"Profilo di sicurezza dei DAA (*Directly Acting Antivirals)* di seconda generazione"

L. Berrino

Sezione di Farmacologia "L. Donatelli"
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

ANTIVIRALI AD AZIONE DIRETTA (DAA) DI SECONDA GENERAZIONE

DAA

inibitori della proteasi al sito di clivaggio NS 3/NS 4A

Simeprevir, Paritaprevir, Grazoprevir

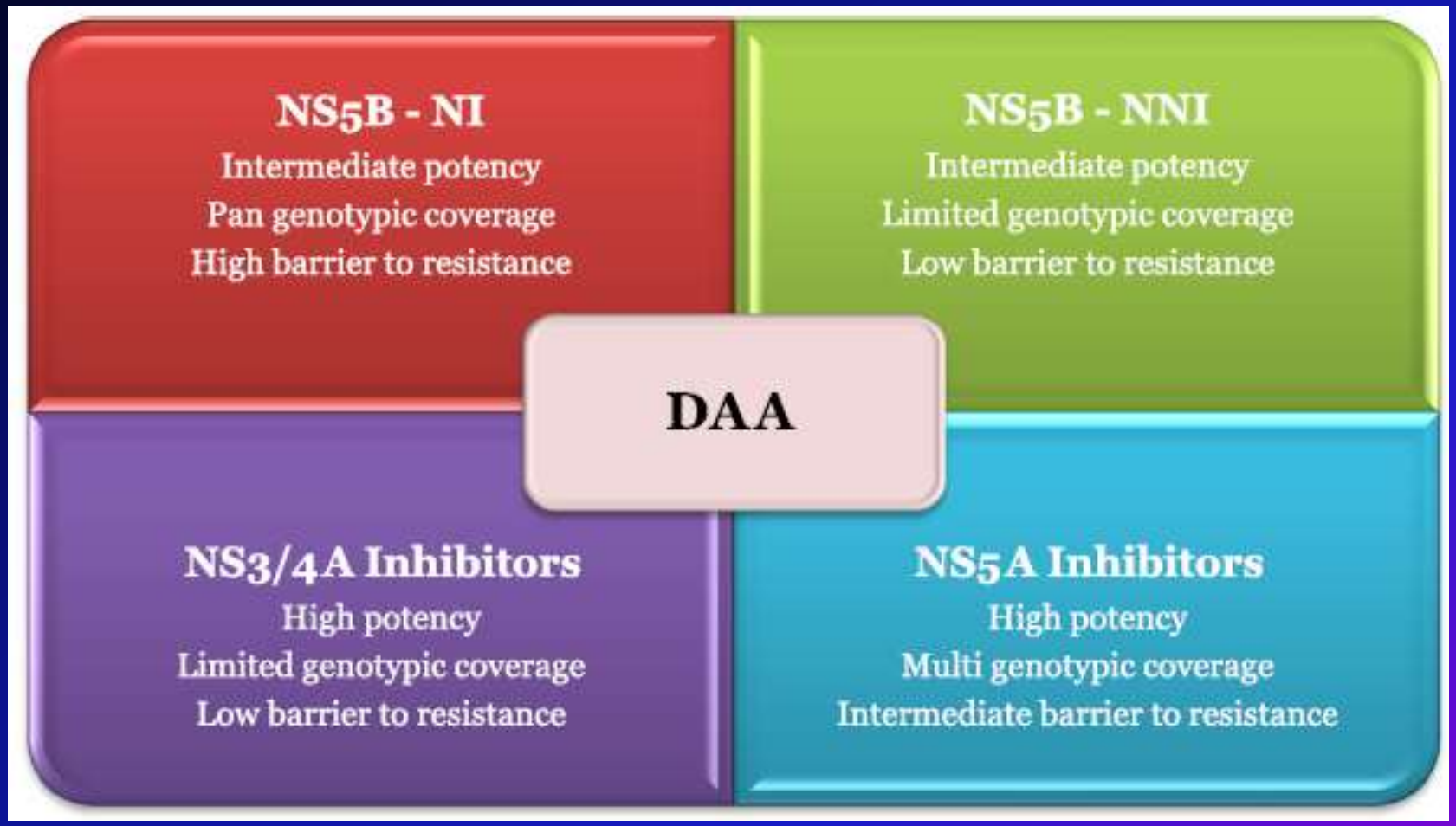
inibitori della proteina NS 5A

Daclatasvir, Ledipasvir, Ombitasvir, Elbasvir, Velpatasvir

inibitori della polimerasi (NS5B)

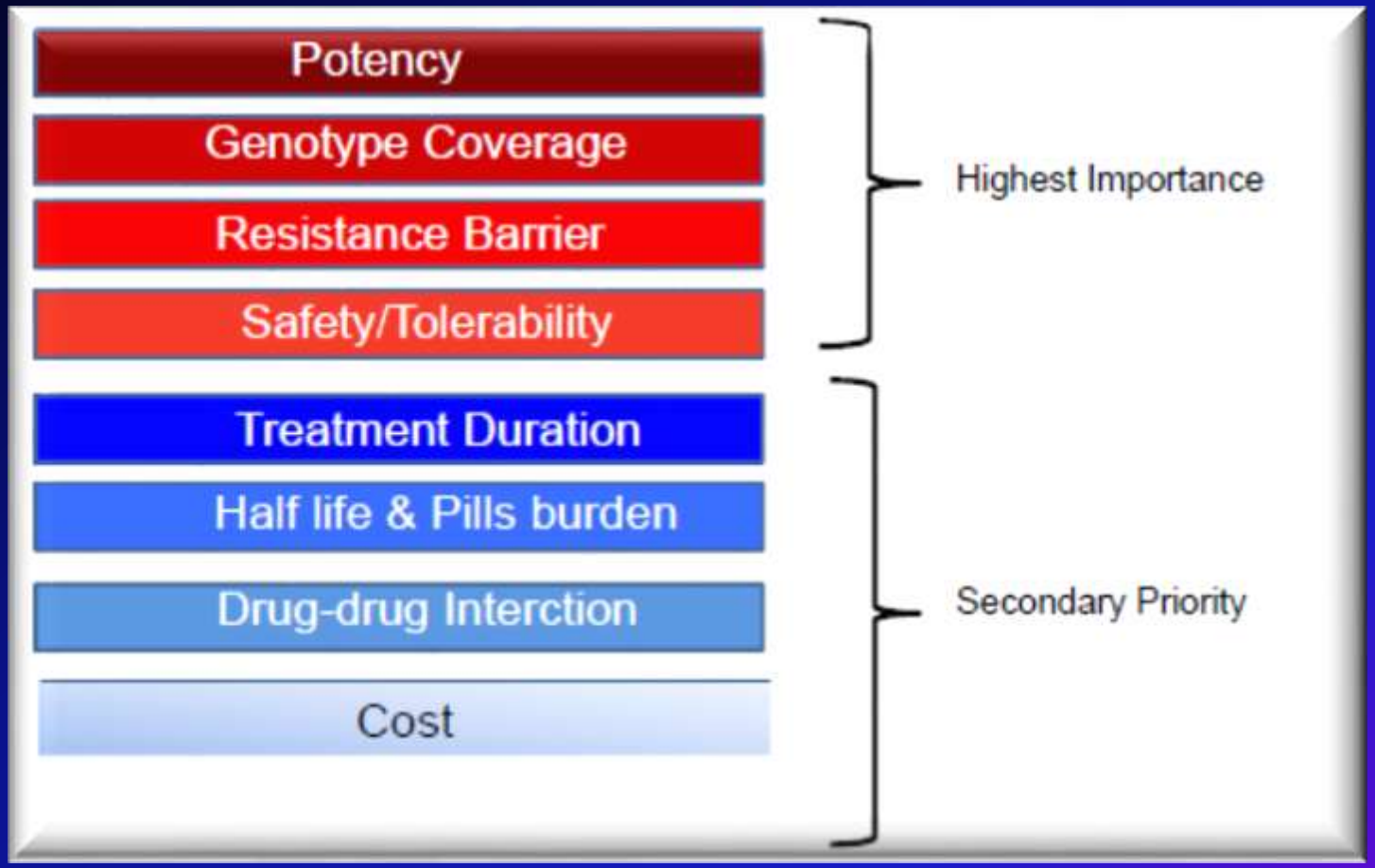
Sofosbuvir, Dasabuvir

Differences between the different DAA classes



Elbaz T. Journal of Advanced Research (2015) 6, 301–310

Characteristics needed for future DAA regimen



There have been major advancements in the last several years with large numbers of trials with various DAA showing increased Sustained Virologic Response (SVR) rates, favourable tolerability and shortened treatment duration with all oral regimens.

Schinazi et al. Liver International ISSN 1478-3223; 2014

General characteristics of different classes of DAA

	Direct Active Antiviral					
	PI, 1st Generation	PI, 2nd Generation	NS5A Inhibitors, 1st Generation	NS5A Inhibitors, 2nd Generation	NS5B Nucleoside Inhibitors	NS5B Non Nucleoside Inhibitors
Efficacy	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡
Resistance Profile	🔴	🟡	🟡	🟡	🟢	🔴
Pangenotypic Efficacy	🔴	🟡	🟡	🟡	🟢	🔴
Adverse events	🔴	🟢	🟡	🟢	🟢	🟡
Drug-drug interactions	🔴	🟡	🟡	🟡	🟢	🟡

🟢 Good profile 🟡 Average profile 🔴 Least favorable profile

Schinazi et al. Liver International ISSN 1478-3223; 2014

REGISTRI (DAAS)

Registro	Data inizio validità	Schema terapeutico	Genotipo
SOVALDI (sofosbuvir)	6/12/2014	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)	
OLYSIO (simeprevir)	24/2/2015	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 ± ribavirina)	
		12 SETT (simeprevir + sofosbuvir) + altre 12 SETT (simeprevir + sofosbuvir)	
DAKLINZA (daclatasvir)	5/5/2015	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)	
HARVONI (ledipasvir/sofosbuvir)	14/5/2015	8 SETT (ledipasvir/sofosbuvir)	**Gt1, Gt3 e Gt4**
		12 SETT (ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirina)	
		24 SETT (ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirina)	
VIEKIRAX (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) **EXVIERA** (dasabuvir)	24/5/2015	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)	
ZEPATIER (elbasvir/grazoprevir)	4/2/2017	12 SETT (elbasvir/grazoprevir ± ribavirina)	**Gt1 e Gt4**
		16 SETT (elbasvir/grazoprevir ± ribavirina)	
EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir)	27/4/2017	12 SETT (sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina)	**Gts (tutti)**
		24 SETT (sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina)	

ADVERSE EVENTS OF DAA THERAPIES

Simeprevir-based regimens:

- Fatigue, headache, pruritus, influenza like illness and neutropenia. The most clinically pertinent AEs are hyperbilirubinemia and photosensitivity reactions.

