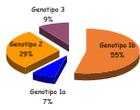


**Daclatasvir** deve essere impiegato in associazione ad altri medicinali per la cura dell'epatite C cronica, tra cui *sofosbuvir*, *peginterferone alfa* e *ribavirina*.

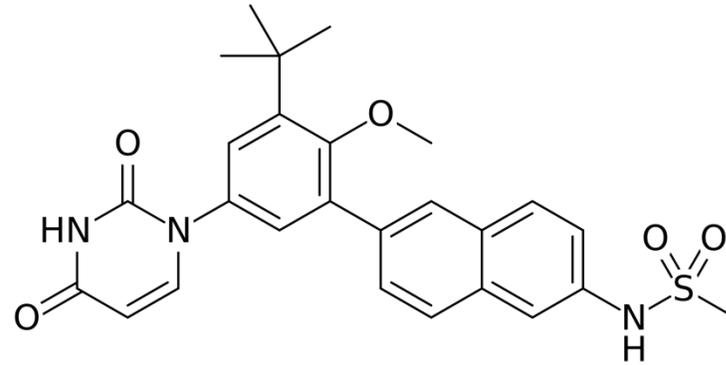
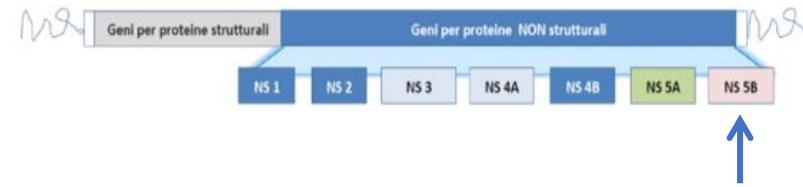
Daclatasvir, blocca l'azione della proteina **NS5A**, che è essenziale per la moltiplicazione del virus. Bloccando questa proteina, il medicinale impedisce al virus dell'epatite C di moltiplicarsi. Daclatasvir ha dimostrato di essere efficace contro i **genotipi da**

**1 a 4.**

### Ritirato dal mercato

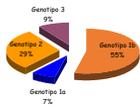


# EXVIERA

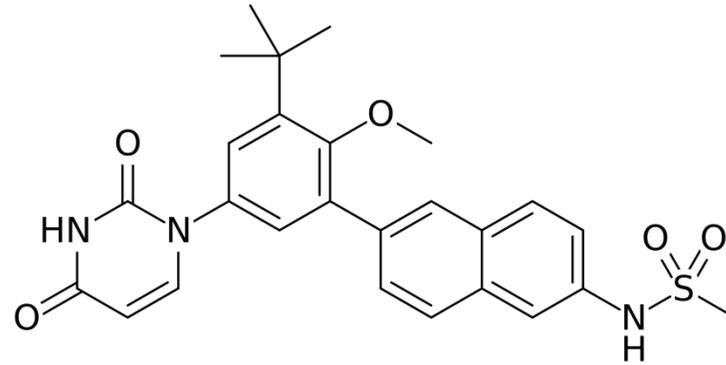
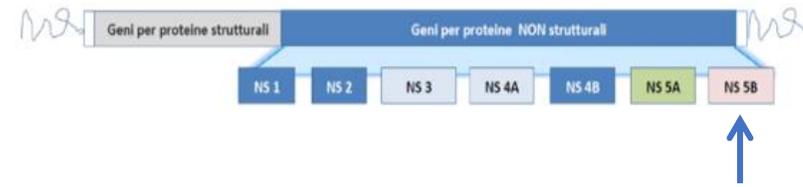


dasabuvir

Il principio attivo di **Exviera**, dasabuvir, agisce bloccando l'azione della RNA polimerasi RNA-dipendente **NS5B**, presente all'interno del virus dell'epatite C, che è indispensabile per la moltiplicazione del virus stesso. Tale azione interrompe la moltiplicazione del virus dell'epatite C e l'infezione di nuove cellule. Exviera ha dimostrato di essere efficace contro i genotipi 1a e 1b se usato in associazione ad altri medicinali.



