



# AISF

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998  
Iscritta nell'Elenco di cui all'art. 1, comma 353, della Legge 23.12.2005 n. 266, D.P.C.M. 15.4.2011  
Iscritta nell'Elenco di cui all'art. 14, comma 1, del D.L. 14.3.2005, n. 35, convertito nella Legge 14.5.2005 n. 80, D.P.C.M. 15.4.2011



PUBLIC AFFAIRS AWARDS

ECCellenza 2011

SOCIETA'  
ASSOCIAZIONI  
SCIENTIFICHE

## Documento di indirizzo dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato per l'uso razionale dei farmaci anti-HCV disponibili in Italia

Documento pubblicato on line in data 17 Dicembre 2014

**Aggiornamento del 20 Giugno 2018**

### *Commissione Consultiva sui nuovi farmaci per l'Epatite C*

Alessio Aghemo (Coordinatore) *Milano* - Raffaele Bruno, *Pavia* - Alessia Ciancio, *Torino*

Barbara Coco, *Pisa* - Salvatore Petta, *Palermo* - Pierluigi Toniutto, *Udine*

### *Revisione interna ed advisory*

Alfredo Alberti, *Padova* - Antonio Craxì, *Palermo*

### *Comitato Coordinatore AISF*

Salvatore Petta (Segretario), *Palermo*

Mario Masarone, *Napoli* - Francesca Romana Ponziani, *Roma* - Francesco Paolo Russo, *Padova*

Mauro Viganò, *Milano* - Alessandro Vitale, *Padova*

## RAZIONALE DEL DOCUMENTO

L'obiettivo di questo documento è quello di suggerire, alla luce delle evidenze scientifiche l'impiego clinico appropriato dei farmaci ad azione antivirale diretta (DAA) ad oggi disponibili per l'erogazione tramite il SSN nelle categorie di pazienti affetti da epatite C cronica, secondo i criteri approvati dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Ciò allo scopo di massimizzare il beneficio clinico per i pazienti e favorire la corretta allocazione delle risorse, e permettere l'accesso alla terapia con i DAA a tutti i pazienti affetti da epatite C cronica.

Nel documento vengono suggerite le opzioni terapeutiche ottimali per l'utilizzo dei DAA nelle categorie di pazienti identificate da AIFA. Si ritiene che esistano solide evidenze a supporto dell'impatto positivo sulla sopravvivenza determinato dalla guarigione da HCV e pertanto si ritiene che tutti i pazienti affetti da epatite cronica debbano essere trattati e che il trattamento debba essere assegnato secondo giudizio clinico, valutandone l'urgenza da caso a caso all'interno di fasce di gravità di malattia, secondo scienza e coscienza. L'obiettivo finale è di fornire al clinico gli strumenti conoscitivi aggiornati per una valutazione delle indicazioni e delle modalità del trattamento, utilizzando gli schemi terapeutici più vantaggiosi per il paziente.

Visti gli elevati tassi di guarigione e i profili ottimali di sicurezza ottenibili con i regimi di combinazione di DAA, si ritiene che qualsiasi regime basato sull'utilizzo di interferone peghilato sia da considerare controindicato e non debba essere pertanto utilizzato. Allo stesso modo si ritiene che qualsiasi regime che comprenda un solo DAA sia sempre da considerare subottimale rispetto a un'alternativa basata sulla combinazione di 2 o più DAA.

Il giudizio sui vari schemi terapeutici viene espresso tenendo in considerazione, limitatamente ai farmaci disponibili e rimborsabili nelle varie categorie di pazienti, il beneficio che arreca al paziente, valutando cioè l'efficacia, la durata del trattamento, la possibilità di preferire combinazioni senza Ribavirina e gli effetti indesiderati. Rimangono inalterate le considerazioni generali sulla gestione clinica del paziente epatopatico. In particolare, si raccomanda un attento monitoraggio del paziente dopo il termine di una terapia, soprattutto se con malattia più avanzata e/o con pregresso scompenso per il rischio di danno epatico severo in caso di relapse con *flare* epatitico.

Il documento è stato redatto in base alle evidenze scientifiche e in accordo all'art. 32 della Costituzione Italiana, che sancisce la tutela della salute come "diritto fondamentale dell'individuo e l'interesse della collettività"; non rappresenta una linea guida ma si allinea, per gli schemi terapeutici e le valutazioni di efficacia, ai risultati degli studi registrativi e di pratica clinica e alle correnti raccomandazioni della *European Association for the Study of the Liver* (EASL), oltre che ai precedenti documenti dell'Associazione. Il documento non è ispirato a logiche di economicità ma alla tutela della salute del paziente, nell'ottica cioè di garantirgli la terapia migliore, secondo le conoscenze attuali. Il documento sarà periodicamente aggiornato in considerazione di eventuali nuove indicazioni, della disponibilità di altri farmaci utilizzabili singolarmente o in combinazioni. Viene ricordato che l'utilizzo dei nuovi farmaci anti HCV è subordinato alla corretta definizione del genotipo e del sottotipo virale. Si sconsiglia l'uso di test di prima generazione basati sull'analisi di una sola regione genomica (UTR) di HCV in quanto si sono dimostrati scarsamente attendibili in termini di predizione del genotipo, in particolare dei sottotipi del genotipo 1. Tutti i pazienti valutati con questi saggi, o di cui non si conosce la metodica, vanno considerati con genotipo ignoto ed è dunque raccomandata una nuova determinazione. A tal fine si consiglia l'utilizzo di test di nuova generazione, che abbiano come target due regioni genomiche di HCV simultaneamente. In caso di risultato non chiaro (genotipo 1 non specificato, genotipo misto o genotipo indeterminato) si consiglia di ricorrere al sequenziamento di HCV nella regione NS5B o al test di resistenza genotipica.

In seguito al verificarsi di 24 casi documentati di riattivazione di HBV in pazienti con epatite cronica C in trattamento con antivirali diretti (DAAs) contro HCV, la *Federal Drug Administration* (FDA) ha emesso una segnalazione per richiamare l'attenzione del clinico e del paziente su questo aspetto.

Si ritiene doveroso raccomandare di caratterizzare il profilo sierologico per l'infezione HBV (mediante la determinazione di HBsAg, HBsAb e HBcAb) in pazienti HCV positivi prima di sottoporli al trattamento antivirale con DAAs. I pazienti HBsAg+ con indicazione alla terapia antivirale per HBV devono essere trattati seguendo le raccomandazioni AISF. I pazienti HBsAg+ senza indicazione alla terapia antivirale per HBV dovrebbero essere sottoposti al monitoraggio dei valori di transaminasi e di HBV-DNA in concomitanza agli altri controlli biochimici previsti durante e dopo la terapia antivirale per HCV, o in base alle esigenze cliniche, al fine di identificare una possibile riattivazione di HBV. In questi pazienti è possibile iniziare una profilassi antivirale per prevenire il rischio di riattivazione, tale profilassi va mantenuta per almeno 12 settimane dopo la sospensione dei DAA. La scelta se preferire un attento monitoraggio od iniziare una profilassi anti-HBV va

discussa con il paziente e deve tenere in considerazione la severità di malattia epatica e la disponibilità del paziente ad aderire ad uno stretto monitoraggio. Nei pazienti HBsAg-, HBsAb+/-, HBcAb+, la ricerca di HBsAg e HBVDNA dovrebbe essere considerata in caso di documentato incremento dei valori delle transaminasi, in assenza di una definita etiologia, soprattutto nei pazienti immunocompromessi e/o trapiantati di organo solido o di midollo.

Al fine di rendere il presente documento più fruibile per una facile e rapida consultazione da parte dei clinici, di sotto sono indicati soltanto i regimi terapeutici che includono combinazioni di farmaci rimborsabili ad oggi dal Sistema Sanitario Nazionale in Italia (SSN) e che si ritengono ottimali per il trattamento dei pazienti con infezione cronica HCV.