- As a sulphonamide, simeprevir is photodynamically active and may elicit unwelcome side effects through the absorption of UV light. The action spectrum for simeprevir comprises the UV-B (290–320 nm) and UV-A (320–400) ranges, and the reported pattern of photosensitivity suggests phototoxicity rather than photoallergy.

- Generally well tolerated in patients for whom prior treatment was unsuccessful.

- The most frequently reported AEs in all three trials included rash, pruritus, nausea, myalgia and dyspnoea.

Banerjee D. Aliment Pharmacol Ther 2016; 43: 674–696

Paritaprevir/ritonavir in combination with ombitasvir:

- Anti-viral regimens using paritaprevir concurrently with other DAAs that employ a multi-targeted approach towards HCV clearance appear to be better tolerated.

- Treatment-emergent AEs uniquely associated with paritaprevir are **elevated bilirubin and alanine aminotransferase (ALT) levels**.

- The regimen appeared to be well tolerated, with the most commonly reported AEs being **headache** (29–33%), **asthenia** (24–33%), **fatigue** (7–18%), **insomnia** (5–16%), and **nausea** (9–17%); no patient discontinued treatment due to AEs.

Banerjee D. Aliment Pharmacol Ther 2016; 43: 674–696

"Epatite C, con superfarmaci rischio effetti collaterali"

Epatocarcinoma

Riattivazione del virus dell'epatite B

FDA Drug Safety Communication: FDA warns about the risk of hepatitis B reactivating in some patients treated with direct-acting antivirals for hepatitis C

U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

- The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is warning about the risk of hepatitis B virus (HBV) becoming an active infection again in any patient who has a current or previous infection with HBV and is treated with certain direct-acting antiviral (DAA) medicines for hepatitis C virus. In a few cases, **HBV reactivation in patients treated with DAA medicines resulted in serious liver problems or death**.

- This warning will also be included in the patient information leaflet or Medication Guides for these medicines.

- We identified 24 cases of HBV reactivation reported to FDA and from the published literature in HCV/HBV co-infected patients treated with DAAs during the 31 months from November 22, 2013 to July 18, 2016.

- Two patients died and one required a liver transplant.

- HBV reactivation was not reported as an adverse event in the clinical trials submitted for the DAA approvals because patients with HBV co-infection were excluded from the trials.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2 December 2016
EMA/795452/2016

PRAC warns of risk of hepatitis B re-activation with direct-acting antivirals for hepatitis C

Review of liver cancer risk not conclusive and further studies are needed

EMA's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) has confirmed that patients treated with medicines known as direct-acting antivirals for hepatitis C may be at risk of hepatitis B re-activation. As a result of this review, the PRAC has recommended that, before starting treatment, all patients should be screened for hepatitis B virus; those patients co-infected with hepatitis B and C viruses must then be monitored and managed according to current clinical guidelines.

Direct-acting antivirals (marketed in the EU as Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi and Viekirax)[1] are important medicines for the treatment of chronic (long term) hepatitis C, an infectious disease that affects the liver caused by the hepatitis C virus.

Cases of the return of previously inactive hepatitis B infection (re-activation), which can be fatal, have been reported in patients treated with direct-acting antivirals who were infected with hepatitis B and C viruses. This is thought to be the consequence of the rapid treatment-induced reduction in hepatitis C virus, which is known to suppress the hepatitis B virus, and the lack of activity against hepatitis B virus of direct-acting antivirals.

Although the frequency of hepatitis B re-activation appears low,[2] the PRAC recommended that a warning be included in the prescribing information for these medicines.

The PRAC also reviewed the available data on liver cancer (hepatocellular carcinoma) in patients treated with direct-acting antivirals and concluded that further studies should be carried out before firm conclusions can be drawn. The Committee will continuously review any other new data as they become available.

The PRAC recommendation will now be forwarded to the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) for the adoption of the Agency's final opinion. Further detailed advice for patients and healthcare professionals will be published at the time of the CHMP opinion.

BJCP British Journal of Clinical Pharmacology

Br J Clin Pharmacol (2017) **83** 269–293 269

REVIEW

Managing drug–drug interactions with new direct-acting antiviral agents in chronic hepatitis C

A fronte della comprovata efficacia delle nuove terapie anti HCV recenti studi in condizioni di *real world*, hanno evidenziato la problematica delle ***Drug-Drug Interaction*** **(DDI),** avanzando l'ipotesi che tali interazioni potrebbero contribuire in misura rilevante **all'insorgenza di gravi complicanze ed al fallimento terapeutico**

Sofosbuvir: interazioni farmacologiche

Substrato del trasportatore dei farmaci P-gp e della proteina di resistenza del tumore mammario (breast cancer resistance protein, BCRP).

I medicinali che sono potenti induttori della P-gp nell'intestino (ad es. **rifampicina, iperico, carbamazepina e fenitoina**) possono ridurre la concentrazione plasmatica di sofosbuvir, con conseguente ridotto effetto terapeutico di sofosbuvir

La co-somministrazione con questi farmaci non è raccomandata

Simeprevir: Interazioni farmacologiche e monitoraggio terapeutico

La co-somministrazione con **inibitori** moderati o potenti di CYP3A4 (**amiodarone, ritonavir, macrolidi, azoli**) può aumentare significativamente l'esposizione plasmatica del simeprevir, mentre la co-somministrazione con **induttori** moderati o potenti di CYP3A4 (**carbamazepina, ossacarbazepina, fenobarbitale, fenitoina, rifampicina, rifabutina, iperico**) può ridurre significativamente l'esposizione plasmatica del simeprevir, riducendone l'efficacia.

La co-somministrazione con questi farmaci non è raccomandata

L'uptake epatico di simeprevir è mediato da OATP1B1. Inibitori di OATP1B1 (**statine, eltrombopag**, **gemfibrozil)** possono risultare in un lieve aumento delle concentrazioni plasmatiche di simeprevir → **Monitoraggio**

Daclatasvir: interazioni farmacologiche e raccomandazioni sulla dose

Daclatasvir è un substrato di CYP3A4, P-gp e del trasportatore di cationi organici (OCT) 1

Controindicato in associazione a medicinali che inducono fortemente CYP3A4 e P-gp (**fenitoina**, **carbamazepina**, **oxcarbazepina**, **fenobarbitale**, **rifampicina**, **rifabutina**, **rifapentina**, **desametasone sistemico e iperico**)

Ridotta esposizione e perdita di efficacia di daclatasvir

Inibitori potenti di CYP3A4 (**telaprevir**, **atazanavir, elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, claritromicina, telitromicina, Ca^{2+}-antagonisti**) possono aumentare i livelli plasmatici di daclatasvir.

Si raccomanda l'aggiustamento della dose di daclatasvir quando somministrato in associazione con inibitori potenti di CYP3A4.

Daclatasvir: interazioni farmacologiche e raccomandazioni sulla dose

Daclatasvir è anche inibitore del trasportatore di anioni organici (OATP) 1B1, di OCT1 e della proteina di resistenza del tumore della mammella (BCRP).
La somministrazione di Daklinza può aumentare l'esposizione sistemica a medicinali che sono substrati di P-gp (**dabigatran etexilato**), OATP 1B1, OCT1 oppure BCRP (**statine**), i quali potrebbero aumentare o prolungare il proprio effetto terapeutico e le reazioni avverse.

Si deve usare cautela se il medicinale ha un intervallo terapeutico stretto

Dasabuvir : interazioni farmacologiche e raccomandazioni sulla dose

Medicinali metabolizzati per glucuronidazione

Dasabuvir è un inibitore di UGT1A1in vivo. La co-somministrazione di dasabuvir con medicinali che sono principalmente metabolizzati da UGT1A1 conduce a un aumento delle concentrazioni plasmatiche di tali medicinali; un monitoraggio clinico di routine è raccomandato per i medicinali con indice terapeutico ristretto (ad es., levotiroxina).

Medicinali metabolizzati dal CYP2C19

La somministrazione di dasabuvirin associazione con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir può ridurre l'esposizione ai medicinali che sono metabolizzati dal CYP2C19 (ad es., **lansoprazolo**, **esomeprazolo**, **s-mefenitoina**), e questo potrebbe richiedere aggiustamenti della dose/monitoraggio clinico. I substrati del CYP2C19 valutati in studi di interazione farmacologica includono **omeprazolo** ed **escitalopram**

Medicinali che inibiscono il CYP2C8

La co-somministrazione di dasabuvir con medicinali che inibiscono il CYP2C8 (ad es., **teriflunomide**, **deferasirox**) può aumentare la concentrazione plasmatica di dasabuvir. La co-somministrazione di inibitori forti del CYP2C8 è controindicata con dasabuvir .

U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

FDA Drug Safety Communication: FDA warns of serious slowing of the heart rate when antiarrhythmic drug amiodarone is used with hepatitis C treatments containing sofosbuvir (Harvoni) or Sovaldi in combination with another Direct Acting Antiviral drug

3-24-2015

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration	Clinical Comment
Antiarrhythmics: amiodarone	Effect on amiodarone, ledipasvir, and sofosbuvir concentrations unknown	Coadministration of HARVONI with amiodarone may result in serious symptomatic bradycardia. The mechanism of this effect is unknown. Coadministration of amiodarone with HARVONI is not recommended; if coadministration is required, cardiac monitoring is recommended *[see Warnings and Precautions (5.1)]*

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration	Clinical Comment
Antiarrhythmics: amiodarone	Effect on amiodarone and sofosbuvir concentrations unknown	Coadministration of amiodarone with SOVALDI in combination with another DAA may result in serious symptomatic bradycardia. The mechanism of this effect is unknown. Coadministration of amiodarone with SOVALDI in combination with another DAA is not recommended; if coadministration is required, cardiac monitoring is recommended *[See Warnings and Precautions (5.1), Adverse Reactions (6.2)]*.

