



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 14 Dicembre 2020

Comitato Coordinatore AISF

Salvatore Petta (Segretario), *Palermo* - Alessio M. Aghemo, *Rozzano (MI)* - Mario Masarone, *Salerno*

Sara Montagnese, *Padova* - Francesca Romana Ponziani, *Roma* - Francesco Paolo Russo, *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.

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 e la durata del trattamento, e limitando l'aggiunta di ribavirina al regime di DAA solo in casi individuali. Rimangono inalterate le considerazioni generali sulla gestione clinica del paziente epatopatico.

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. Viene ricordato che l'utilizzo dei nuovi farmaci anti HCV è subordinato alla corretta definizione del genotipo e del sottotipo virale.

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.

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

Bibliografia

1. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. 2020;73(5):1170-1218.

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. Indipendentemente 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 fondamentale per la raggiunta dell'eliminazione di HCV entro il 2030 è l'identificazione nelle persone infette, ma non a conoscenza della malattia. Per identificare questi soggetti è fondamentale implementare un processo di screening della popolazione sana. Esistono molteplici strategie di screening (universali e mirati), l'Istituto superiore di sanità, sulla base di studi recenti, ha avanzato alcune proposte operative, consistenti nell'effettuare inizialmente uno screening intensificato nella popolazione nata tra il 1968 e il 1987 (coorti con più alta prevalenza dell'infezione non nota e più a rischio di trasmissione dell'infezione) per proseguire con lo screening alle coorti dei nati tra il 1948 e il 1967 (coloro che inizialmente avevano le prevalenze più alte dell'infezione, ma che ad oggi sono anche quelli con la malattia diagnosticata e, quindi, ormai già guariti). Lo screening per coorti è una strategia altamente auspicabile e consigliata in Italia.

Questa strategia, supportata da un documento redatto da Alleanza contro l'epatite, appoggiata a livello ministeriale dalla recente "Indagine conoscitiva in materia di politiche di prevenzione ed

eliminazione dell'epatite C", e fatta propria da parte del Ministero della Salute si integra con il concetto di screening mirato su categorie considerate a rischio che pertanto vanno screenate indipendentemente dalla data di nascita.

Queste includono:

- 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.

Si segnala come il Ministero della Salute, con la legge di conversione n. 8 del 28 febbraio 2020 del decreto-legge 30 dicembre 2019, n. 162 all'articolo 25 ha predisposto per prevenire, eliminare ed eradicare il virus HCV, in via sperimentale per gli anni 2020 e 2021, uno screening nazionale gratuito destinato ai nati negli anni dal 1969 al 1989, ai soggetti seguiti dai servizi pubblici per le tossicodipendenze (SerT) nonché ai soggetti detenuti in carcere.

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*. Eur J Intern Med. 2018 Jul;53:79-84
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.
7. Kondili LA, Gamkrelidze I, Blach S, Marcellusi A, Galli M, Petta S, Puoti M, Vella S, Razavi H, Craxi A, Mennini FS; PITER collaborating group. *Optimization of hepatitis C virus screening strategies by birth cohort in Italy*. Liver Int. 2020 Jul;40(7):1545-1555

L'INFEZIONE DA HCV: STRATEGIE TERAPEUTICHE

La disponibilità di regimi terapeutici a base di DAA consente di trattare in modo sicuro ed efficace tutti i pazienti con infezione da HCV indipendentemente dall'età, dalle comorbidità e dalla severità della malattia di fegato. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha quindi identificato 12 criteri, di sotto riportati, in cui è possibile inquadrare le diverse categorie di pazienti.

Criterio 1: Pazienti con cirrosi in classe di Child 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.

Criterio 2: Epatite ricorrente HCV-RNA positiva del fegato trapiantato in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione.

Criterio 3: Epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV-correlate (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B, insufficienza renale).

Criterio 4: Epatite cronica con fibrosi METAVIR F3 (o corrispondente Ishak).

Criterio 5: In lista per trapianto di fegato con cirrosi MELD <25 e/o con HCC all'interno dei criteri di Milano con la possibilità di una attesa in lista di almeno 2 mesi.