## **Bibliografia**

1. Potthoff A, Wedemeyer H, Boecher WO, et al. The HEP-NET B/C co-infection trial: A prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. *J Hepatol* 2008; 49: 688-94.
2. Hamzaoui L, El Bouchtili S, Siai K, Mahmoudi M, Azzouz MM. Hepatitis B virus and hepatitis C virus co-infection: a therapeutic challenge. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: e16-20.
3. Sagnelli E, Coppola N, Messina V, et al. HBV superinfection in hepatitis C virus chronic carriers, viral interaction, and clinical course. *Hepatology* 2002; 36: 1285-91.
4. Reig M, Mariño Z, Perelló C, et al, Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus -related HCC undergoing interferon-free therapy: a note of caution. *J Hepatol* 2016; 65: 719-72.
5. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct acting antivirals. *J Hepatol* 2016; 65: 727-33.
6. Cammà C, Cabibbo G, Craxì A. Direct antiviral agents and risk for HCC early recurrence: Much ado about nothing. *J Hepatol* 2016; 65: 861-2.
7. The ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma (ANRS CO22 HEPATHER, CO12 CirVir and CO23 CUIPILT cohorts). Lack of evidence of an effect of Direct Acting Antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts. *J Hepatol* 2016; 65: 734-40.
8. Romano A, Piovesan S, Anastassopoulos G, et al. Incidence and pattern of "de novo" hepatocellular carcinoma in HCV patients treated with oral DAAs. Presented at: AASLD Liver Cancer Meeting; Boston, Massachusetts, November 11-15, 2016. Abstract 19.
9. Cabibbo G, Petta S, Barbara M, Hepatic decompensation is the major driver of death in HCV-infected cirrhotic patients with successfully treated early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2017 Feb 10. pii: S0168-8278(17)30070-3. doi: 10.1016/j.jhep.2017.01.033.

## ***Note alla lettura ed abbreviazioni***

Gli schemi terapeutici vengono elencati in base al grado di giudizio; in caso di giudizio analogo, l'elenco viene stilato in ordine alfabetico in base alla prima lettera della prima abbreviazione dello schema terapeutico. Nel caso in cui degli schemi abbiano la stessa prima lettera, l'elenco viene stilato in base alla prima lettera della seconda abbreviazione.

EBR = elbasvir; GLE = glecaprevir; GZR = grazoprevir; PIB = pibrentasvir; RBV = ribavirina; SOF = sofosbuvir; VEL= velpatasvir; VOX=Voxilaprevir.

## L'INFEZIONE DA HCV IN ITALIA: CENNI EPIDEMIOLOGICI E PROGRAMMI DI SCREENING

L'Italia è tra i Paesi europei con il maggior numero di persone esposte al virus dell'epatite C (HCV). Studi effettuati negli anni '90 rilevavano elevati tassi di diffusione dell'infezione con un picco d'incidenza nell'età più avanzata (> 70 anni) ed una variabilità significativa tra Nord e Sud, aree metropolitane e rurali.

Nelle scorse due decadi, analogamente a quanto avvenuto in Europa, anche nel nostro Paese si è registrata una significativa modificazione dell'epidemiologia dell'infezione da HCV.

Gli studi più recenti stimano che circa l'1-2,2% della popolazione italiana sia venuta a contatto con il virus (dato dimostrato dalla positività degli anticorpi anti-HCV) e tra questi circa il 75% presenti un'infezione attiva. In Italia, la prevalenza di persone affetta da epatite C si stima dunque essere compresa, oggi, tra 0,74 e 1,7% (circa 297.000 - 670.000 soggetti).

Esiste ancora una variabilità tra Nord e Centro-Sud ma di minore rilevanza clinica rispetto al passato (nel 2015 un'indagine condotta in 5 città metropolitane rilevava una prevalenza di 1.6%, 2.6% e 2.4% rispettivamente nel Nord, Centro e Sud-Italia) mentre si conferma una significativa variazione in rapporto all'età. Independentemente dall'area geografica, la prevalenza dell'infezione è massima (7%) nei nati tra il 1935 e 1944 e tende a diminuire progressivamente nella popolazione più giovane fino a raggiungere un livello minimo (0.2%) nei nati dopo il 1984, riflettendo un effetto "coorte" legato ad una modalità di acquisizione dell'infezione per via parenterale (uso di siringhe di vetro, trasfusioni e somministrazione di plasma-derivati, convivenza con pazienti infetti) non più attiva. Un secondo, minor, picco di prevalenza (1.6%) si osserva nei nati tra il 1965 e 1974 e ciò è da correlarsi all'utilizzo di droghe per via endovenosa negli anni '80-'90. In accordo a ciò, dovremmo nei prossimi anni assistere ad una ulteriore progressiva riduzione della prevalenza dell'infezione causata dall'invecchiamento della popolazione e dall'esaurimento del *reservoir* del virus.

Anche da dati recenti, il genotipo prevalente in Italia risulta essere il genotipo 1 (circa il 55% dei soggetti infetti).

Un argomento di grande attualità ed ancora controverso riguarda i programmi di screening mirati ad identificare soggetti con infezione da HCV non ancora nota.

La diminuzione dei casi incidenti di epatite da HCV, la crescente numerosità di pazienti che hanno ottenuto l'eradicazione dell'infezione grazie al trattamento con antivirali ad azione diretta con riduzione del "*viral burden*" e del rischio di trasmissione dell'infezione e, non ultimo, i costi e la sostenibilità scoraggiano programmi di screening di *massa*. D'altra parte, considerazioni altresì rilevanti e dunque favorevoli ad una ricerca dei soggetti infetti sono:

- la disponibilità di cure altamente efficaci e gravate da minimi effetti collaterali

- l'evidenza, ormai inequivocabilmente dimostrata, che il trattamento precoce dell'infezione da HCV ha un vantaggio sia a livello del singolo individuo (riduzione del rischio di evoluzione della malattia epatica e minore incidenza delle complicanze ad essa correlate) sia a livello della popolazione generale (riduzione dei costi di gestione sanitaria di cirrosi, epatocarcinoma e trapianto di fegato; riduzione del rischio di trasmissione dell'infezione ad altri individui).

Quanto esposto è oggetto di discussione nella comunità scientifica ed a livello delle istituzioni e pone in risalto la necessità di coordinare gli sforzi tra medici specialisti, medici di medicina generale e medici che lavorano in strutture presso cui gravitano soggetti ad alto rischio di infezione, per effettuare uno screening in tutte le categorie considerate a rischio (*case-finding*) e quindi avviare programmi di *linkage to care*:

- soggetti sottoposti a trasfusioni di sangue o plasmaderivati ;
- soggetti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore;
- soggetti che abbiano effettuato iniezioni con siringhe di vetro non monouso
- soggetti sottoposti a tatuaggi e/o piercing;
- soggetti con insufficienza renale cronica in terapia dialitica;
- soggetti con infezione da HIV;
- soggetti con storia pregressa o attiva di uso di sostanze stupefacenti per via ev, seguiti o meno nei servizi per le Dipendenze (SerD);
- detenuti in carcere o in strutture socio-sanitarie (orfanotrofi; case di accoglienza; case-famiglia);
- conviventi o soggetti che possano aver avuto contatti a rischio con persone infette (si intende a tal riguardo anche la condivisione di strumentario per manicure, pedicure, rasoi o spazzolini da denti);
- omosessuali maschi (MSM);
- soggetti con alterazione delle transaminasi.

## Bibliografia

1. Cozzolongo R, Osella AR, Elba S et al. *Epidemiology of HCV infection in the general population: a survey in a southern Italian town*. Am J Gastroenterol. 2009 Nov;104 (11):2740-6
2. Guadagnino V, Stroffolini T, Caroleo B et Al. *Hepatitis C virus infection in an endemic area of Southern Italy 14 years later: evidence for a vanishing infection*. Dig Liv Dis 2013 May; 45(5):403-7
3. Kondili L. et al. *Rapporto ISS 15/35*;
4. Di Marco V. et al. *WEF 2016*;
5. Andriulli A, Stroffolini T, Mariano A et al. Declining prevalence and increasing awareness of HCV infection in Italy: a population-based survey in five metropolitan areas. *Europ J Intern Med*, 2018 *in press*
6. Ruggeri M, Coretti S, Gasbarrini A, Cicchetti A. Economic Assessment of an Anti-HCV Screening Program in Italy. *Value Health*. 2013 Sep-Oct;16(6):965-72.