AIFA
Agenzia Italiana del Farmaco

07/05/2015

Nuove e importanti informazioni sul rischio di aritmie clinicamente significative quando Harvoni (sofosbuvir + ledipasvir) o Daklinza (daclatasvir) in combinazione con Sovaldi (sofosbuvir) sono somministrati in concomitanza con amiodarone.

Sintesi:

- In pazienti in trattamento con amiodarone e Harvoni o con amiodarone e Sovaldi in combinazione con Daklinza sono stati segnalati casi di bradicardia grave e blocco cardiaco.
- La bradicardia è stata osservata entro un periodo compreso tra alcune ore e due settimane dopo l'inizio del trattamento per l'epatite da HCV.
- I pazienti in trattamento con amiodarone devono essere strettamente monitorati all'inizio della terapia con Harvoni o Sovaldi in combinazione con Daklinza *(vedere altre raccomandazioni)*.
- L'amiodarone deve essere iniziato nei pazienti trattati con Harvoni o Sovaldi in combinazione con Daklinza unicamente quando altre terapie antiaritmiche alternative non sono tollerate o sono controindicate. Anche in questo caso è necessario uno stretto monitoraggio.
- A causa della lunga emivita dell'amiodarone, devono essere opportunamente monitorati anche i pazienti che hanno interrotto da pochi mesi il trattamento con amiodarone e che sono in attesa di iniziare la terapia con Harvoni o Sovaldi in combinazione con Daklinza.

Clin Pharmacokinet (2016) 55:1471–1494
DOI 10.1007/s40262-016-0407-2

REVIEW ARTICLE

Drug–Drug Interactions Between Direct-Acting Antivirals and Psychoactive Medications

E. J. Smolders[1] · C. T. M. M. de Kanter[2] · R. J. de Knegt[3] · M. van der Valk[4] · J. P. H. Drenth[5] · D. M. Burger[1]

Nei pazienti con infezione da HCV c'è un'elevata prevalenza di malattie mentali come la depressione o la psicosi.

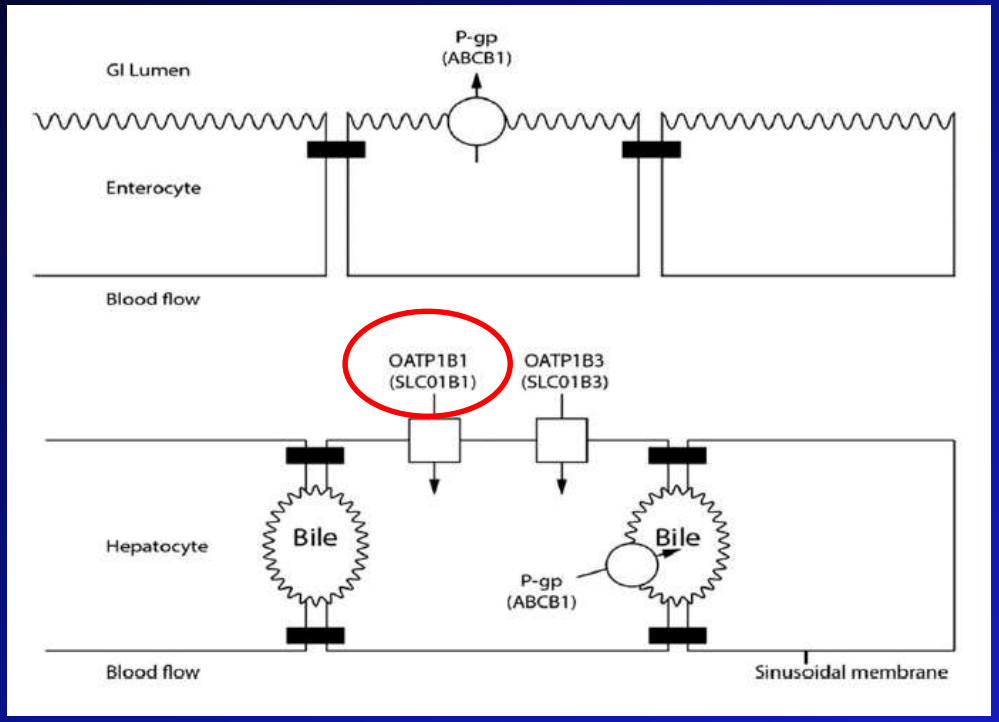
I farmaci psicoattivi sono spesso somministrati in parallelo ai DAAS. Tali farmaci sono anche metabolizzati dagli enzimi CYP, ma ben poche informazioni sono disponibili sulle DDI tra farmaci psicoattivi e DAAS.

Escitalopram e citalopram sono stati studiati in combinazione con la maggior parte dei DAAS senza importanti interazioni farmacologiche.

Boceprevir, simeprevir, e la combinazione **paritaprevir/ritonavir più ombitasvir** con **dasabuvir** è stato osservato che queste molecole hanno una maggiore probabilità di causare interazioni farmacologiche attraverso l'inibizione del citocromo CYP 3A4.

Particolare cautela deve essere esercitata quando substrati CYP3A4 come **midazolam** e/o **quetiapina** sono co-somministrati con i DAAS.

Transporters involved in drug–drug interaction of new DAAs



- The organic aniontransporting polypeptide **1B1 (OATP1B1)** transporter at the sinusoidal pole of the hepatocyte is an influx transporter.

- This transporter is involved in the hepatic influx of some drugs such as statins (pravastatin, rosuvastatin).

- **Simeprevir, daclatasvir, ledipasvir, paritaprevir** and **ritonavir** are all substrates and inhibitors of the OATP1B1 transporter, whereas sofosbuvir, ombitasvir and dasabuvir are not substrates.

- In healthy subjects, administration of a single dose of rosuvastatin with **simeprevir** or **daclatasvir** at 60 mg once daily or 3D regimen results in a respectively AUC increase by 181%, 58% and 159%, by blocking their hepatic uptake.

- The dose of rosuvastatin should be decreased when coadministrated with **simeprevir** or **daclatasvir**, and should not exceed 5 mg with 3D regimen (paritaprevir/ritonavir, ombitasvir, dasabuvir).

Pons S. T. ; Br J Clin Pharmacol (2017) 83 269–293

Real-life data on potential drug-drug interactions in patients with chronic hepatitis C viral infection undergoing antiviral therapy with interferon-free DAAs in the PITER Cohort Study

30-44% of patients undergoing DAA and taking comedications are at risk of a clinically significant drug-drug interactions (DDIs).

This data indicates the need for increased awareness of potential **DDI** during DAA therapy, **especially in patients with moderate-to-severe liver disease**.

For several drugs, the recommendation related to the DDI changes from **"dose adjustment/closer monitoring"**, **in mild to moderate liver disease**, to "**the use is contraindicated" in severe liver disease**.

Kondili LA,; PLoS ONE 12(2): 2017 e0172159.
doi:10.1371/journal.pone.0172159

Checklist of key questions before beginning a HCV treatment:

- Does the liver metabolise the coadministered drug? If so, are they substrates inhibitors or inducers of P-gp, OATP or CYP3A4 or other transporters?
- Is the patient taking drugs with a narrow therapeutic range?
- Is it possible to monitor the drug?
- Should a substitution be considered? How?

Pons S. T. ; Br J Clin Pharmacol (2017) 83 269–293

POSTMARKETING REPORTS OF APPROVED DAAS

NUOVI FARMACI ANTI-HCV: USO E SICUREZZA NEI PAZIENTI TRATTATI PRESSO L'AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA DI SIENA

- Efficacia e sicurezza dei nuovi schemi terapeutici anti-HCV: coorte dei **pazienti trattati (166) dal 2015 fino a marzo 2016 con le nuove terapie anti-HCV**, in regime ambulatoriale (fonte dei dati le cartelle cliniche).

- È emerso che il 64% (107) dei pazienti hanno avuto reazioni avverse, di queste il 74% di grado 1; 22% grado 2; 4% grado 3.

- **L'insorgenza di tali ADR non ha interferito sulla qualità di vita dei pazienti trattati**, rispetto al beneficio atteso dall'eradicazione del virus.

- **Mancata necessità di sospensione prematura del trattamento** per l'insorgenza di effetti collaterali di elevata gravità.

- La **bassa tossicità si accompagna a una potente azione eradicante**: soltanto il 12% (16) dei 131 pazienti per i quali è stato possibile verificare il raggiungimento di SVR12, è andata incontro a fallimento terapeutico. I maggiori tassi di eradicazione del virus sono stati registrati nei regimi IFN-free,

- **I regimi terapeutici più efficaci:** sofosbuvir/ledipasvir, daclatasvir e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia Istituto Superiore di Sanità; 2016

ADRs in patients treated with Direct-Acting Antiviral agents (DAAs) in hospital HCV Center of Catanzaro

Staltari O[1], Leporini C[1], Caroleo B[2], De Francesco AE[3], Citraro R[1], Mangano G[1], De Sarro G[1]

Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti sottoposti a trattamento per Epatite cronica C nel periodo marzo 2015/marzo 2016