Criterio 6: Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione.

Criterio 7: Epatite cronica con fibrosi METAVIR F2 (o corrispondente Ishak) e/o comorbidità 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 ≥ 30 kg/m²), emoglobinopatie e coagulopatie congenite].

Criterio 8: Epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-F1 (o corrispondente Ishak) e/o comorbidità 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 ≥ 30 kg/m²), emoglobinopatie e coagulopatie congenite].

Criterio 9: Operatori sanitari infetti.

Criterio 10: Epatite cronica o cirrosi epatica in paziente con insufficienza renale cronica in trattamento dialitico.

Criterio 11: Epatite cronica nel paziente in lista d'attesa per trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo.

Criterio 12: Epatite cronica o cirrosi epatica in pazienti che non possono accedere alla biopsia epatica e/o al fibroscan per motivi socio-assistenziali

La scelta del trattamento antivirale, che si allinea alle correnti raccomandazioni della European Association for the Study of the Liver (EASL), deve essere basata su un corretto inquadramento clinico del paziente in termini di tipizzazione virologica e di valutazione della severità della malattia di fegato e della funzionalità renale, nonché su un'attenta anamnesi farmacologica che permetta di valutare il rischio di interazioni farmacologiche "DDI" significative, al fine ultimo di optare quindi per il regime terapeutico antivirale più idoneo. È necessario inoltre tenere in considerazione anche i seguenti aspetti:

- 1) 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 comorbidità di rilievo clinico. Tali pazienti possono presentare un aumentato rischio di tossicità in corso di trattamento antivirale con regimi basati su inibitori della proteasi NS3/4A potenzialmente in grado di accelerare la progressione di malattia. Per

questo motivo vanno privilegiati in questa categoria di pazienti i regimi che non includano un farmaco inibitore delle proteasi.

- 2) Il trattamento del paziente in classe B di Child-Pugh richiede un monitoraggio del quadro di funzionalità epatica da eseguire 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 è controindicato in questo gruppo di pazienti.
- 3) La terapia antivirale nei pazienti in lista di attesa per trapianto è raccomandata solo in stretta collaborazione con gli epatologi referenti dei centri di trapianto epatico.
- 4) 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 minime 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 NS3/4A di HCV. 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. A tal proposito, è opportuno scegliere il regime antivirale con la minore interazione con i farmaci immunosoppressori, soprattutto nel precoce periodo post-trapianto. L'associazione sofosbuvir/velpatasvir rappresenta il regime con il miglior profilo di interazioni; l'associazione glecaprevir + pibrentasvir rappresenta un'alternativa terapeutica, anche se sulla base dei dati disponibili in letteratura è consigliabile uno stretto monitoraggio clinico per la possibilità di interazioni e una durata di terapia non inferiore a 12 settimane. L'epatite colestatica fibrosante o la presenza di fibrosi da moderata a estesa o ipertensione portale richiedono un trattamento antivirale urgente.
- 5) Al fine di ottenere un'efficace prevenzione della ricorrenza della epatite HCV relata post trapianto 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 trattare 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.
- 6) Se il tempo di attesa in lista per trapianto di fegato supera i 6 mesi, i pazienti con malattia epatica scompensata (Child-Pugh B o C) senza HCC, con un punteggio MELD > -18-20 dovrebbe essere trattati prima trapianto, a seconda delle circostanze locali.

- 7) Gli organi provenienti da donatori HCV-RNA positivi possono essere trapiantati sia in riceventi HCV-RNA negativi che positivi. Un chiaro e rigoroso consenso informato deve essere ottenuto prima del trapianto, e la terapia con DAA post-trapianto deve essere garantita al più presto, dopo che vi sia una stabilizzazione della terapia immunosoppressiva. L'utilizzo di organi HCV-RNA positivi con una fibrosi superiore a moderata ($>F2$) non è raccomandato. Il trattamento dell'infezione da HCV nei riceventi HCV RNA-negativi di organi HCV RNA-positivi è identico al trattamento dell'epatite cronica C nei riceventi di trapianto di organi solidi infetti da HCV.
- 8) 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). È 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. I regimi basati su Sofosbuvir sono a lungo stati considerati subottimali in questi pazienti per timori legati all'accumulo di Sofosbuvir a livello ematico. Recenti evidenze hanno dimostrato che in pazienti in emodialisi i regimi basati su sofosbuvir sono sicuri ed efficaci, anche se vanno ritenuti un'opzione clinica valida solo in caso di mancanza di alternative terapeutiche.