## Farmaci antivirali per HCV

Genotipo	Regimi Pangenotipici			Regimi Genotipo dipendenti
	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX*	GZR/EBR
Genotipo 1	Si	Si	Si	Si
Genotipo 2	Si	Si	Si	No
Genotipo 3	Si	Si	Si	No
Genotipo 4	Si	Si	Si	Si
Genotipo 5	Si	Si	Si	No
Genotipo 6	Si	Si	Si	No

\*Solo nel ritrattamento di pazienti con fallimento a DAA

**1. 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**

Il trattamento del paziente in classe A di Child-Pugh è suggerito in ogni caso sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica, in quanto non è escluso che la malattia possa progredire pur in presenza dell'abbattimento della replicazione virale. Una particolare attenzione va posta al trattamento di: pazienti in classe A6 di Child-Pugh; pazienti che abbiano in precedenza avuto episodi di scompenso clinico e funzionale; pazienti di età avanzata o con comorbilità di rilievo clinico. Tali pazienti possono presentare un aumentato rischio di tossicità in corso di trattamento antivirale (specie in caso di utilizzo di schedule terapeutiche con inibitori della proteasi NS3/4A), potenzialmente in grado di accelerare la progressione di malattia.

**Genotipo 1a, 1b naive o *experienced* a IFN/RBV con cirrosi Child-Pugh A con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento**

GLE + PIB 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in pazienti in classe A5 di Child-Pugh sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Questo schema può essere utilizzato anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.		
GZR + EBR 12 settimane (1b) GZR + EBR ± RBV 12-16 settimane (1a)	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in pazienti in classe A5 di Child-Pugh, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Nei pazienti con genotipo 1b la durata del trattamento è di 12 settimane senza ribavirina. Lo schema a 16 settimane con ribavirina deve essere considerato nei pazienti con genotipo 1a in caso di HCV RNA al basale >800.000 UI/mL e/o presenza di polimorfismi specifici di NS5A che causano una riduzione di almeno 5 volte dell'attività di elbasvir (L/M28T/A, R/Q30E/H/R/G/K/L/D, L31M/V/F, H58D, e Y93C/H/N). In questi pazienti si consiglia di preferire un altro dei regimi elencati privo di RBV.		
SOF + VEL 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Questo schema può essere utilizzato anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.		

**Genotipo 1a, 1b naive o *experienced* a IFN/RBV con cirrosi Child-Pugh B con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento**

Il trattamento del paziente in classe B di Child-Pugh è suggerito in ogni caso sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica, in centri epatologici con comprovata esperienza nella gestione dei pazienti con malattia epatica avanzata, in quanto non è escluso che la malattia possa progredire pur in presenza dell'abbattimento della replicazione virale. L'utilizzo di inibitori della proteasi NS3/4A pone il rischio di tossicità e di aggravio della malattia epatica.

SOF + VEL + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. L'utilizzo della ribavirina va sempre considerato in pazienti in grado di tollerarla. Questo schema può essere utilizzato anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.		

**Genotipo 2: naive o *experienced* ad IFN/RBV con cirrosi Child-Pugh A con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento**

GLE + PIB 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in pazienti in classe A5 di Child-Pugh, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza.		

SOF + VEL 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza.		

**Genotipo 2: naive o *experienced* ad IFN/RBV con cirrosi Child-Pugh B con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento**

Il trattamento del paziente in classe B di Child-Pugh è suggerito in ogni caso sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica, in centri epatologici con comprovata esperienza nella gestione dei pazienti con malattia epatica avanzata, in quanto non è escluso che la malattia possa progredire pur in presenza dell'abbattimento della replicazione virale. L'utilizzo di inibitori della proteasi NS3/4A pone il rischio di tossicità e di aggravio della malattia epatica.

SOF + VEL + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. L'utilizzo di ribavirina va sempre considerato in pazienti in grado di tollerarla.		

**Genotipo 3: naive o *experienced* a IFN/RBV con cirrosi Child-Pugh A con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento**

GLE + PIB 12-16 settimane

**Ottimale**



Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in pazienti in classe A5 di Child-Pugh, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. La durata di 16 settimane va preferita nei pazienti che hanno fallito un precedente trattamento con IFN e Ribavirina ± Sofosbuvir o Sofosbuvir + Ribavirina.

SOF + VEL ± RBV 12 settimane

**Ottimale**



Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. L'opzione di terapia a 12 settimane con ribavirina va sempre considerata nei pazienti in grado di tollerarla.

**Genotipo 3: naive o *experienced* a IFN/RBV con cirrosi Child-Pugh B con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento**

Il trattamento del paziente in classe B di Child-Pugh è suggerito in ogni caso sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica, in centri epatologici con comprovata esperienza nella gestione dei pazienti con malattia epatica avanzata, in quanto non è escluso che la malattia possa progredire pur in presenza dell'abbattimento della replicazione virale. L'utilizzo di inibitori della proteasi NS3/4A pone il rischio di tossicità e di aggravio della malattia epatica.

SOF + VEL + RBV 12 settimane

**Ottimale**



Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. L'utilizzo di ribavirina va sempre considerato nei pazienti in grado di tollerarla.

**Genotipo 4 naive o *experienced* a IFN/RBV con cirrosi Child-Pugh A con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento**

GLE + PIB 12 settimane

**Ottimale**



Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in pazienti in classe A5 di Child-Pugh, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza.

GZR + EBR ± RBV 12-16 settimane

**Ottimale**



Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in pazienti in classe A5 di Child-Pugh, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Nei pazienti con HCV RNA al basale <800.000 UI/mL la durata del trattamento è di 12 settimane senza ribavirina. Lo schema a 16 settimane con ribavirina deve essere considerato nei pazienti con carica virale di HCV RNA al basale >800.000 UI/mL. In questi pazienti si consiglia di preferire un altro dei regimi elencati privo di RBV.

SOF + VEL 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza.		

**Genotipo 4 naive o *experienced* a IFN/RBV con cirrosi Child-Pugh B con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento**

Il trattamento del paziente in classe B di Child-Pugh è suggerito in ogni caso sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica, in centri epatologici con comprovata esperienza nella gestione dei pazienti con malattia epatica avanzata, in quanto non è escluso che la malattia possa progredire pur in presenza dell'abbattimento della replicazione virale. L'utilizzo di inibitori della proteasi NS3/4A pone il rischio di tossicità e di aggravio della malattia epatica.

SOF + VEL + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. L'utilizzo della ribavirina va sempre considerato in pazienti in grado di tollerarla.		

### Criterio 1 AIFA (CPT A5)

Genotipo	Regimi Pangenotipici		Regimi Genotipo dipendenti
	SOF/VEL	GLE/PIB	GZR/EBR
Genotipo 1a	12 settimane	12 settimane	12 settimane se HCVRNA <800.000 IU/MI e no RAS significative in NS5a
Genotipo 1b	12 settimane	12 settimane	12 settimane
Genotipo 2	12 settimane	12 settimane	No
Genotipo 3	12 settimane +- RBV	12-16 settimane	No
Genotipo 4	12 settimane	12 settimane	12 settimane se HCV RNA <800.000 IU/MI
Genotipo 5	12 settimane	12 settimane	No
Genotipo 6	12 settimane	12 settimane	No

## Criterio 1 AIFA (CPT A6-B9)

Genotipo	Regimi Pangenotipici		Regimi Genotipo dipendenti
	SOF/VEL	GLE/PIB	GZR/EBR
Genotipo 1a	12 settimane + RBV	No	No
Genotipo 1b	12 settimane + RBV	No	No
Genotipo 2	12 settimane + RBV	No	No
Genotipo 3	12 settimane + RBV	No	No
Genotipo 4	12 settimane + RBV	No	No
Genotipo 5	12 settimane + RBV	No	No
Genotipo 6	12 settimane + RBV	No	No

## 2. EPATITE RICORRENTE HCV-RNA POSITIVA DEL FEGATO TRAPIANTATO IN PAZIENTE STABILE CLINICAMENTE E CON LIVELLI OTTIMALI DI IMMUNOSOPPRESSIONE

La valutazione clinica e la terapia antivirale del paziente trapiantato di fegato è da considerarsi di stretta pertinenza dello specialista epatologo con comprovata esperienza nella gestione delle problematiche mediche del paziente sottoposto a trapianto di fegato. La disponibilità di strategie terapeutiche ad elevata efficacia e con minimi interazioni farmacologiche con i farmaci immunosoppressori, rendono in questa categoria di pazienti, non di prima scelta l'impiego di schemi terapeutici comprendenti inibitori della proteasi NS3 di HCV.