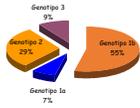
# EXVIERA



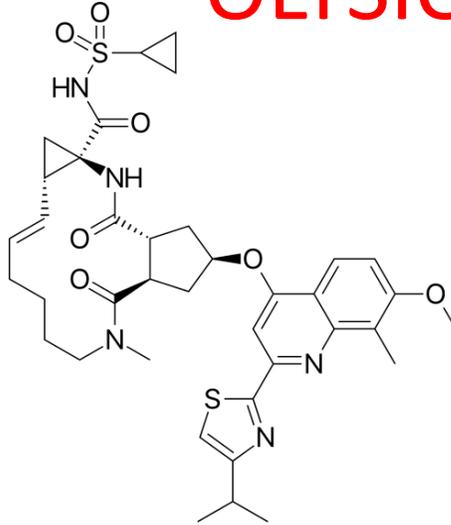
dasabuvir

Il principio attivo di **Exviera**, dasabuvir, agisce bloccando l'azione della RNA polimerasi RNA-dipendente **NS5B**, presente all'interno del virus dell'epatite C, che è indispensabile per la moltiplicazione del virus stesso. Tale azione interrompe la moltiplicazione del virus dell'epatite C e l'infezione di nuove cellule. Exviera ha dimostrato di essere efficace contro i genotipi 1a e 1b se usato in associazione ad altri medicinali.

## Ritirato dal mercato



# OLYSIO



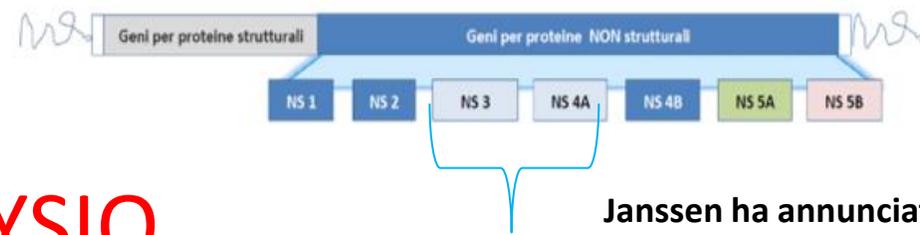
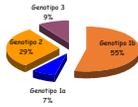
simeprevir

Janssen ha annunciato la sospensione di Olysio (simeprevir) a causa di un **significativo declino dell'utilizzo** e della disponibilità di terapie efficaci, come i regimi di combinazione pangenotipica, che affrontano l'attuale necessità medica nel trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV). - **L'interruzione non è dovuta a problemi di sicurezza, efficacia o qualità.** Inoltre, Janssen ritirerà volontariamente la Nuova Domanda di droga per Olysio negli Stati Uniti e il prodotto non è più disponibile dal 25 maggio 2018.

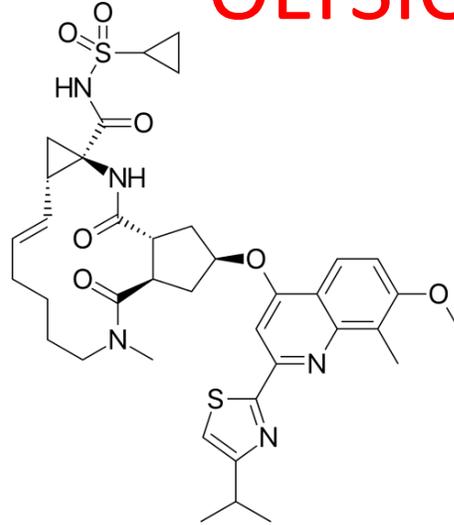
Il principio attivo in Olysio, simeprevir, blocca l'azione della serin proteasi NS3/4A all'interno del virus dell'epatite C, che è essenziale per la moltiplicazione del virus. Questa azione interrompe la moltiplicazione del virus dell'epatite C e l'infezione di nuove cellule. Esistono alcune varietà (genotipi) del virus dell'epatite C: Olysio ha dimostrato di essere efficace contro i genotipi 1 e 4.