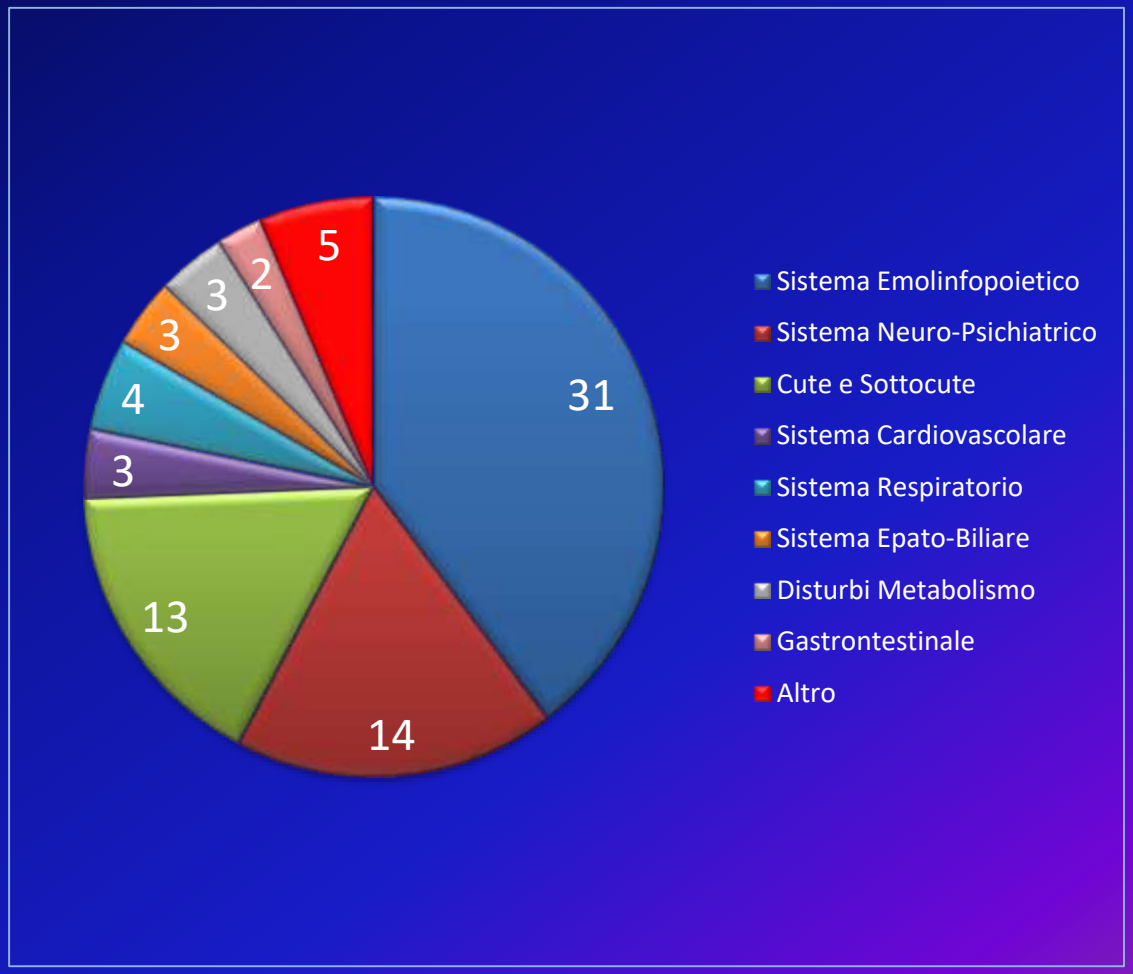
I pazienti sono stati convocati per visita ambulatoriale e indagini di laboratorio con cadenza 7, 14 e 28 giorni per il primo mese di trattamento e successivamente ogni 14 giorni fino alla fine del trattamento per verificare efficacia virologica e insorgenza di eventuali reazioni avverse.

Dopo la fine del trattamento abbiamo convocato i pazienti per visita ambulatoriale e prelievi alla 4ª e 12ª settimana per verificare la risposta virologica sostenuta.

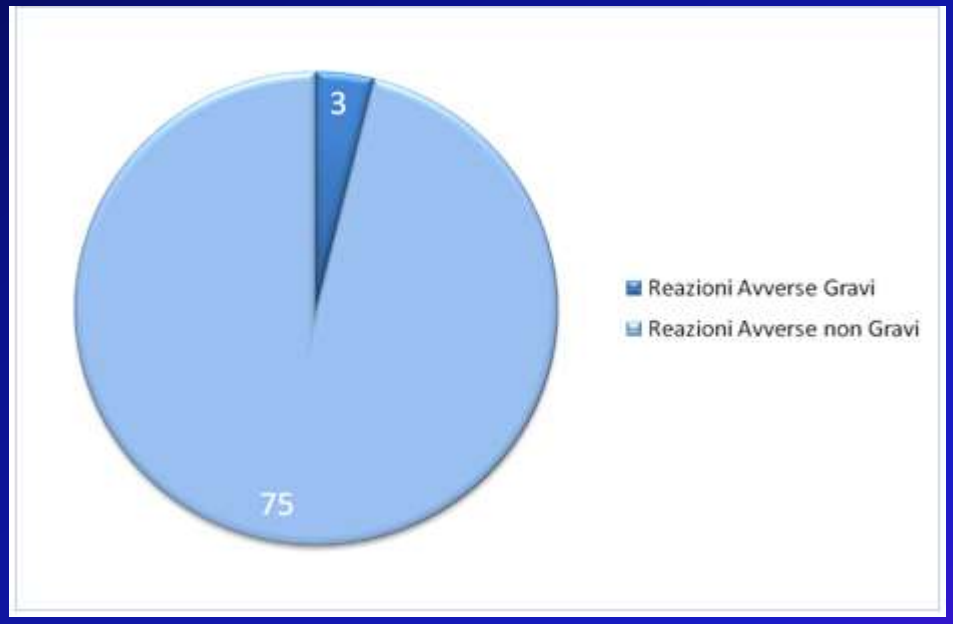
REAZIONI AVVERSE

•Tra **le 68 segnalazioni di reazione avversa** sono stati riscontrati **78 effetti collaterali** poiché, molto spesso, un singolo paziente ha riportato più di un effetto collaterale.

•Gli effetti collaterali sono stati classificati per sistemi ed organi interessati



Reazioni avverse gravi

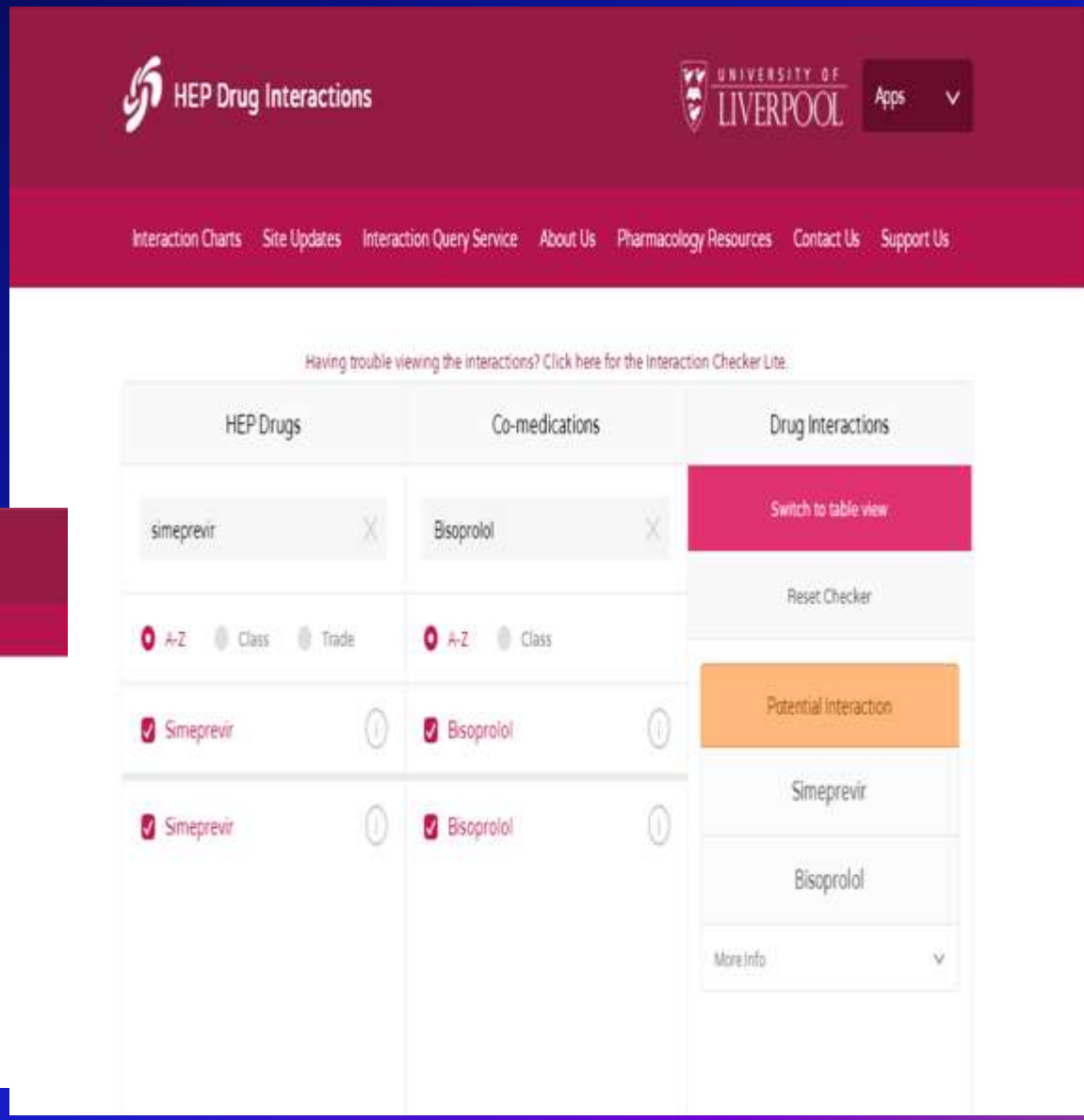


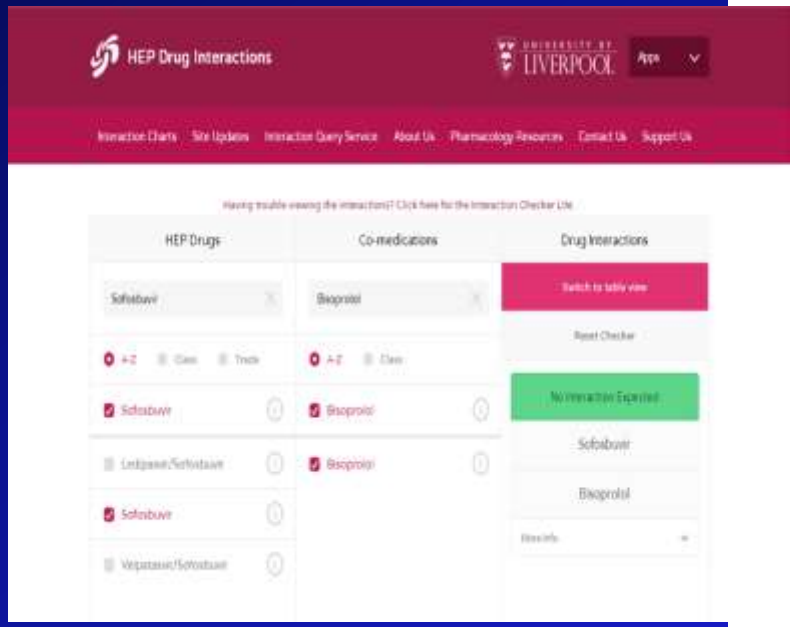
•Nel corso dello studio sono state osservate **3 reazioni avverse gravi**, che hanno determinato la necessità di ospedalizzare il paziente (un evento di **fotosensibilizzazione con iperpiressia**, **un caso di broncopolmonite** ed **uno di urosepsi**)