Alla luce di quanto sopra detto e dei farmaci antivirali per il trattamento dell'infezione da HCV rimborsabili dal nostro SSN di sotto sono riportate le indicazioni per un corretto uso dei DAA in pazienti con infezione da HCV.

TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA o CIRROSI IN CLASSE DI CHILD-PUGH A5

GLE + PIB 8-12-16 settimane	Ottimale	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Questo schema può essere utilizzato in tutti i genotipi virali ed anche negli adolescenti a partire dai 12 anni di età. Nei pazienti naive a regimi a base di IFN e con epatite cronica o cirrosi con infezione da genotipo 1,2,4,5,6, la durata del trattamento è di 8 settimane. Nei pazienti experienced a regimi a base di IFN con infezione da genotipo 1,2,4,5,6, la durata del trattamento è di 8 settimane nei pazienti con epatite cronica e 12 settimane nei pazienti con cirrosi. Nei pazienti con infezione da genotipo 3 ed epatite cronica la durata suggerita del trattamento è 8 settimane nei pazienti naive a regimi a base di IFN, e 16 settimane negli experienced. Nei pazienti con genotipo 3 e cirrosi la durata suggerita è di 8 settimane nei pazienti naive a regimi a base di IFN, anche se in considerazione del piccolo campione da cui deriva questo dato, può essere utile prolungare il trattamento a 12 settimane in presenza di segni di ipertensione portale. Nei pazienti con genotipo 3 e cirrosi experienced a regimi a base di IFN la durata del trattamento è 16 settimane.		
SOF + VEL ± RBV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Questo schema può essere utilizzato in tutti i genotipi virali. Nei pazienti con infezione da genotipo 3 e cirrosi epatica l'utilizzo della Ribavirina può essere considerato.		
GZR + EBR 12 settimane (1b e 4)	Ottimale	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Questo schema può essere utilizzato nei pazienti con infezione da genotipo 1b, o da genotipo 4 con HCVRNA basale <800,000 IU. L'utilizzo di tale regime terapeutico nei pazienti con infezione da genotipo 1a, o da genotipo 4 con HCVRNA basale >800,000 IU non è consigliata poiché in presenza di polimorfismi specifici di NS5A -non usualmente eseguiti nella pratica clinica- prevede l'utilizzo della ribavirina.		
SOF + VEL + VOX 8-12 settimane	Ottimale	
Rappresenta una valida opzione terapeutica sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Questo schema può essere utilizzato in tutti i genotipi virali. La durata del trattamento è di 8 settimane nei pazienti con epatite cronica e di 12 settimane nei pazienti con cirrosi epatica. Nei pazienti con infezione da genotipo 3 e cirrosi epatica la durata del trattamento può essere ridotta a 8 settimane. Nonostante l'ottimo profilo di efficacia e di sicurezza si suggerisce di non utilizzare tale regime come prima linea di trattamento poiché rappresenta l'unica strategia disponibile per il ritrattamento dei pazienti che hanno fallito un regime terapeutico a base di DAA.		