**OLYSIO** è somministrato in associazione con altri farmaci antivirali per il trattamento di HCV cronica.

**OLYSIO** non è raccomandato in monoterapia.



# OLYSIO



simeprevir

Janssen ha annunciato la sospensione di Olysis (simeprevir) a causa di un **significativo declino dell'utilizzo** e della disponibilità di terapie efficaci, come i regimi di combinazione pangenotipica, che affrontano l'attuale necessità medica nel trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV). - **L'interruzione non è dovuta a problemi di sicurezza, efficacia o qualità.** Inoltre, Janssen ritirerà volontariamente la Nuova Domanda di droga per Olysis negli Stati Uniti e il prodotto non è più disponibile dal 25 maggio 2018.

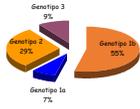
Il principio attivo in Olysis, simeprevir, blocca l'azione della serin proteasi NS3/4A all'interno del virus dell'epatite C, che è essenziale per la moltiplicazione del virus. Questa azione interrompe la moltiplicazione del virus dell'epatite C e l'infezione di nuove cellule. Esistono alcune varietà (genotipi) del virus dell'epatite C: Olysis ha dimostrato di essere efficace contro i genotipi 1 e 4.

**OLYSIO** è somministrato in associazione con altri farmaci antivirali per il trattamento di HCV cronica.

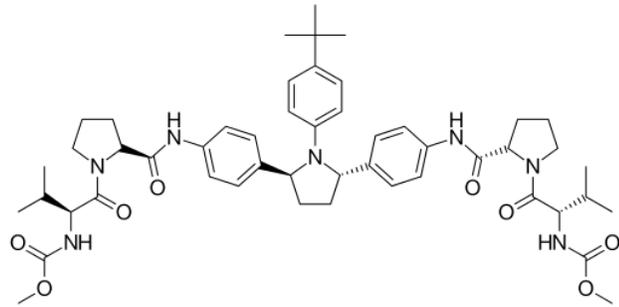
**OLYSIO** non è raccomandato in monoterapia.

## Ritirato dal mercato



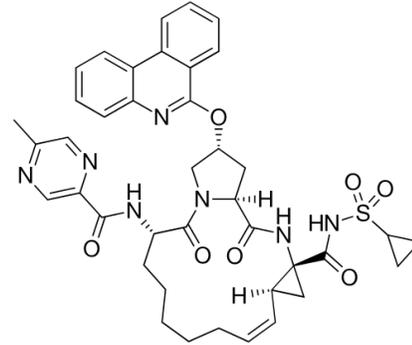


# Viekirax



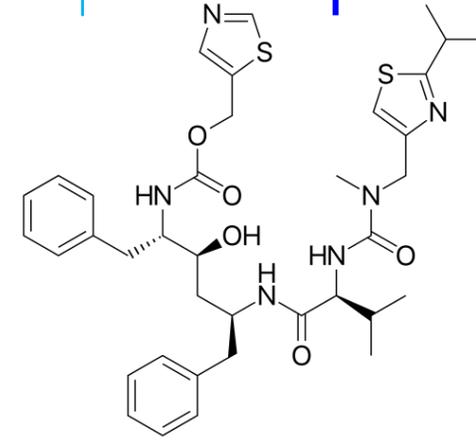
ombitasvir

**NS5A**



paritaprevir

**NS3/4A**



ritonavir

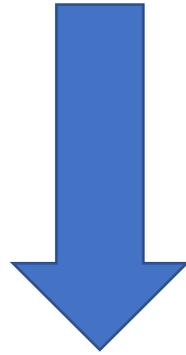
**Inhibition of CYP3A**

Viekirax contiene tre diversi ingredienti attivi: **ombitasvir**, che blocca l'azione della proteina **NS5A**, **paritaprevir**, che blocca l'azione della proteina **NS3 / 4A**. Il virus ha bisogno di entrambe queste proteine. Bloccandoli, viene bloccata la moltiplicazione del virus dell'epatite. Il terzo componente attivo, **ritonavir**, non agisce direttamente contro il virus dell'epatite C ma **blocca l'azione di un enzima chiamato CYP3A** che metabolizza il paritaprevir. **L'inibizione del CYP3A rallenta l'eliminazione di paritaprevir**, permettendo a quest'ultimo di agire più a lungo contro il virus. Viekirax colpisce i genotipi **1a e 1b** e il **genotipo 4**.