•Solo **1 paziente ha sospeso la terapia con DAAs** a seguito di comparsa di reazione avversa (2 giorni prima della fine ciclo prevista)

Possibili interazioni

In tre pazienti in trattamento con Bisoprololo, arruolati nello schema terapeutico SimSof12, è stato necessario ridurre la posologia di anti-ipertensivo per insorgenza di ipotensione





simeprevir

A-Z Class Trade

Simeprevir

Simeprevir

Bisoprolol

A-Z Class

Bisoprolol

Bisoprolol

Switch to table view

Reset Checker

Potential Interaction

Simeprevir

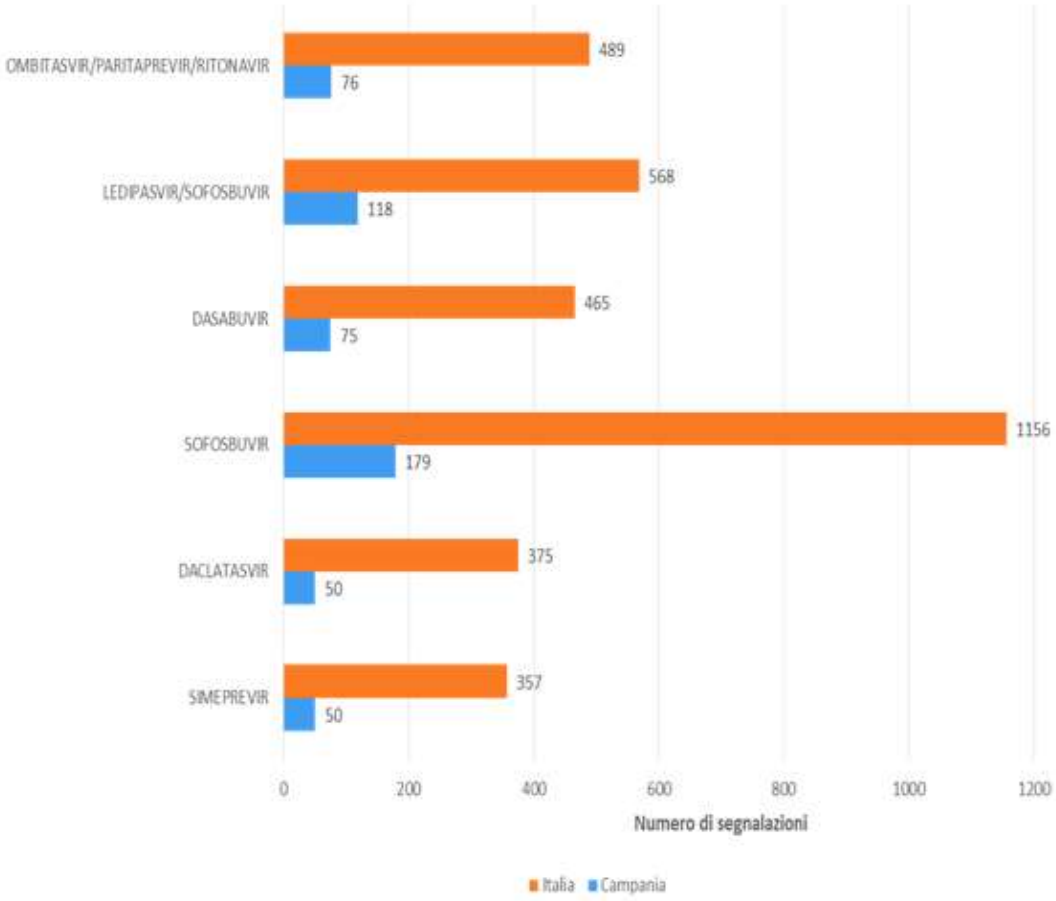
Bisoprolol

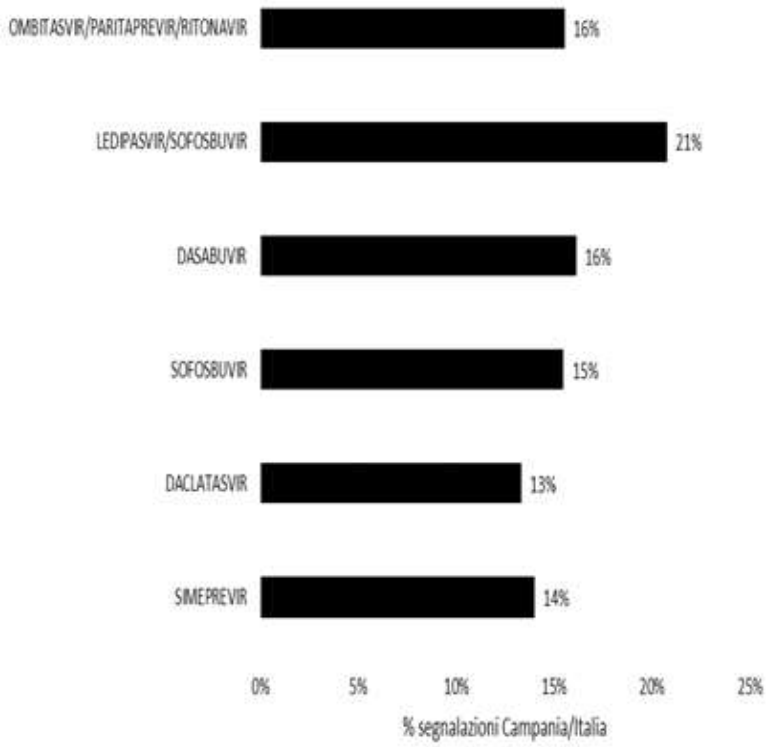
More Info

Summary:

Coadministration has not been studied. Bisoprolol is metabolised by CYPs 3A4 and 2D6 and concentrations could increase due to mild inhibition of intestinal CYP3A4 by simeprevir. Monitor clinical effect and adjust bisoprolol dosage if needed. Note, the European SPC for bisoprolol recommends a maximum of 10 mg in severe hepatic impairment; the US Prescribing Information for bisoprolol recommends an initial 2.5 mg in hepatic impairment with caution in further dose titration.

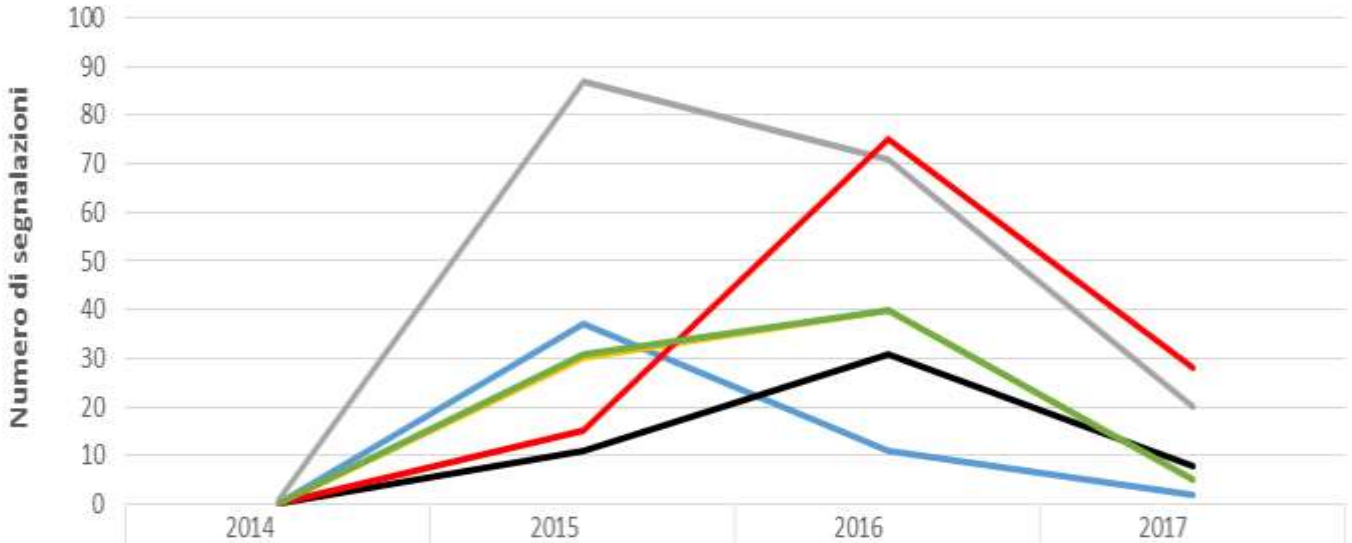
Dati Nazionali


OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR
489
76
LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR
568
118
DASABUVIR
465
75
SOFOSBUVIR
1156
179
DACLATASVIR
375
50
SIMEPREVIR
357
50
0
200
400
600
800
1000
1200
Numero di segnalazioni
Italia
Campania


OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR
16%
LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR
21%
DASABUVIR
16%
SOFOSBUVIR
15%
DACLATASVIR
13%
SIMEPREVIR
14%
0%
5%
10%
15%
20%
25%
% segnalazioni Campania/Italia