Queste raccomandazioni si basano sui risultati di sicurezza ed efficacia ottenuti dall'impiego dei regimi terapeutici senza interferone nei pazienti con recidiva di epatite da HCV dopo trapianto per qualunque categoria di fibrosi. Nonostante vi sia un forte razionale biologico e clinico nel considerare di trattare la ricorrenza epatitica del *graft* il più precocemente possibile, la scelta del momento ideale per iniziare il trattamento deve considerare con priorità l'ottenimento di una stabilità clinica del paziente, unitamente al raggiungimento di livelli stabili di immunosoppressione.

### Genotipo 1a, 1b naive o *experienced* a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF + VEL ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV. L'utilizzo della ribavirina, se utilizzabile e tollerata, va sempre considerato nei pazienti con cirrosi in classe B di Child.		

GLE + PIB 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Questa associazione è stata ad oggi studiata solo in 100 pazienti all'interno di studi clinici condotti in pazienti trapiantati di fegato e rene. Per quanto l'efficacia di questo regime sia ottimale, si ritiene che le DDI con farmaci immunosoppressori e i pochi dati a supporto della sicurezza nella pratica clinica la rendano non idonea ad essere la terapia di prima linea. E' controindicata in associazione alla ciclosporina somministrata ad un dosaggio >100 mg/die. La concomitante somministrazione con il tacrolimus incrementa i livelli plasmatici di quest'ultimo del 50%. Non può essere utilizzata nei pazienti con cirrosi in classe B e C di Child		

**Genotipo 2: naive o *experienced* a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento**

SOF + VEL ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. L'utilizzo della ribavirina, se utilizzabile e tollerata, va sempre considerato nei pazienti con cirrosi in classe B di Child.</p>		

GLE + PIB 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Questa associazione è stata ad oggi studiata solo in 100 pazienti all'interno di studi clinici condotti in pazienti trapiantati di fegato e rene. Per quanto l'efficacia di questo regime sia ottimale, vi sono significative si ritiene che le DDI con farmaci immunosoppressori e i pochi dati a supporto della sicurezza nella pratica clinica la rendano non idonea ad essere la terapia di prima linea. E' controindicata in associazione alla ciclosporina somministrata ad un dosaggio &gt;100 mg/die. La concomitante somministrazione con il tacrolimus incrementa i livelli plasmatici di quest'ultimo del 50%. Non può essere utilizzata nei pazienti con cirrosi in classe B e C di Child.</p>		

**Genotipo 3: naive o *experienced* a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento**

SOF + VEL + RBV 12-24 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. Può essere utilizzata anche nelle fasi avanzate di malattia epatica (classi B e C di Child-Pugh). Il prolungamento della durata di terapia a 24 settimane è consigliato nei pazienti <i>experienced</i> a precedenti trattamenti.</p>		

GLE + PIB 12-16 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Questa associazione è stata ad oggi studiata solo in 100 pazienti all'interno di studi clinici condotti in pazienti trapiantati di fegato e rene. Per quanto l'efficacia di questo regime sia ottimale, si ritiene che le DDI con farmaci immunosoppressori e i pochi dati a supporto della sicurezza nella pratica clinica la rendano non idonea ad essere la terapia di prima linea. E' controindicata in associazione alla ciclosporina somministrata ad un dosaggio &gt;100 mg/die. La concomitante somministrazione con il tacrolimus incrementa i livelli plasmatici di quest'ultimo del 50%. Non può essere utilizzata nei pazienti con cirrosi in classe B e C di Child.</p>		

**Genotipo 4 naive o *experienced* a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento**

SOF + VEL ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. L'aggiunta della ribavirina è sempre consigliata nei pazienti con cirrosi in classe B di Child.</p>		

GLE + PIB 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Questa associazione è stata ad oggi studiata solo in 100 pazienti all'interno di studi clinici condotti in pazienti trapiantati di fegato e rene. Per quanto l'efficacia di questo regime sia ottimale, si ritiene che le DDI con farmaci immunosoppressori e i pochi dati a supporto della sicurezza nella pratica clinica la rendano non idonea ad essere la terapia di prima linea. E' controindicata in associazione alla ciclosporina somministrata ad un dosaggio &gt;100 mg/die. La concomitante somministrazione con il tacrolimus incrementa i livelli plasmatici di quest'ultimo del 50%. Non può essere utilizzata nei pazienti con cirrosi in classe B e C di Child.</p>		

## Criterio 2 AIFA

Genotipo	Regimi Pangenotipici	
	SOF/VEL <sup>+</sup>	GLE/PIB <sup>*</sup>
Genotipo 1a	12 settimane	12 settimane
Genotipo 1b	12 settimane	12 settimane
Genotipo 2	12 settimane	12 settimane
Genotipo 3	12 settimane	12-16 settimane
Genotipo 4	12 settimane	12 settimane
Genotipo 5	12 settimane	12 settimane
Genotipo 6	12 settimane	12 settimane

**\*Non utilizzare in Child A0 ed in Child B, in caso di pregresso episodio di scompenso idrosalino, ed in caso di presenza di segni di ipertensione portale clinicamente significativa**

**+ Associare ribavirina se Child B**

3. TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON GRAVI MANIFESTAZIONI EXTRA-EPATICHE HCV-CORRELATE (SINDROME CRIOGLOBULINEMICA CON DANNO D'ORGANO, SINDROMI LINFOPROLIFERATIVE A CELLULE B)
4. TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON FIBROSI METAVIR F3 (O CORRISPONDENTE ISHAK)
7. TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON FIBROSI METAVIR F2 (O CORRISPONDENTE ISHAK) E/O COMORBILITÀ A RISCHIO DI PROGRESSIONE DEL DANNO EPATICO [COINFEZIONE HBV, COINFEZIONE HIV, MALATTIE CRONICHE DI FEGATO NON VIRALI, DIABETE MELLITO IN TRATTAMENTO FARMACOLOGICO, OBESITÀ (BODY MASS INDEX  $\geq 30$  KG/M<sup>2</sup>), EMOGLOBINOPATIE E COAGULOPATIE CONGENITE].
8. TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON FIBROSI METAVIR F0-F1 (O CORRISPONDENTE ISHAK) E/O COMORBILITÀ A RISCHIO DI PROGRESSIONE DEL DANNO EPATICO [COINFEZIONE HBV, COINFEZIONE HIV, MALATTIE CRONICHE DI FEGATO NON VIRALI, DIABETE MELLITO IN TRATTAMENTO FARMACOLOGICO, OBESITÀ (BODY MASS INDEX  $\geq 30$  KG/M<sup>2</sup>), EMOGLOBINOPATIE E COAGULOPATIE CONGENITE].
9. TERAPIA DEGLI OPERATORI SANITARI INFETTI

Si ritiene che a queste categorie di pazienti si possano applicare raccomandazioni comuni che non differiscono in base al criterio AIFA.

**Genotipo 1a, 1b: naive o *experienced* a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento**

GLE + PIB 8 settimane	<b>Ottimale</b>	
-----------------------	-----------------	--

Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Questo schema può essere utilizzato anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.

GZR + EBR 12 settimane (1b) GZR + EBR ± RBV 12-16 settimane (1a)	<b>Ottimale</b>	
---	-----------------	--

Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Nei pazienti con genotipo 1b la durata del trattamento è di 12 settimane senza ribavirina. Lo schema a 16 settimane con ribavirina deve essere considerato nei pazienti con genotipo 1a in caso di HCV RNA al basale  $>800.000$  UI/mL e/o presenza di polimorfismi specifici di NS5A che causano una riduzione di almeno 5 volte dell'attività di elbasvir (L/M28T/A, R/Q30E/H/R/G/K/L/D, L31M/V/F, H58D, e Y93C/H/N). In questi pazienti si consiglia di preferire un altro dei regimi elencati privo di RBV.

SOF + VEL 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Questo schema può essere utilizzato anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.		

**Genotipo 2: naive o *experienced* a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento**

GLE + PIB 8 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza.		

SOF + VEL 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza.		