**Ritirato dal mercato**

Registro	Attivazione	Schema terapeutico	Genotipo
<b>Sovaldi</b> (sofosbuvir)	06/12/2014	12 SETT (sofosbuvir + PegIFN + ribavirina)	Gts (tutti)
		12 SETT (sofosbuvir + ribavirina)	
		24 SETT (sofosbuvir + ribavirina)	
		Fino al trapianto o al massimo 24 SETT (sofosbuvir + ribavirina)	
		Fino al trapianto o al massimo 48 SETT (sofosbuvir + ribavirina)	
<b>Olysio</b> (simeprevir)	24/02/2015	12 SETT (simeprevir + PegIFN + ribavirina) + altre 12 SETT (PegIFN + ribavirina)	Gt1 e Gt4
		12 SETT (simeprevir + PegIFN + ribavirina) + altre 36 SETT (PegIFN + ribavirina)	
		12 SETT (simeprevir + sofosbuvir)	
		12 SETT (simeprevir + sofosbuvir) + altre 12 SETT (simeprevir + sofosbuvir)	
<b>Daklinza</b> (daclatasvir)	05/05/2015	12 SETT (daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina)	Gt1, Gt2, Gt3 e Gt4
		24 SETT (daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina)	
		24 SETT (daclatasvir + PegIFN + ribavirina) + altre 24 SETT (PegIFN + ribavirina)	
<b>Harvoni</b> (ledipasvir/ sofosbuvir)	14/05/2015	8 SETT (ledipasvir/sofosbuvir)	Gt1, Gt3 e Gt4
		12 SETT (ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirina)	
		24 SETT (ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirina)	
<b>Viekirax</b> (ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir)  <b>Exviera</b> (dasabuvir)	24/05/2015	12 SETT (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirina)	Gt1 e Gt4
		24 SETT (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirina)	
		12 SETT (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir)	
		12 SETT (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirina)	
		24 SETT (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirina)	

**SECONDA GENERAZIONE: NESSUNA ASSOCIAZIONE  
CON INTERFERONE E RIBAVIRINA**

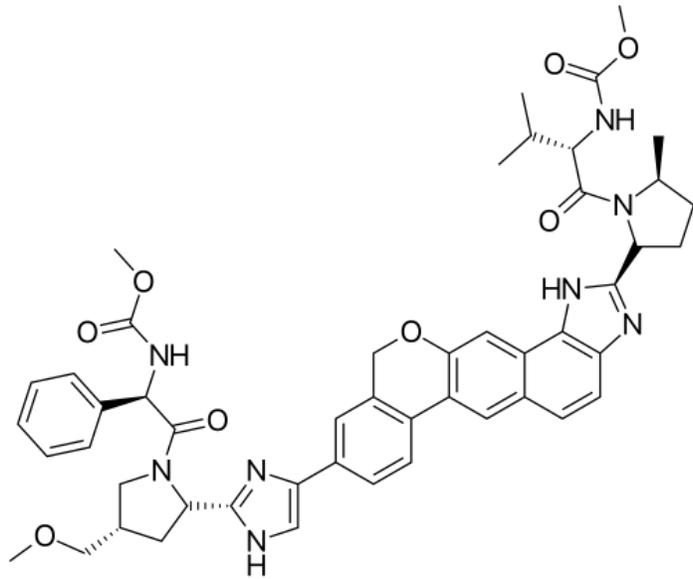
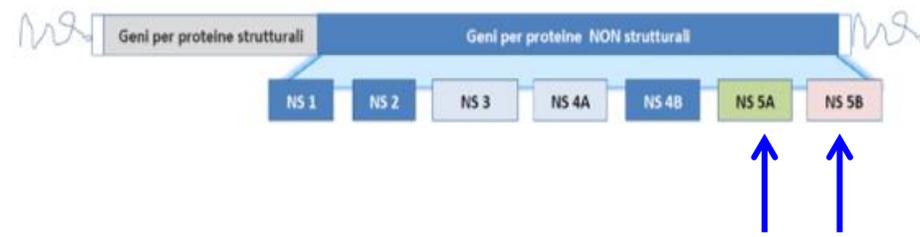