Dati in Campania

Trend del numero di segnalazioni

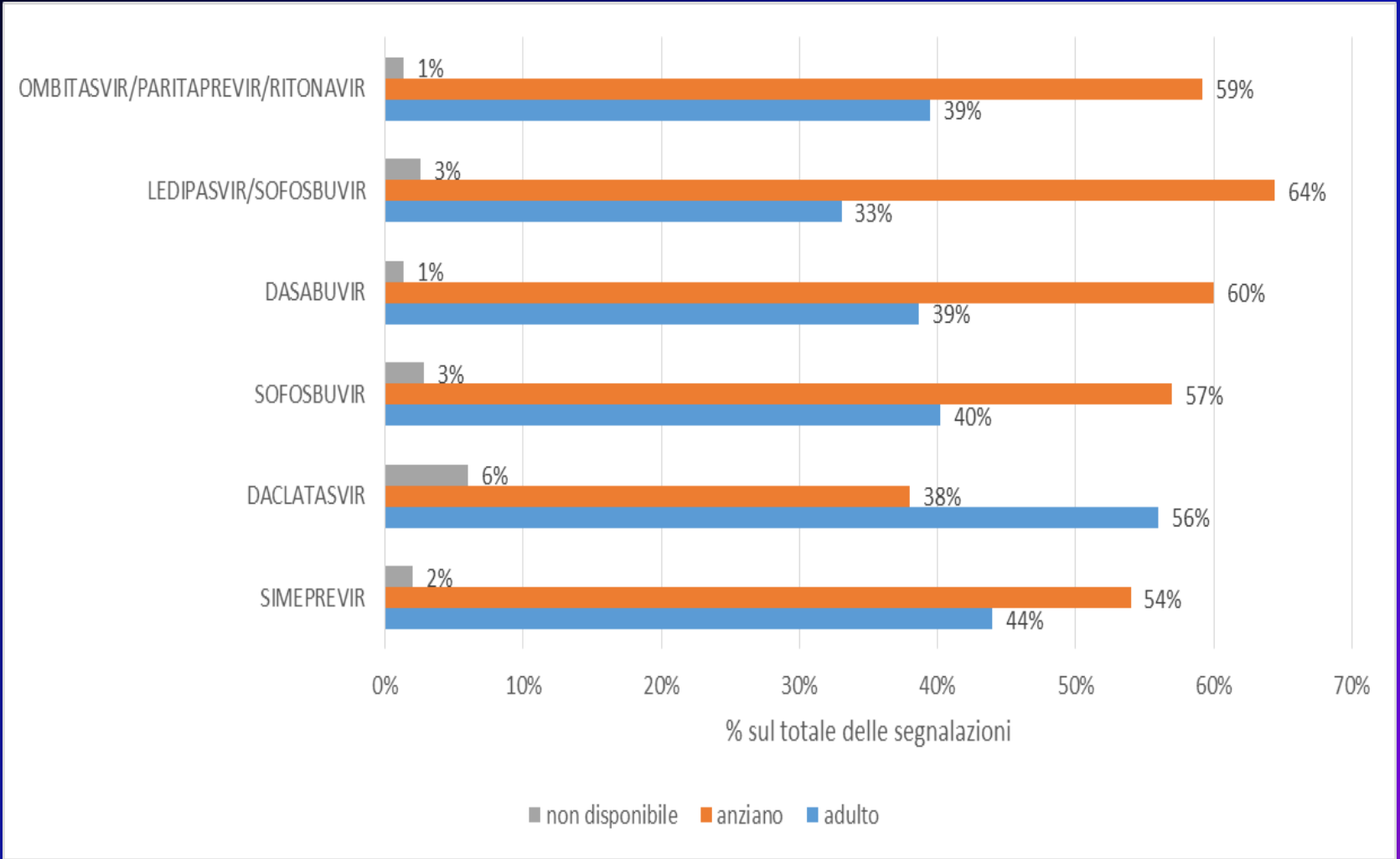


	2014	2015	2016	2017
SIMEPREVIR	0	37	11	2
DACLATASVIR	0	11	31	8
SOFOSBUVIR	1	87	71	20
DASABUVIR	0	30	40	5
LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR	0	15	75	28
OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR	0	31	40	5

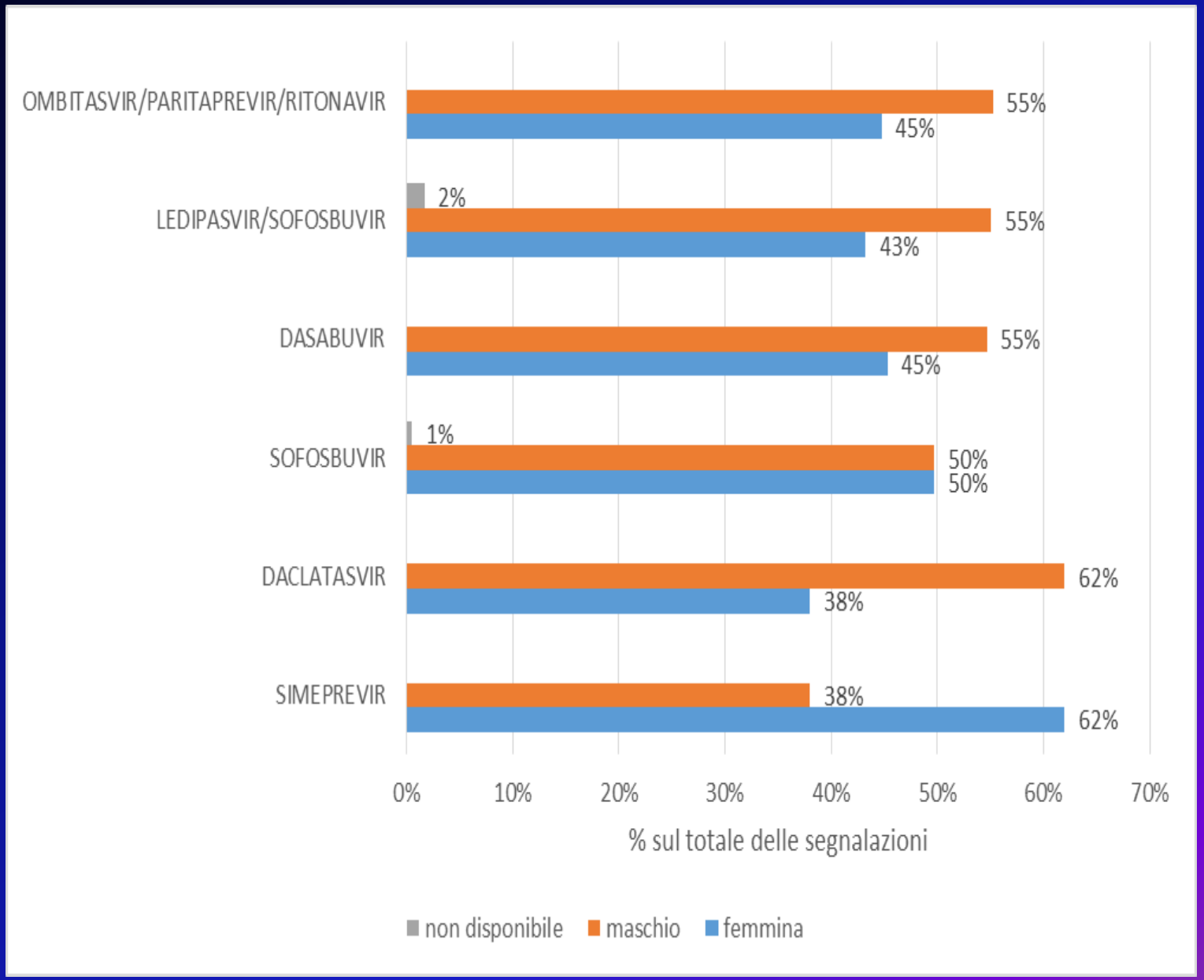
Distribuzione per Qualifica segnalatore

Qualifica segnalatore	SIMEPREVIR	DACLATASVIR	SOFOSBUVIR	DASABUVIR	LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR	OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR
medico ospedaliero	78%	78%	85%	80%	69%	80%
altre figure professionali	10%	2%	2%	3%	3%	3%
specialista	8%	14%	9%	16%	24%	16%
non disponibile	4%	4%	2%	1%	2%	1%
farmacista	0%	2%	1%	0%	0%	0%
infermiere	0%	0%	1%	0%	0%	0%
medico di medicina generale	0%	0%	0%	0%	1%	0%
polizia di stato	0%	0%	0%	0%	1%	0%

Distribuzione per età del paziente



Distribuzione per genere



Distribuzione per gravità

Criterio gravita	SIMEPREVIR	DACLATASVIR	SOFOSBUVIR	DASABUVIR	LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR	OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR
non grave	54%	48%	47%	43%	41%	45%
altra condizione clinicamente rilevante	24%	34%	34%	32%	37%	30%
ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	16%	14%	13%	20%	14%	20%
decesso	4%	0%	3%	3%	5%	3%
non disponibile	2%	2%	1%	1%	1%	1%
pericolo di vita	0%	2%	1%	1%	2%	1%

Distribuzione per esito

Esito	SIMEPREVIR	DACLATASVIR	SOFOSBUVIR	DASABUVIR	LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR	OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR
non disponibile	32%	32%	27%	19%	17%	18%
non ancora guarito	22%	28%	25%	17%	42%	17%
risoluzione completa ADR	22%	14%	17%	23%	9%	22%
miglioramento	20%	24%	25%	33%	23%	34%
decesso	4%	2%	4%	5%	6%	5%
risoluzione con postumi	0%	0%	1%	3%	3%	3%

Distribuzione per indicazione d'uso

Indicazione d'uso	SIMEPREVIR	DACLATASVIR	SOFOSBUVIR	DASABUVIR	LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR	OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR
Epatite C	68%	64%	61%	43%	58%	51%
Epatite C cronica	14%	16%	17%	23%	18%	22%
Cirrosi epatica	10%	8%	9%	8%	14%	11%
Non disponibile	4%	8%	10%	19%	8%	5%
Patologia epatica	2%	0%	1%	0%	0%	0%
Epatite C anticorpo-positiva	2%	2%	1%	4%	1%	4%
Fibrosi	0%	0%	0%	0%	0%	1%
Epatite cronica	0%	0%	0%	3%	1%	3%
Epatite cronica attiva	0%	2%	1%	0%	1%	0%
RNA del virus dell'epatite C	0%	0%	1%	0%	0%	1%
Trattamento antivirale	0%	0%	0%	1%	0%	1%

SOC

MedDRA SOC	SIMEPREVIR	DACLATASVIR	SOFOSBUVIR	DASABUVIR	LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR	OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR
Patologie del sistema emolinfopoietico	23%	12%	25%	17%	19%	16%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	18%	9%	11%	8%	7%	9%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	14%	13%	11%	12%	14%	12%
Patologie gastrointestinali	14%	8%	7%	17%	18%	17%
Esami diagnostici	7%	5%	6%	5%	3%	5%
Patologie epatobiliari	7%	1%	3%	12%	2%	12%
Patologie del sistema nervoso	4%	12%	8%	5%	10%	5%
Infezioni ed infestazioni	4%	4%	3%	3%	2%	3%
Disturbi psichiatrici	3%	12%	7%	4%	10%	4%
Patologie cardiache	3%	5%	4%	3%	2%	3%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	3%	3%	2%	0%	2%	0%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	1%	4%	3%	3%	3%	4%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	1%	0%	1%	0%	0%	0%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	0%	5%	4%	4%	1%	4%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	0%	5%	2%	2%	2%	2%
Patologie dell'occhio	0%	3%	1%	0%	1%	0%
Patologie vascolari	0%	1%	2%	2%	2%	2%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	0%	0%	0%	0%	3%	0%
Patologie renali e urinarie	0%	0%	1%	2%	1%	2%
Procedure mediche e chirurgiche	0%	0%	0%	0%	1%	0%