**Genotipo 3: naive o *experienced* a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento**

GLE + PIB 8-16 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. La durata di 16 settimane deve essere utilizzata in pazienti con precedente fallimento a PegIFN e Ribavirina con o senza Sofosbuvir o Sofosbuvir e Ribavirina.		

SOF + VEL 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza.		

**Genotipo 4: naive o *experienced* a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento**

GLE + PIB 8 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza.		

GZR + EBR ± RBV 12-16 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Nei pazienti con HCV RNA al basale >800.000 UI/mL, lo schema corretto prevede 16 settimane di terapia con l'aggiunta di RBV, pertanto si consiglia di preferire un altro dei regimi elencati privo di RBV.		

SOF + VEL 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza.		

### Criterio 3,4,7,8,9

Genotipo	Regimi Pangenotipici		Regimi Genotipo dipendenti
	SOF/VEL	GLE/PIB	GZR/EBR
Genotipo 1a	12 settimane	8 settimane	12 settimane se HCVRNA <800.000 IU/MI e no RAS significative in NS5a
Genotipo 1b	12 settimane	8 settimane	12 settimane
Genotipo 2	12 settimane	8 settimane	No
Genotipo 3	12 settimane	8-16 settimane	No
Genotipo 4	12 settimane	8 settimane	12 settimane se HCV RNA <800.000 IU/MI
Genotipo 5	12 settimane	8 settimane	No
Genotipo 6	12 settimane	8 settimane	No

**5. 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**

L'indicazione e la gestione della terapia antivirale nei pazienti in lista di attesa per trapianto è raccomandata solo per epatologi esperti nella gestione del paziente con malattia di fegato avanzata, operanti o in stretta collaborazione con gli epatologi referenti dei centri di trapianto epatico.

Al fine di ottenere un'efficace prevenzione della ricorrenza della epatite HCV relata post trapianto, basandosi sui dati derivanti dagli studi effettuati sulla combinazione terapeutica di sofosbuvir + ribavirina, è necessario mantenere il paziente con una soppressione della replica virale di almeno 30 giorni continuativi prima del trapianto. Su tali premesse sono state privilegiate in termini di raccomandazione le terapie che possono essere utilizzate per periodi di tempo più brevi. Oltre a questo, poiché la quota dei pazienti in lista con epatocarcinoma su cirrosi compensata rimane ad alto rischio di scompenso clinico della malattia epatica, appare ragionevole scegliere da subito uno schema di terapia antivirale che comprenda farmaci utilizzabili anche nella cirrosi scompensata.

Se l'obiettivo di candidare il paziente alla terapia antivirale pre-trapianto è quello di prevenire la ricorrenza dell'infezione post trapianto, il tempo stimato di attesa in lista deve essere attentamente valutato per permettere di raggiungere questo obiettivo. Appare inoltre importante considerare con attenzione l'opzione di trattate prima del trapianto i pazienti con malattia epatica scompensata sostenuta dal genotipo 3 di HCV in quanto ad oggi rappresenta il genotipo con maggior tasso, ancorché contenuto, di fallimento alla terapia antivirale per il quale non sono attualmente disponibili efficaci strategie di ritrattamento.

**Genotipo 1a, 1b naive o *experienced* a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento**

SOF + VEL ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. Può essere utilizzata anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV. L'uso di ribavirina è sempre consigliato nei pazienti con cirrosi scompensata.		

GLE + PIB 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia ottimale nei pazienti con cirrosi compensata mentre è controindicata nei pazienti con cirrosi in classe A6, B e C di Child, in coloro con precedenti episodi di scompenso ascitico o con ipertensione portale clinicamente significativa.		
GZR + EBR 12 settimane (1b) GZR + EBR ± RBV 12-16 settimane (1a)	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia ottimale nei pazienti con cirrosi epatica in classe A5 di Child-Pugh, sostenuta dal genotipo 1b, nei quali è possibile utilizzare lo schema di durata a 12 settimane senza ribavirina. Nei pazienti con genotipo 1a, lo schema a 16 settimane con l'aggiunta della ribavirina deve essere considerato in caso di HCV RNA >800.000 UI/mL e/o presenza di polimorfismi specifici di NS5A che causano una riduzione di almeno 5 volte dell'attività di elbasvir (L/M28T/A, R/Q30E/H/R/G/K/L/D, L31M/V/F, H58D, e Y93C/H/N). In questa ultima categoria di pazienti l'incremento della durata del trattamento e la necessità di utilizzare RBV rende questo schema terapeutico meno competitivo rispetto ad altri di durata più breve e di efficacia sovrapponibile. Questo schema è controindicato nei pazienti con cirrosi in classe A6, B e C di Child, in coloro con precedenti episodi di scompenso ascitico o con ipertensione portale clinicamente significativa		

**Genotipo 2: naive o *experienced* a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento**

SOF + VEL 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti.		
GLE + PIB 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia ottimale nei pazienti con cirrosi compensata mentre è controindicata nei pazienti con cirrosi in classe A6, B e C di Child, in coloro con precedenti episodi di scompenso ascitico o con ipertensione portale clinicamente significativa.		

**Genotipo 3: naive o *experienced* a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento**

SOF + VEL + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti.		
GLE + PIB 12-16 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia ottimale nei pazienti con cirrosi compensata nei quali è consigliato estendere la durata del trattamento a 16 settimane in caso di precedente fallimento a regimi contenenti IFN e/o sofosbuvir in monoterapia, mentre è controindicata nei pazienti con cirrosi in classe A6, B e C di Child, in coloro con precedenti episodi di scompenso ascitico o con ipertensione portale clinicamente significativa.		

**Genotipo 4 naive o *experienced* a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento**

SOF + VEL + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti.		

GLE + PIB 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia ottimale nei pazienti con cirrosi compensata mentre è controindicata nei pazienti con cirrosi in classe A6, B e C di Child, in coloro con precedenti episodi di scompenso ascitico o con ipertensione portale clinicamente significativa		

GZR + EBR ± RBV 12-16 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia ottimale nei pazienti con cirrosi epatica in classe A5 di Child-Pugh, e HCV RNA <800.000 UI/ml nei quali è possibile utilizzare lo schema di durata a 12 settimane senza ribavirina. Nei pazienti con carica virale di HCV RNA >800.000 UI/mL il trattamento va esteso a 16 settimane con ribavirina. In questa ultima categoria di pazienti l'incremento della durata del trattamento rende questo schema terapeutico meno competitivo rispetto ad altri di durata più breve e di efficacia sovrapponibile. Questo schema è controindicato nei pazienti con cirrosi in classe A6, B e C di Child, in coloro con precedenti episodi di scompenso ascitico o con ipertensione portale clinicamente significativa.		

## Criterio 5 AIFA

Genotipo	Regimi Pangenotipici		Regimi Genotipo dipendenti
	SOF/VEL <sup>+</sup>	GLE/PIB <sup>*</sup>	GZR/EBR <sup>*</sup>
Genotipo 1a	12 settimane	12 settimane	12 settimane se HCVRNA <800.000 IU/MI e no RAS significative in NS5a
Genotipo 1b	12 settimane	12 settimane	12 settimane
Genotipo 2	12 settimane	12 settimane	No
Genotipo 3	12 settimane	12-16 settimane	No
Genotipo 4	12 settimane	12 settimane	12 settimane se HCV RNA <800.000 IU/MI
Genotipo 5	12 settimane	12 settimane	No
Genotipo 6	12 settimane	12 settimane	No

\*Non utilizzare in Child A0 ed in Child B, in caso di progressivo episodio di scompenso idrosalino, ed in caso di presenza di segni di ipertensione portale clinicamente significativa + Associare ribavirina se Child B

## 6. TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA DOPO TRAPIANTO DI ORGANO SOLIDO (NON FEGATO) O DI MIDOLLO IN PAZIENTE STABILE CLINICAMENTE E CON LIVELLI OTTIMALI DI IMMUNOSOPPRESSIONE

In considerazione della disponibilità di vari regimi terapeutici interferon-free e delle evidenze della letteratura sul potenziale effetto favorente lo sviluppo di rigetto del *graft* da parte dell'interferone, in questa categoria di pazienti devono essere considerati esclusivamente regimi terapeutici privi di interferone. I suggerimenti terapeutici per questa categoria sono relativi al paziente non cirrotico; per il paziente con cirrosi ci si rifaccia alla categoria specifica.