**MINORE TOSSICITA' MAGGIORE EFFICACIA PIU'  
BREVE DURATA DELLA TERAPIA**

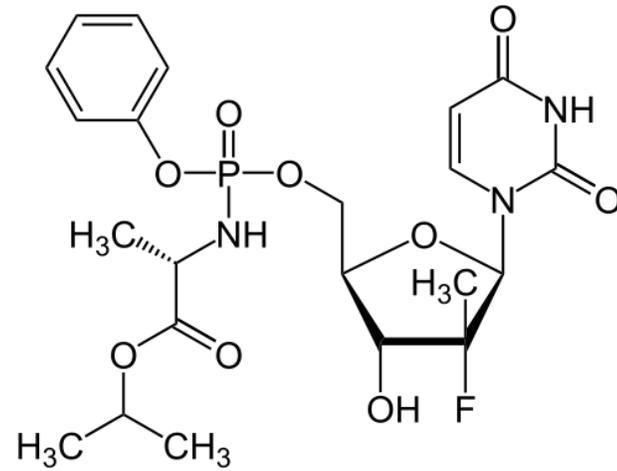
Registro	Attivazione	Schema terapeutico	Genotipo
<b>SOVALDI</b> (sofosbuvir)	6/12/2014	12 SETT (sofosbuvir + PegIFN + ribavirina)	<b>Gts (tutti)</b>
		12 SETT (sofosbuvir + ribavirina)	
		24 SETT (sofosbuvir + ribavirina)	
		Fino al trapianto o al massimo 24 SETT (sofosbuvir + ribavirina)	
		Fino al trapianto o al massimo 48 SETT (sofosbuvir+ribavirina)	
<b>OLYSIO</b> (simeprevir)	24/2/2015	12 SETT (simeprevir + PegIFN + ribavirina) + altre 12 SETT (PegIFN + ribavirina)	<b>Gt1 e Gt4</b>
		12 SETT (simeprevir + PegIFN + ribavirina) + altre 36 SETT (PegIFN + ribavirina)	
		12 SETT (simeprevir + sofosbuvir ± ribavirina)	
		12 SETT (simeprevir + sofosbuvir) + altre 12 SETT (simeprevir + sofosbuvir)	
<b>DAKLINZA</b> (daclatasvir)	5/5/2015	12 SETT (daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina)	<b>Gt1, Gt2, Gt3 e Gt4</b>
		24 SETT (daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina)	
		24 SETT (daclatasvir + PegIFN ± ribavirina) + altre 24 SETT (PegIFN + ribavirina)	
<b>HARVONI</b> (ledipasvir/sofosbuvir)	14/5/2015	8 SETT (ledipasvir/sofosbuvir)	<b>Gt1, Gt3 e Gt4</b>
		12 SETT (ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirina)	
		24 SETT (ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirina)	
<b>VIEKIRAX</b> (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) <b>EXVIERA</b> (dasabuvir)	24/5/2015	12 SETT (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirina)	<b>Gt1 e Gt4</b>
		24 SETT (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirina)	
		12 SETT (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir)	
		12 SETT (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirina)	
		24 SETT (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirina)	
<b>ZEPATIER</b> (elbasvir/grazoprevir)	4/2/2017	12 SETT (elbasvir/grazoprevir ± ribavirina)	<b>Gt1 e Gt4</b>
		16 SETT (elbasvir/grazoprevir ± ribavirina)	
<b>EPCLUSA</b> (sofosbuvir/velpatasvir)	27/4/2017	12 SETT (sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina)	<b>Gts (tutti)</b>
		24 SETT (sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina)	
<b>MAVIRET</b> (glecaprevir/pibrentasvir)	28/9/2017	8 SETT (glecaprevir/pibrentasvir)	<b>Gts (tutti)</b>
		12 SETT (glecaprevir/pibrentasvir)	
		16 SETT (glecaprevir/pibrentasvir)	