Epatite Cronica o Cirrosi Epatica Child Pugh A5



Genotipo		Regimi Pangenotipici			Regimi Genotipo dipendenti
		SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	GZR/EBR
Epatite Cronica Genotipo 1a,1b,2,4,5	IFN Naive	12 settimane	8 settimane	8 settimane	12 settimane (solo G1b, o G4 con HCVRNA <800,000 IU/ML)
	IFN Experienced				
Cirrosi Epatica Child Pugh A5	IFN Naive	12 settimane	8 settimane	12 settimane	12 settimane (solo G1b, o G4 con HCVRNA <800,000 IU/ML)
Genotipo 1a,1b,2,4,5	IFN Experienced		12 settimane		
Epatite Cronica Genotipo 3	IFN Naive	12 settimane	8 Settimane	8 Settimane	No
	IFN Experienced		16 Settimane		
Cirrosi Epatica Child Pugh A5	IFN Naive	12 settimane ±RBV	8-12 Settimane	8 Settimane	No
Genotipo 3	IFN Experienced		16 Settimane		

<http://www.webaisf.org/publicazioni/documento-aisf-hcv-2020.aspx>

TERAPIA DEL PAZIENTE CON CIRROSI IN CLASSE DI CHILD-PUGH A6 o B

SOF + VEL ± RBV 12 settimane

Ottimale


Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Questo schema può essere utilizzato in tutti i genotipi virali.

Nei pazienti con cirrosi in classe A6 di Child Pugh ed infezione da genotipo 3, ed in tutti i pazienti con cirrosi in classe B di Child Pugh l'utilizzo della Ribavirina può essere considerato.

Cirrosi Epatica Child Pugh A6 o B


Genotipo	Regimi Pangenotipici			Regimi Genotipo dipendenti
	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	GZR/EBR
Cirrosi Epatica Child Pugh A6 Genotipo 1a,1b,2,4,5	12 settimane	No	No	No
Cirrosi Epatica Child Pugh A6 Genotipo 3	12 settimane ±RBV	No	No	No
Cirrosi Epatica Child Pugh A6 Genotipo 1a,1b,2,3,4,5	12 settimane ±RBV	No	No	No

<http://www.webaisf.org/publicazioni/documento-aisf-hcv-2020.aspx>

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 + velpatasvir: tale strategia, la cui sicurezza è stata testata in uno studio di fase II, non è tuttavia inclusa nella RCP del farmaco.

Epatite Cronica o Cirrosi Epatica Child A

SOF/VEL/VOX 12 settimane	Ottimale	
Questo schema rappresenta l'opzione terapeutica di scelta in termini di efficacia ed effetti collaterali e può essere utilizzato in tutti i genotipi virali. Questo schema non è utilizzabile in pazienti con cirrosi Child-Pugh B o C.		

Cirrosi Epatica Child B

SOF+ VEL + RBV 24 settimane	Ottimale	
Questo schema rappresenta l'opzione terapeutica di scelta in termini di efficacia ed effetti collaterali e può essere utilizzato in tutti i genotipi virali. La ribavirina va utilizzata se tollerata.		

Ritrattamento Fallimenti a Regimi con ≥ 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

<http://www.webaisf.org/pubblicazioni/documento-aisf-hcv-2020.aspx>

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 deve essere effettuata 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/mm³ 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.
- In tutti i pazienti con cirrosi epatica che presentano un valore di Fibroscan <20 KPa e/o un valore di piastrine >150.000 elementi/mm³, per il limitato rischio di identificare varici esofagee clinicamente significative, può essere considerata la possibilità di non eseguire una esofago-gastroscopia al basale o post SVR.
- 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 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 al fine di escludere una reinfezione, indipendentemente dalla severità del danno epatico.

Bibliografia essenziale

EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. 2020;73(5):1170-1218.

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 M. Aghemo	AbbVie, Gilead Sciences, MSD, Alfasigma, Intercept, Mylan	Advisory board, Speaker bureau
Mario Masarone	AbbVie, Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, MSD, Roche	Advisory Boards, Speakers bureau, research grants
Salvatore Petta	AbbVie, Gilead Sciences, Intercept, Pfyzer	Advisory boards, Speaker bureau
Sara Montagnese	Norgine, Merz, Umecrine, Versantis, Alfasigma	Advisory boards, research grants, economical support for meeting organization
Francesca Romana Ponziani	AbbVie, Alfasigma, Eisai	Advisory Boards, Speakers bureau
Francesco Paolo Russo	AbbVie, Biotest, Kedrion, Gilead Sciences	Advisory Boards, Speakers bureau, research grants