### Genotipo 1a, 1b naive o *experienced* a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF + VEL ± RBV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. Nei pazienti con cirrosi in classe B di Child è sempre consigliato aggiungere la ribavirina. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.		

GLE + PIB 12 settimane	Ottimale	
Questa associazione è stata ad oggi studiata solo in 100 pazienti all'interno di studi clinici condotti in pazienti trapiantati di fegato e rene. Per quanto l'efficacia di questo regime sia ottimale si ritiene che le DDI con farmaci immunosoppressori e i pochi dati a supporto della sicurezza nella pratica clinica la rendano non idonea ad essere la terapia di prima linea. E' controindicata in associazione alla ciclosporina somministrata ad un dosaggio >100 mg/die. La concomitante somministrazione con il tacrolimus incrementa i livelli plasmatici di quest'ultimo del 50%. Non può essere utilizzata nei pazienti con cirrosi in classe A6, B e C di Child.		

### Genotipo 2: naive o *experienced* a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF + VEL 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. Nei pazienti con cirrosi in classe B di Child è sempre consigliato aggiungere la ribavirina.		

GLE + PIB 12 settimane	Ottimale	
Questa associazione è stata ad oggi studiata solo in 100 pazienti all'interno di studi clinici condotti in pazienti trapiantati di fegato e rene. Per quanto l'efficacia di questo regime sia ottimale si ritiene che le DDI con farmaci immunosoppressori e i pochi dati a supporto della sicurezza nella pratica clinica la rendano non idonea ad essere la terapia di prima linea. E' controindicata in associazione alla ciclosporina somministrata ad un dosaggio >100 mg/die. La concomitante somministrazione con il tacrolimus incrementa i livelli plasmatici di quest'ultimo del 50%. Non può essere utilizzata nei pazienti con cirrosi in classe A6, B e C di Child.		

**Genotipo 3: naive o *experienced* a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento**

SOF + VEL ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata. L'aggiunta di ribavirina è sempre suggerita nel paziente cirrotico se in grado di tollerarla.		

GLE + PIB 12-16 settimane	<b>Ottimale</b>	
Questa associazione è stata ad oggi studiata solo in 100 pazienti all'interno di studi clinici condotti in pazienti trapiantati di fegato e rene. Per quanto l'efficacia di questo regime sia ottimale si ritiene che le DDI con farmaci immunosoppressori e i pochi dati a supporto della sicurezza nella pratica clinica la rendano non idonea ad essere la terapia di prima linea. E' controindicata in associazione alla ciclosporina somministrata ad un dosaggio >100 mg/die. La concomitante somministrazione con il tacrolimus incrementa i livelli plasmatici di quest'ultimo del 50%. Non può essere utilizzata nei pazienti con cirrosi in classe A6, B e C di Child.		

**Genotipo 4 naive o *experienced* a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento**

SOF + VEL ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. Nei pazienti con cirrosi in classe B di Child è sempre consigliato aggiungere la RBV.		

GLE + PIB 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Questa associazione è stata ad oggi studiata solo in 100 pazienti all'interno di studi clinici condotti in pazienti trapiantati di fegato e rene. Per quanto l'efficacia di questo regime sia ottimale si ritiene che le DDI con farmaci immunosoppressori e i pochi dati a supporto della sicurezza nella pratica clinica la rendano non idonea ad essere la terapia di prima linea. E' controindicata in associazione alla ciclosporina somministrata ad un dosaggio >100 mg/die. La concomitante somministrazione con il tacrolimus incrementa i livelli plasmatici di quest'ultimo del 50%. Non può essere utilizzata nei pazienti con cirrosi in classe A6, B e C di Child.		

## Criterio 6 AIFA

Genotipo	Regimi Pangenotipici	
	SOF/VEL <sup>+</sup>	GLE/PIB*
Genotipo 1a	12 settimane	12 settimane
Genotipo 1b	12 settimane	12 settimane
Genotipo 2	12 settimane	12 settimane
Genotipo 3	12 settimane	12-16 settimane
Genotipo 4	12 settimane	12 settimane
Genotipo 5	12 settimane	12 settimane
Genotipo 6	12 settimane	12 settimane

\*Non utilizzare in Child A0 ed in Child B, in caso di pregresso episodio di scompenso idrosalino, ed in caso di presenza di segni di ipertensione portale clinicamente significativa

+ Associare ribavirina se Child B

**10. TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA O CIRROSI EPATICA IN PAZIENTE CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA IN TRATTAMENTO EMODIALITICO**

Data la complessità clinica del paziente con epatite cronica/cirrosi da HCV e insufficienza renale cronica in emodialisi, l'indicazione al trattamento antivirale e la gestione clinica della terapia antivirale deve essere effettuata in centri specializzati che possano garantire un approccio al paziente di tipo multidisciplinare (epatologo, nefrologo, trapiantologo). E' necessario valutare accuratamente il momento ottimale di inizio del trattamento tenendo in considerazione l'eventuale prospettiva trapiantologica (in quanto in talune circostanze può essere preferibile effettuare la cura dopo il trapianto) ed in caso di controindicazione al trapianto deve essere accuratamente ponderato il rapporto rischio/beneficio in relazione alle comorbidità del paziente. In corso di terapia è indispensabile un attento monitoraggio degli effetti collaterali, delle comorbidità e delle interazioni farmacologiche.

Sebbene studi pubblicati in letteratura, ma numericamente limitati, indichino un'elevata efficacia antivirale dei regimi terapeutici contenenti sofosbuvir anche in pazienti con insufficienza renale grave o in trattamento emodialitico, mancano dati numericamente consistenti rispetto alla sicurezza e ai possibili effetti collaterali. Al momento non è infatti possibile esprimere solide raccomandazioni sulla dose di sofosbuvir da somministrare a pazienti con eGFR<30 ml/min o in emodialisi. Pertanto l'utilizzo di tali schemi di cura, al momento, va sempre considerato di seconda scelta rispetto ad altre opzioni disponibili in questo sottogruppo di pazienti.

Al momento, non ci sono dati relativi a efficacia e sicurezza dell'utilizzo dei farmaci antivirali ad azione diretta di seguito descritti in pazienti con insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico e cirrosi epatica stadio Child-Pugh B o C, pertanto i rischi ed i benefici del trattamento, nonché la strategia terapeutica da applicare vanno valutati nel singolo paziente.

**Genotipo 1a: naive o experienced a IFN/RBV con epatite cronica o cirrosi Child Pugh A**

GLE + PIB 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica ottimale. Non sono necessarie modificazioni del dosaggio e delle modalità di assunzione dei farmaci rispetto al paziente con normale funzionalità renale. Questo schema non è utilizzabile in pazienti con cirrosi Child-Pugh B o C.		

GZR + EBR ± RBV 12-16 settimane	<b>Ottimale</b>	
Questo schema rappresenta un'opzione terapeutica di scelta in termini di efficacia e sicurezza nei pazienti con epatite cronica o cirrosi Child Pugh A. L'uso della ribavirina va valutato in pazienti con HCV RNA basale >600.000 IU/mL alla dose di 200 mg/die, e in questi pazienti è consigliata l'estensione del trattamento a 16 settimane. In questo gruppo di pazienti si consiglia di preferire un regime terapeutico raccomandato e privo di RBV. Questo schema non è utilizzabile in pazienti con cirrosi Child-Pugh B o C.		