# EPCLUSA



Velpatasvir  
**NS5A inhibitor**



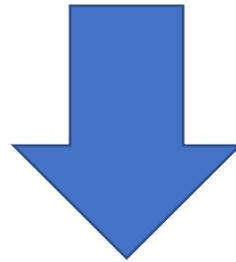
Sofosbuvir  
**NS5B inhibitor**



Registro	Attivazione	Schema terapeutico	Genotipo
<b>SOVALDI</b> (sofosbuvir)	6/12/2014	12 SETT (sofosbuvir + PegIFN + ribavirina)	<b>Gts (tutti)</b>
		12 SETT (sofosbuvir + ribavirina)	
		24 SETT (sofosbuvir + ribavirina)	
		Fino al trapianto o al massimo 24 SETT (sofosbuvir + ribavirina)	
		Fino al trapianto o al massimo 48 SETT (sofosbuvir+ribavirina)	
<b>OLYSIO</b> (simeprevir)	24/2/2015	12 SETT (simeprevir + PegIFN + ribavirina) + altre 12 SETT (PegIFN + ribavirina)	<b>Gt1 e Gt4</b>
		12 SETT (simeprevir + PegIFN + ribavirina) + altre 36 SETT (PegIFN + ribavirina)	
		12 SETT (simeprevir + sofosbuvir ± ribavirina)	
		12 SETT (simeprevir + sofosbuvir) + altre 12 SETT (simeprevir + sofosbuvir)	
<b>DAKLINZA</b> (daclatasvir)	5/5/2015	12 SETT (daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina)	<b>Gt1, Gt2, Gt3 e Gt4</b>
		24 SETT (daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina)	
		24 SETT (daclatasvir + PegIFN ± ribavirina) + altre 24 SETT (PegIFN + ribavirina)	
<b>HARVONI</b> (ledipasvir/sofosbuvir)	14/5/2015	8 SETT (ledipasvir/sofosbuvir)	<b>Gt1, Gt3 e Gt4</b>
		12 SETT (ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirina)	
		24 SETT (ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirina)	
<b>VIEKIRAX</b> (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) <b>EXVIERA</b> (dasabuvir)	24/5/2015	12 SETT (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirina)	<b>Gt1 e Gt4</b>
		24 SETT (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirina)	
		12 SETT (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir)	
		12 SETT (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirina)	
		24 SETT (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirina)	
<b>ZEPATIER</b> (elbasvir/grazoprevir)	4/2/2017	12 SETT (elbasvir/grazoprevir ± ribavirina)	<b>Gt1 e Gt4</b>
		16 SETT (elbasvir/grazoprevir ± ribavirina)	
<b>EPCLUSA</b> (sofosbuvir/velpatasvir)	27/4/2017	12 SETT (sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina)	<b>Gts (tutti)</b>
		24 SETT (sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina)	
<b>MAVIRET</b> (glecaprevir/pibrentasvir)	28/9/2017	8 SETT (glecaprevir/pibrentasvir)	<b>Gts (tutti)</b>
		12 SETT (glecaprevir/pibrentasvir)	
		16 SETT (glecaprevir/pibrentasvir)	
<b>VOSEVI</b> (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir)	19/4/2018	12 SETT (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir)	<b>Gts (tutti)</b>



Va comunque sottolineato che, ad oggi, sono stati **segnalati numerosi casi di riattivazione dell'epatite B** tra le migliaia di pazienti trattati. Si ritiene che ciò sia una conseguenza **della rapida riduzione del virus dell'epatite C**, nota per la sua azione soppressiva sul virus dell'epatite B, la selettività, dimostrata dai DAA e la conseguente **mancaza di attività contro il virus dell'epatite B**.



Il trattamento preventivo anti-HBV è efficace nel prevenire la riattivazione dell'HBV.