MANCATA RISPOSTA TERAPEUTICA

ADR	SIMEPREVIR	DACLATASVIR	SOFOSBUVIR	DASABUVIR	LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR	OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR
Non rispondente alla terapia	1%	0%	0%	1%	0%	1%
Mancanza di efficacia virologica	1%	3%	1%	2%	1%	2%
Viremia	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Epatite C	0%	1%	0%	0%	1%	0%
Incremento dell'RNA dell'epatite C	1%	0%	2%	1%	1%	1%
Progressione di malattia	0%	0%	0%	0%	1%	0%
Totale	4%	4%	4%	3%	2%	3%

4% 4% 4% 3% 2% 3%

SIMEPREVIR
TOP 10 MedDRA HLGT

MedDRA SOC	MedDRA HLGT	SIMEPREVIR
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemie non emolitiche e mielodepressione	23%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Condizioni dell'epidermide e del derma	16%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministraz	Disturbi sistemici generali NCA	11%
Patologie epatobiliari	Patologie del fegato e delle vie biliari	7%
Patologie gastrointestinali	Segni e sintomi gastrointestinali	5%
Patologie gastrointestinali	Condizioni dei tessuti molli orali	4%
Esami diagnostici	Indagini microbiologiche e sierologiche	4%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Disturbi dell'orecchio interno e dell'VIII nervo cranico	3%
Patologie gastrointestinali	Emorragie gastrointestinali NCA	3%
Infezioni ed infestazioni	Patologie infettive batteriche	3%

Totale coperto dai top 10 HLGT: 77%

High LevelGroup Term (**HLGT**)

System Organ Class (**SOC**)

DACLATASVIR
TOP 10 MedDRA HLGT

MedDRA SOC	MedDRA HLGT	DACLATASVIR
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministraz	Disturbi sistemici generali NCA	10%
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemie non emolitiche e mielodepressione	9%
Disturbi psichiatrici	Disturbi e sintomi d'ansia	6%
Patologie gastrointestinali	Segni e sintomi gastrointestinali	5%
Patologie del sistema nervoso	Cefalee	5%
Patologie del sistema nervoso	Patologie neurologiche NCA	5%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Condizioni dell'epidermide e del derma	5%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Disturbi dell'appetito e della nutrizione generale	3%
Disturbi psichiatrici	Disturbi e anomalie dell'umore NCA	3%
Patologie cardiache	Aritmie cardiache	2%

Totale coperto dai top 10 HLGT: 52%

High Level Group Term (**HLGT**)

System Organ Class (**SOC**)

SOFOSBUVIR
TOP 10 MedDRA HLGT

MedDRA SOC	MedDRA HLGT	SOFOSBUVIR
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemie non emolitiche e mielodepressione	22%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministraz	Disturbi sistemici generali NCA	9%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Condizioni dell'epidermide e del derma	8%
Patologie gastrointestinali	Segni e sintomi gastrointestinali	4%
Patologie epatobiliari	Patologie del fegato e delle vie biliari	3%
Esami diagnostici	Indagini microbiologiche e sierologiche	3%
Patologie del sistema nervoso	Cefalee	3%
Patologie cardiache	Aritmie cardiache	3%
Patologie del sistema nervoso	Patologie neurologiche NCA	3%
Disturbi psichiatrici	Disturbi e sintomi d'ansia	3%

Totale coperto dai top 10 HLGT: 59%

High LevelGroup Term (**HLGT**)

System Organ Class (**SOC**)

DASABUVIR
TOP 10 MedDRA HLGT

MedDRA SOC	MedDRA HLGT	DASABUVIR
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemie non emolitiche e mielodepressione	15%
Patologie epatobiliari	Patologie del fegato e delle vie biliari	11%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazi	Disturbi sistemici generali NCA	11%
Patologie gastrointestinali	Condizioni del peritoneo e retroperitoneo	7%
Patologie gastrointestinali	Segni e sintomi gastrointestinali	7%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Condizioni dell'epidermide e del derma	5%
Patologie cardiache	Insufficienze cardiache	2%
Infezioni ed infestazioni	Infezioni - patogene non specificato	2%
Esami diagnostici	Indagini epatobiliari	2%
Patologie del sistema nervoso	Encefalopatie	2%

Totale coperto dai top 10 HLGT: 64%

High LevelGroup Term (**HLGT**)

System Organ Class (**SOC**)

LADIPASVIR/SOFOSBUVIR
TOP 10 MedDRA HLGT

MedDRA SOC	MedDRA HLGT	LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemie non emolitiche e mielodepressione	17%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministraz	Disturbi sistemici generali NCA	13%
Patologie gastrointestinali	Condizioni del peritoneo e retroperitoneo	6%
Patologie gastrointestinali	Segni e sintomi gastrointestinali	5%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Condizioni dell'epidermide e del derma	5%
Patologie gastrointestinali	Disturbi della motilità gastrointestinale e della defecazione	4%
Patologie del sistema nervoso	Cefalee	4%
Disturbi psichiatrici	Deliri (incl stato confusionale)	4%
Disturbi psichiatrici	Anomalie e disturbi del sonno	3%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Patologie respiratorie NCA	3%

Totale coperto dai top 10 HLGT: 60%

High LevelGroup Term (**HLGT**)

System Organ Class (**SOC**)

OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR TOP 10 MedDRA HLGT

MedDRA SOC	MedDRA HLGT	OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemie non emolitiche e mielodepressione	14%
Patologie epatobiliari	Patologie del fegato e delle vie biliari	11%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministraz	Disturbi sistemici generali NCA	10%
Patologie gastrointestinali	Condizioni del peritoneo e retroperitoneo	6%
Patologie gastrointestinali	Segni e sintomi gastrointestinali	6%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Condizioni dell'epidermide e del derma	6%
Patologie cardiache	Insufficienze cardiache	2%
Infezioni ed infestazioni	Infezioni - patogene non specificato	2%
Esami diagnostici	Indagini epatobiliari	2%
Patologie del sistema nervoso	Encefalopatie	2%

Totale coperto dai top 10 HLGT: 64%

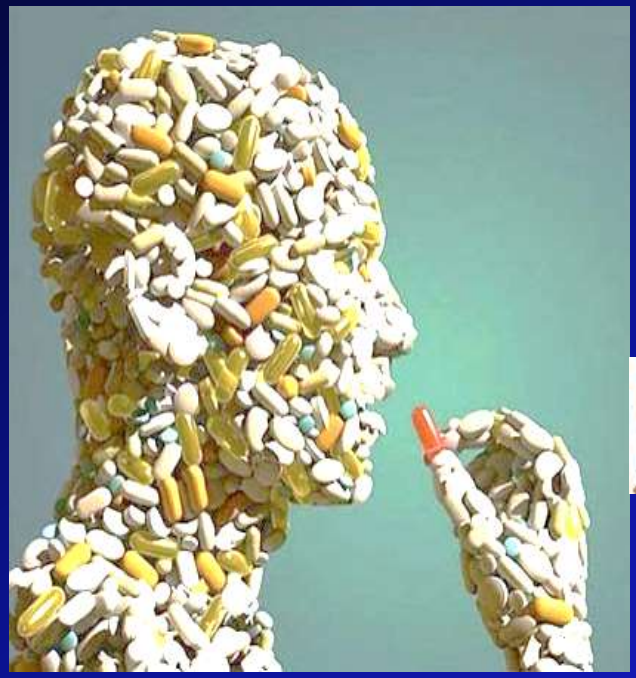
High LevelGroup Term (**HLGT**)

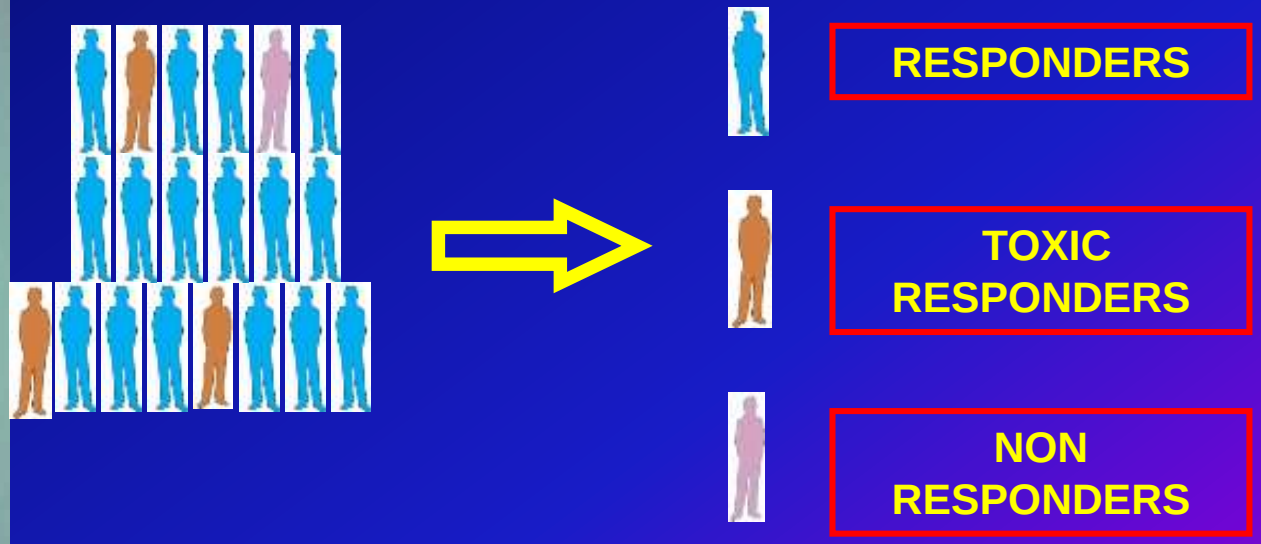
System Organ Class (**SOC**)