**Genotipo 1b: naive o *experienced* a IFN/RBV con epatite cronica o cirrosi Child-Pugh A**

GLE + PIB 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta un'opzione terapeutica ottimale. Non sono necessarie modificazioni del dosaggio e delle modalità di assunzione dei farmaci rispetto al paziente con normale funzionalità renale. Questo schema non è utilizzabile in pazienti con cirrosi Child-Pugh B o C.</p>		

GZR + EBR 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta un'opzione terapeutica di scelta in questi pazienti, in termini di efficacia ed effetti collaterali. Non sono necessarie modificazioni del dosaggio e delle modalità di assunzione dei farmaci rispetto al paziente con normale funzionalità renale. Questo schema non è utilizzabile in pazienti con cirrosi Child-Pugh B o C.</p>		

**Genotipo 2: naive o *experienced* a IFN/RBV con epatite cronica o cirrosi Child Pugh A**

GLE + PIB 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta un'opzione terapeutica ottimale. Non sono necessarie modificazioni del dosaggio e delle modalità di assunzione dei farmaci rispetto al paziente con normale funzionalità renale. Questo schema non è utilizzabile in pazienti con cirrosi Child-Pugh B o C.</p>		

**Genotipo 3: naive o *experienced* a IFN/RBV con epatite cronica o cirrosi Child Pugh A**

GLE + PIB 12-16 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta un'opzione terapeutica ottimale. Non sono necessarie modificazioni del dosaggio e delle modalità di assunzione dei farmaci rispetto al paziente con normale funzionalità renale. La durata di 16 settimane va utilizzata in pazienti con precedente fallimento a PegIFN e Ribavirina o Sofosbuvir e Ribavirina. Questo schema non è utilizzabile in pazienti con cirrosi Child-Pugh B o C.</p>		

**Genotipo 4: naive o *experienced* a IFN/RBV con epatite cronica o cirrosi Child Pugh A**

GLE + PIB 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta un'opzione terapeutica ottimale. Non sono necessarie modificazioni del dosaggio e delle modalità di assunzione dei farmaci rispetto al paziente con normale funzionalità renale. Questo schema non è utilizzabile in pazienti con cirrosi Child-Pugh B o C.</p>		

GZR + EBR ± RBV12-16 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Lo schema a 12 settimane rappresenta un'opzione terapeutica di scelta rispetto agli altri profili terapeutici nei pazienti con epatite cronica o cirrosi Child Pugh A e bassi livelli viremici (HCV-RNA &lt; 800.000 UI/L). Nei pazienti con HCV RNA al basale &gt;800.000 UI/mL è necessario prolungare la durata del trattamento a 16 settimane e associare RBV, in questi pazienti si consiglia di preferire un regime raccomandato e privo di RBV. Questo schema non è utilizzabile in pazienti con cirrosi Child-Pugh B o C.</p>		

## Criterio 10 AIFA

Genotipo	Regimi Pangenotipici		Regimi Genotipo dipendenti
	SOF/VEL	GLE/PIB*	GZR/EBR*
Genotipo 1a	No	8-12 settimane	12 settimane se HCVRNA <800.000 IU/MI e no RAS significative in NS5a
Genotipo 1b	No	8-12 settimane	12 settimane
Genotipo 2	No	8-12 settimane	No
Genotipo 3	No	8-12-16 settimane	No
Genotipo 4	No	8-12 settimane	12 settimane se HCV RNA <800.000 IU/MI
Genotipo 5	No	8-12 settimane	No
Genotipo 6	No	8-12 settimane	No

\*Non utilizzare in Child B

**11. EPATITE CRONICA NEL PAZIENTE IN LISTA D'ATTESA PER TRAPIANTO DI ORGANO SOLIDO (NON FEGATO) O DI MIDOLLO.**

**Genotipo 1a, 1b: naive o *experienced* a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento**

GLE + PIB 8-12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Questo schema può essere utilizzato anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV. La durata di 8 settimane può essere attuata nei pazienti con fibrosi METAVIR F0-F3.		

GZR + EBR 12 settimane (1b) GZR + EBR ± RBV 12-16 settimane (1a)	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Nei pazienti con genotipo 1b la durata del trattamento è di 12 settimane senza ribavirina. Nei pazienti con genotipo 1a, HCV RNA al basale >800.000 UI/mL e/o presenza di polimorfismi specifici di NS5A che causano una riduzione di almeno 5 volte dell'attività di elbasvir (L/M28T/A, R/Q30E/H/R/G/K/L/D, L31M/V/F, H58D, e Y93C/H/N) la terapia va prolungata per 16 settimane ed è necessario aggiungere RBV. In questi pazienti si consiglia di preferire regime raccomandati e privi di RBV.		

SOF + VEL 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.		

**Genotipo 2: naive o *experienced* a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento**

GLE + PIB 8-12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. La durata di 8 settimane può essere attuata nei pazienti con fibrosi METAVIR F0-F3.		

SOF + VEL 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza.		

**Genotipo 3: naive o *experienced* a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento**

GLE + PIB 8-12-16 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. La durata di 8 settimane può essere attuata nei pazienti con fibrosi METAVIR F0-F3. La durata di 16 settimane è consigliata nei pazienti con precedente fallimento a regimi contenenti IFN e/o sofosbuvir.		

SOF + VEL 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza.		

**Genotipo 4: naive o *experienced* a IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento**

GLE + PIB 8-12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. La durata di 8 settimane può essere attuata nei pazienti con fibrosi METAVIR F0-F3.		

GZR + EBR ± RBV12-16 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. In pazienti con HCV RNA al basale >800.000 UI/mL la terapia va prolungata a 16 settimane ed è necessario aggiungere RBV, pertanto in questi pazienti sono da preferire regimi raccomandati e privi di RBV.		

SOF + VEL 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza.		

## Criterio 11 AIFA

Genotipo	Regimi Pangenotipici		Regimi Genotipo dipendenti
	SOF/VEL	GLE/PIB	GZR/EBR
Genotipo 1a	12 settimane	8-12 settimane	12 settimane se HCV RNA <800.000 IU/MI e no RAS significative in NS5a
Genotipo 1b	12 settimane	8-12 settimane	12 settimane
Genotipo 2	12 settimane	8-12 settimane	No
Genotipo 3	12 settimane	8-12-16 settimane	No
Genotipo 4	12 settimane	8-12 settimane	12 settimane se HCV RNA <800.000 IU/MI
Genotipo 5	12 settimane	8-12 settimane	No
Genotipo 6	12 settimane	8-12 settimane	No

**RITRATTAMENTO DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA O CIRROSI EPATICA CHE HA FALLITO UN PRECEDENTE TRATTAMENTO BASATO SU REGIMI COMPRENDENTI ≥2 DAA**

Il fallimento terapeutico può essere legato a diversi fattori, che devono essere tenuti presenti al momento della decisione di ritrattare il paziente fallito. Infatti è importante che venga chiarito se il paziente nel corso del trattamento precedente è stato aderente, se il trattamento ha previsto un regime sub-ottimale o se il regime precedente può essere considerato, per genotipo e gravità di malattia, ottimale.

Prima di intraprendere un ritrattamento nel paziente fallito a DAA, è raccomandata una rivalutazione del genotipo virale, con test commerciali di II generazione, al fine di confermare il genotipo o escludere una reinfezione. Al contempo, nel paziente fallito è anche raccomandabile eseguire, presso laboratori qualificati, un test di resistenza in tutti i 3 geni (NS3, NS5A, NS5B indipendentemente dal regime fallito) al fine di ottimizzare la strategia di ritrattamento. Questa raccomandazione si scontra con il fatto che al momento esistono solo 2 combinazioni di farmaci rimborsate dal SSN italiano per il ritrattamento dei failure ai DAA, ovvero la combinazione sofosbuvir + velpatasvir + ribavirina e la combinazione sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir. In pazienti però particolarmente complessi (fallimenti a regimi ottimali, con alta carica virale, genotipo 3 o 1a e presenza di profilo di resistenza complesso), andrebbe preso in considerazione l'uso delle combinazioni di SOF+GZR/EBR + Ribavirina o SOF+GLE/PIB + Ribavirina. Tuttavia questi schemi al momento non sono utilizzabili in quanto sofosbuvir non è rimborsabile dal SSN, e poiché la combinazione glecaprevir/pibrentasvir, secondo RCP, non è utilizzabile per il ritrattamento dei failure a DAA. In tali pazienti complessi un'altra opportunità sarebbe rappresentata dall'aggiunta della ribavirina alla combinazione sofosbuvir + velaptasvir: tale strategia, la cui sicurezza è stata testata in uno studio di fase II, non è tuttavia inclusa nella RCP del farmaco.

**Genotipi virali 1,2,3,4,5,6: Epatite Cronica o Cirrosi Epatica Child A**

SOF/VEL/VOX 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Questo schema rappresenta l'opzione terapeutica di scelta in termini di efficacia ed effetti collaterali. Questo schema non è utilizzabile in pazienti con cirrosi Child-Pugh B o C.		

**Genotipi virali 1,2,3,4,5,6: Cirrosi Epatica Child B**

SOF+ VEL + RBV 24 settimane	<b>Ottimale</b>	
Questo schema rappresenta l'opzione terapeutica di scelta in termini di efficacia ed effetti collaterali. La ribavirina va utilizzata se tollerata.		

## Ritrattamento Fallimenti a Regimi con $\geq 2$ DAA

Genotipo	F0-F4:CPT A5	CPT A6-B9
	SOF/VEL/VOX	SOF/VEL
Genotipo 1a	12 settimane	24 settimane + RBV
Genotipo 1b	12 settimane	24 settimane + RBV
Genotipo 2	12 settimane	24 settimane + RBV
Genotipo 3	12 settimane	24 settimane + RBV
Genotipo 4	12 settimane	24 settimane + RBV
Genotipo 5	12 settimane	24 settimane + RBV
Genotipo 6	12 settimane	24 settimane + RBV

## **FOLLOW-UP POST-TRATTAMENTO PER I PAZIENTI CON INFEZIONE DA HCV CHE HANNO OTTENUTO UNA RISPOSTA VIROLOGICA SOSTENUTA ALLA TERAPIA ANTIVIRALE CON FARMACI AD AZIONE DIRETTA**

La negatività del HCV-RNA sierico, dopo almeno 12 settimane dal termine della terapia antivirale con i farmaci ad azione diretta (DAAs) contro il virus dell'epatite C (HCV), viene definita come risposta virologica sostenuta (SVR), la quale equivale alla guarigione dell'infezione. L'ottenimento della SVR si associa ad un arresto della progressione della malattia epatica e, in alcuni casi, ad una regressione della fibrosi. Nei pazienti che ottengono la SVR in presenza di una malattia epatica già avanzata, sono stati dimostrati la riduzione dello sviluppo o della progressione dei segni di ipertensione portale (es. sviluppo di varici esofagee e del loro sanguinamento), una riduzione della probabilità di progressione verso l'insufficienza epatica, il trapianto di fegato e la morte.

I pazienti con fibrosi avanzata o cirrosi (METAVIR stadi F3-F4) e i pazienti con cirrosi scompensata che raggiungono la SVR rimangono a rischio, seppur ridotto, di sviluppare carcinoma epatocellulare (HCC).

### **Sorveglianza dei pazienti con fibrosi avanzata o cirrosi che ottengono la SVR**

*I pazienti con fibrosi avanzata o cirrosi epatica che ottengono la SVR devono continuare ad essere seguiti presso centro specialistico, in cooperazione con i Medici di Medicina Generale*

- Nei pazienti con fibrosi F3-F4 METAVIR, con cirrosi clinicamente evidente e/o con valori di Fibroscan >10 KPa al basale pre-terapia antivirale è consigliato effettuare una sorveglianza per lo sviluppo di HCC mediante l'esecuzione della ecografia del fegato, associata o meno al dosaggio plasmatico dei livelli di Alfa-Fetoproteina, a cadenza semestrale.
- In tutti i pazienti con cirrosi epatica e in coloro che presentano un valore di Fibroscan >20 KPa e/o un valore di piastrine <150.000 elementi/mm<sup>3</sup> al basale pre-terapia antivirale, è fortemente consigliata l'esecuzione di una esofago-gastroscopia per valutare l'eventuale presenza di varici esofagee. Il trattamento e il monitoraggio delle varici non differiscono da quanto suggerito per i pazienti con cirrosi, secondo le indicazioni di Baveno VI.
- Benché lo sviluppo di scompenso clinico della malattia epatica dopo l'ottenimento della SVR sia un evento raro, è ragionevole associare allo screening per HCC anche un monitoraggio della funzione di sintesi epatica, mediante l'esecuzione degli esami di laboratorio e la valutazione clinica che consentano di calcolare i punteggi di Child-Pugh e di MELD.

### **Sorveglianza dei pazienti con fibrosi assente, lieve o moderata che ottengono la SVR**

- I pazienti con fibrosi epatica assente o lieve-moderata (METAVIR stadi F0-F2) e senza comorbidità al basale pre-terapia antivirale, a causa della bassissima probabilità di

progressione della malattia epatica e di sviluppo di HCC, non hanno indicazioni a proseguire con il follow-up epatologico.

- I pazienti con fibrosi epatica assente o lieve-moderata (METAVIR stadi F0-F2) al basale pre-terapia antivirale e che presentino comorbidità di danno epatico (es. sindrome metabolica, obesità, steatosi epatica, abuso alcolico, sovraccarico di ferro, autoimmunità, coinfezioni virali) rimangono a rischio di progressione della fibrosi. Il monitoraggio non invasivo dell'eventuale progressione della fibrosi epatica può essere proposto annualmente mediante l'esecuzione di esami biochimici riguardanti la funzionalità epatica, del Fibroscan e di una ecografia addome superiore. Non vi sono attualmente dati scientifici a supporto dell'esecuzione di uno screening ecografico semestrale per lo sviluppo di HCC in questa categoria di pazienti.
- I pazienti con manifestazioni extraepatiche da HCV (sindrome crioglobulinemica), indipendentemente dalla presenza di cofattori di danno epatico, necessitano di periodico controllo specialistico ambulatoriale.

### **Strategie da adottare in caso di incremento dei valori di transaminasi dopo l'ottenimento della SVR**

- In tutti i pazienti che presentano un incremento dei valori di transaminasi dopo aver ottenuto la SVR è consigliabile effettuare un test (real-time PCR o TMA con un limite di rilevamento  $\leq 15$  IU/ml) per la determinazione di HCV-RNA, al fine di documentare una possibile reinfezione da parte del virus. In caso di negatività di HCV-RNA la reinfezione è esclusa e pertanto devono essere cercate altre cause di incremento delle transaminasi.
- In caso di reinfezione, è indicato un ritrattamento con DAAs unitamente ad un counseling, al fine di ridurre il rischio di contagio ad altre persone nell'immediato e di ulteriori reinfezioni nel tempo.
- Nei pazienti che ottengono la SVR ma presentano fattori di rischio noti per una reinfezione da HCV (es. tossicodipendenti attivi, MSM o esposizione sessuale ad alto rischio) è consigliabile eseguire una volta l'anno il controllo del HCV-RNA sierico (real-time PCR o TMA con un limite di rilevamento  $\leq 15$  IU/ml), al fine di escludere una reinfezione, indipendentemente dalla severità del danno epatico.

### **Bibliografia essenziale**

European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017;66:153-194.

Panel AIHG. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015;62:932-954.

## Dichiarazione di conflitto di interessi

Esempi: Advisory boards, consulting fees, research grants, speakers bureau, economical support for meeting organization.

Estensore/Revisore	Aziende Farmaceutiche/Diagnostiche	Relazione
Alessio Aghemo	AbbVie, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Bristol Myers Squibb, MSD, AlfaSigma	Advisory board, speaker bureau
Raffaele Bruno	AbbVie, BMS, Gilead Sciences, MSD	Advisory board, speakers bureau
Alessia Ciancio	MSD, Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, AbbVie	Advisory board, speakers bureau
Barbara Coco	MSD, AbbVie, Janssen Cilag	Advisory boards, consulting
Salvatore Petta	AbbVie, AlfaSigma, Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, MSD, Intercept, Polifarma, Tobira	Advisory boards, speaker bureau
Pierluigi Toniutto	AbbVie, Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, MSD, Novartis Farma, Roche	Advisory boards, speakers bureau
Alfredo Alberti	AbbVie, Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, MSD, Novartis Farma, Janssen Cilag, Roche	Advisory boards, speakers bureau, research grants, support for sponsored meetings
Antonio Craxì	Abbott, AbbVie, Achillion, Bayer, Bristol Myers Squibb, Genentech, Gilead Sciences, Janssen Cilag, MSD, Novartis Farma, Roche	Consultancy, advisory boards, research grants
Mario Masarone	AbbVie, Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, MSD, Roche	Advisory Boards, Speakers bureau, research grants
Francesca Romana Ponziani	Nessuna	Nessuna
Mauro Viganò	Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, Roche	Advisory boards, consulting fees, speakers bureau
Alessandro Vitale	Nessuna	Nessuna