PHARMACOGENETICS

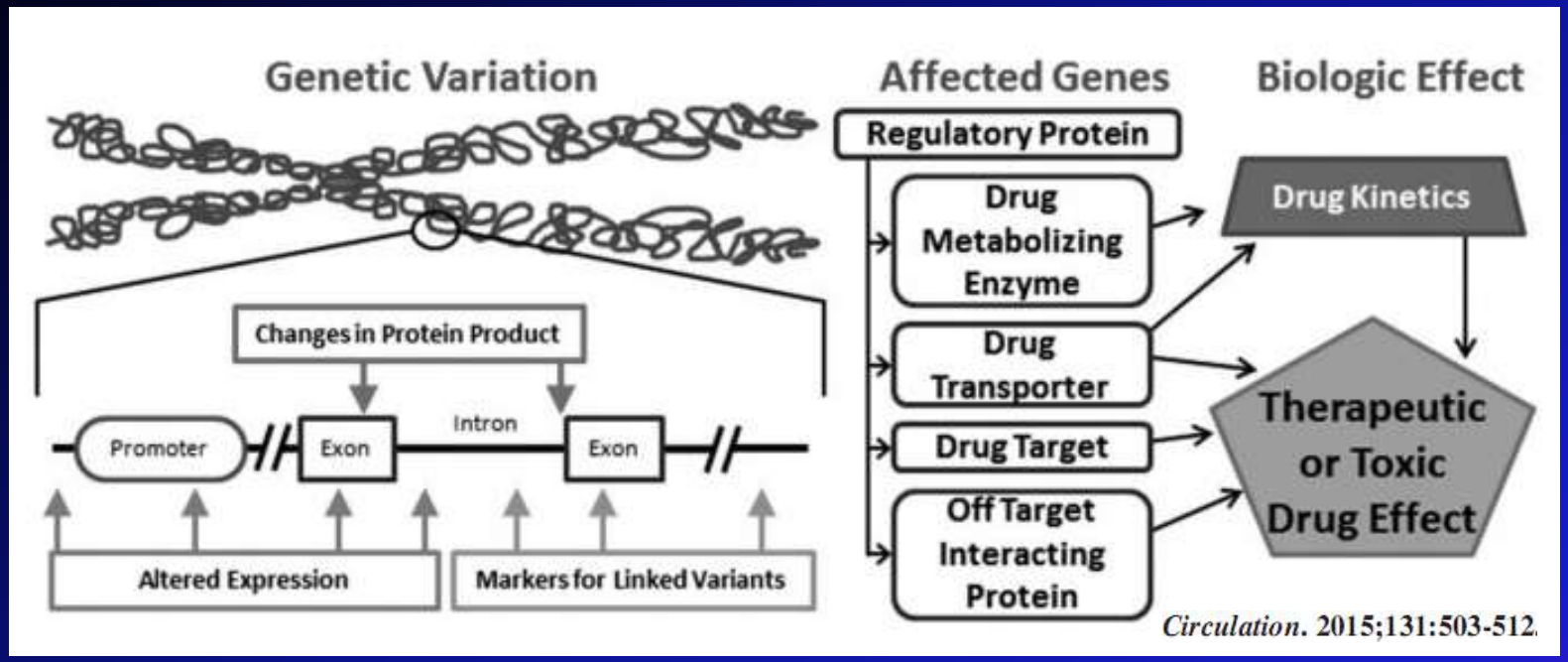
DIRECT-ACTING ANTIVIRALS DAA

Patients with the same diagnosis are usually treated in the same way with conventional drug dose, although their responses to drug therapy will not be the same



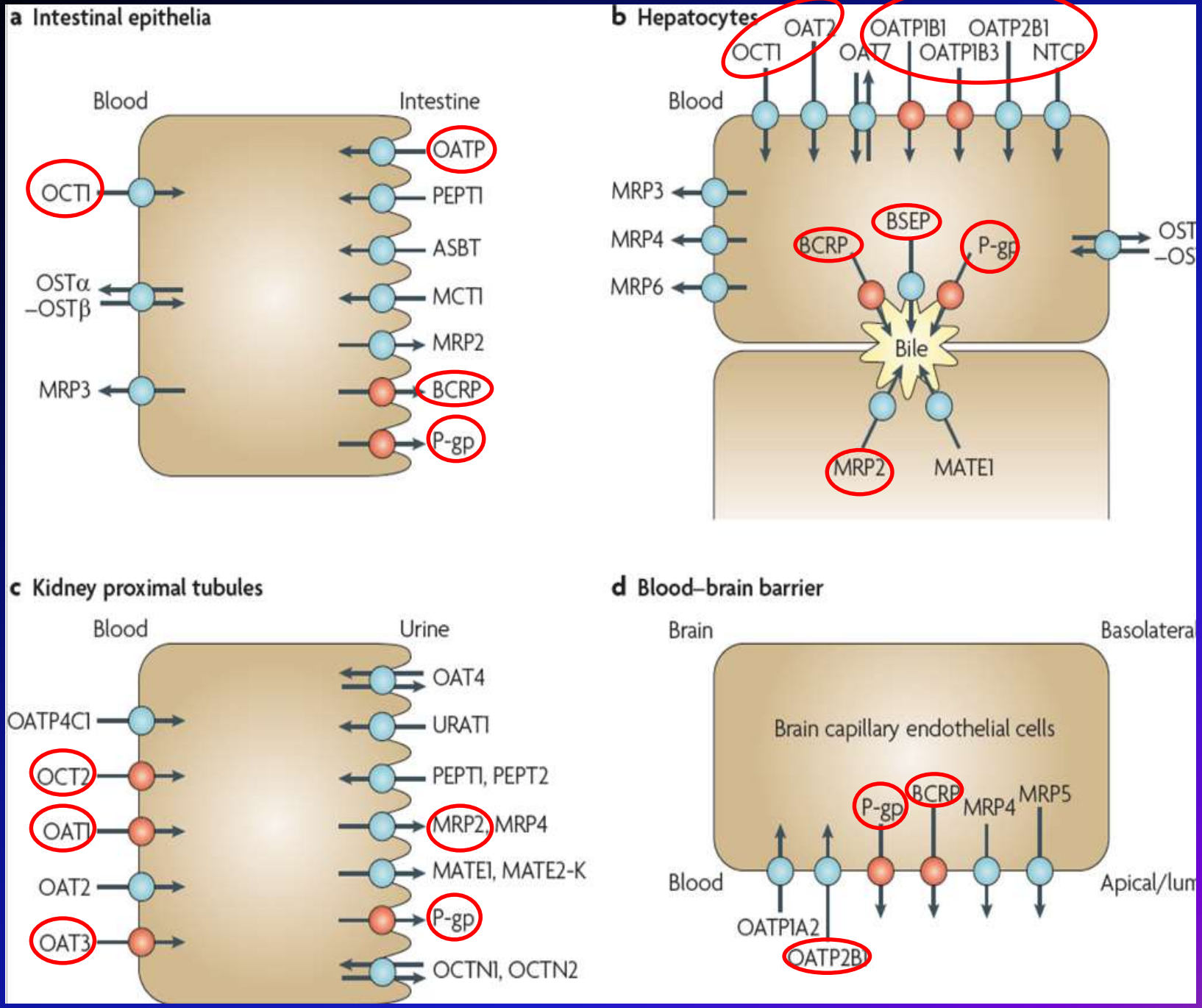


Genetic testing can be used to alter drug selection, optimize drug dosing and prevent unnecessary adverse events



Nell'era della **medicina personalizzata**, le ormai consolidate evidenze scientifiche hanno dimostrato che la risposta ai farmaci è regolata, almeno in parte, da **fattori genetici** e che gli stessi geni implicati in diverse fasi della **farmacocinetica** (ovvero i processi di assorbimento, distribuzione, trasformazione ed escrezione) e della **farmacodinamica** (intesa come azione del farmaco attraverso l'interazione con le molecole bersaglio ed i siti attivi) possono essere responsabili della variabilità interindividuale ad un determinato farmaco

In particolare, **l'identificazione di geni coinvolti nel percorso metabolico dei farmaci potrebbe consentire di effettuare studi di correlazione tra il genotipo degli individui trattati e la relativa risposta terapeutica anche con i nuovi DAA, nonché l'entità delle possibili DDI**


a Intestinal epithelia
Blood
Intestine
OCT1
OATP
PEPT1
ASBT
OSTα
–OSTβ
MCT1
MRP2
MRP3
BCRP
P-gp
b Hepatocytes
OAT2
OATP1B1
OATP2B1
OCT1
OAT7
OATP1B3
NTCP
Blood
MRP3
MRP4
MRP6
BSEP
BCRP
P-gp
Bile
MRP2
MATE1
c Kidney proximal tubules
Blood
Urine
OAT4
OATP4C1
URAT1
OCT2
PEPT1, PEPT2
OAT1
MRP2, MRP4
MATE1, MATE2-K
OAT2
P-gp
OAT3
OCTN1, OCTN2
d Blood–brain barrier
Brain
Basolatera
Brain capillary endothelial cells
P-gp
BCRP
MRP4
MRP5
Blood
Apical/lum
OATP1A2
OATP2B1

TRANSPORTER/ALIAS (GENE)	**DIREC-ACTING ANTIVIRALS DAA**
glycoprotein- P (MDR1/ P-gp)	**SOFOSBUVIR OMBITASVIR PARITAPREVIR RITONAVIR DACLATASVIR DASABUVIR LEDISPAVIR SIMEPREVIR**
breast cancer resistance protein (BCRP/ ABCG2)	**SOFOSBUVIR OMBITASVIR PARITAPREVIR RITONAVIR DACLATASVIR DASABUVIR LEDISPAVIR SIMEPREVIR**
organic cation transporters (OCTs)	**OMBITASVIR PARITAPREVIR RITONAVIR DACLATASVIR DASABUVIR**
organic anion transporters (OATs)	**DASABUVIR**
organic anion transporting polypeptides (OATPs)	**OMBITASVIR PARITAPREVIR RITONAVIR DACLATASVIR SIMEPREVIR**
multidrug resistance protein (MRP)	**OMBITASVIR PARITAPREVIR RITONAVIR**
multidrug and toxin extrusion transporter (MATE)	**SIMEPREVIR**

GRAZIE PER L’ATTENZIONE!