

DETERMINAZIONE DIRIGENZIALE



DIPARTIMENTO POLITICHE DELLA
PERSONA

REGIONE BASILICATA

UFFICIO PIANIFICAZIONE SANITARIA
13AN

STRUTTURA PROPONENTE

COD.

N° 13AN.2016/D.00066

DEL 26/2/2016

Codice Unico di Progetto: _____

OGGETTO

Documento di indirizzo per l'uso razionale di antivirali diretti di seconda generazione nelle categorie di pazienti affetti da epatite C cronica ammesse alla rimborsabilità in Italia - Prodotto da Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) - aggiornamento 15 dicembre 2015 - recepimento

UFFICIO RAGIONERIA GENERALE

PREIMPEGNI

Num. Preimpegno	Bilancio	Missione.Programma	Capitolo	Importo Euro

IMPEGNI

Num. Impegno	Bilancio	Missione. Programma	Capitolo	Importo Euro	Atto	Num. Prenotazione	Anno	Num. Impegno Perente

LIQUIDAZIONI

Num. Liquidazione	Bilancio	Missione. Programma	Capitolo	Importo Euro	Num. Impegno	Atto	Num. Atto	Data Atto

VARIAZIONI / DISIMPEGNI / ECONOMIE

Num. Registrazione	Bilancio	Missione. Programma	Capitolo	Importo Euro	Num. Impegno	Atto	Num. Atto	Data Atto

ACCERTAMENTO

Importo da accertare

Note

La presente Determinazione Dirigenziale non comporta visto di regolarità contabile

Visto di regolarità contabile

IL DIRIGENTE Elio Manti

DATA 03/03/2016

Allegati N. 1 _____

Atto soggetto a pubblicazione Integrale Per oggetto Per oggetto + Dispositivo

IL DIRIGENTE

VISTE

- la L.R. 12/96 e successive modifiche ed integrazioni concernete la “ Riforma dell’organizzazione regionale”
- la D.G.R. 11/98 con cui sono stati individuati gli atti rientranti in via generale nelle competenze della Giunta Regionale, la D.G.R. del 13 dicembre 2004, disciplina dell’iter procedurale delle proposte di deliberazione della Giunta, come modificata dalla successiva D.G.R. n. 637 del 03.05.06
- la D.G.R. n. 227 del 19.02.2014 relativa alla denominazione e configurazione dei Dipartimenti regionali relativi alle aree istituzionali “ Presidenza della Giunta” e “Giunta Regionale”;
- La DGR n. 689/2015 relativa a dimensionamento ed articolazione delle strutture e delle posizioni dirigenziali delle aree istituzionali della Presidenza della Giunta regionale – modifiche alla DGR 694/2014-
- la DGR n. 691/15 di ridefinizione dell’assetto organizzativo dei dirigenti delle aree istituzionali della Presidenza Giunta e Giunta Regionale – affidamento incarichi
- la DGR 991/2015 di rettifica delle DD.G.R. 689/2015 e 691/2015;

PREMESSO

che presso il Dipartimento Politiche della Persona, in relazione alle problematiche connesse alla Epatiti B e C, è attivo un Tavolo Tecnico costituito da specialisti medici del SSR e da personale del Dipartimento che ha già prodotto i percorsi diagnostico terapeutici assistenziali (PDTA) per le due forme di Epatite B ed Epatite C;

che, in particolare, il PDTA per la gestione delle infezioni croniche da virus dell’Epatite C è stato adottato con DGR 399/2013;

che il predetto PDTA è stato integrato e modificato - con le successive determinazioni 13AB.2015/D.0007 del 15/01/2015 e 13AB.2015/D.00018 del 05.02.15- in particolare nella parte che riguarda gli aspetti terapeutici - in accordo con i criteri della Società Italiana per lo studio del Fegato (AISF) e alla luce dei criteri di eleggibilità dei pazienti stessi definiti dalla Agenzia Italiana del farmaco (AIFA) - nonché per alcuni aspetti organizzativi ed erogativi del farmaco - in attuazione delle decisioni assunte dal Gruppo tecnico interregionale per la Farmaceutica, nell’ottica di uniformare il percorso sul territorio nazionale e definire modalità di recupero delle eventuali compensazioni della mobilità sanitaria tra Regioni;

che il Dipartimento Politiche della Persona specifiche, successivamente alla adozione degli atti sopracitati, ha predisposto note circolari informative per le Aziende del SSR in concomitanza della pubblicazione in G.U. delle diverse determinazioni AIFA di immissione in commercio in Italia e attribuzione del regime di rimborsabilità e del prezzo delle diverse specialità medicinali rientranti nella classe di farmaci innovativi per la cura dell’Epatite C, soggette a prescrizione medica limitativa;

VERIFICATO

che la Società Italiana per lo studio del Fegato (AISF) ha aggiornato, in data 15 dicembre 2015, il proprio “Documento di indirizzo per l’uso razionale di antivirali diretti di seconda generazione nelle categorie di pazienti affetti da epatite C cronica ammesse alla rimborsabilità in Italia” il cui scopo è quello

*“ di **suggerire**, alla luce delle evidenze scientifiche ad oggi disponibili, l’impiego clinico appropriato dei farmaci ...ciò allo scopo di massimizzare il beneficio clinico per i pazienti e per fare in modo che la corretta allocazione delle risorse favorisca, nel breve termine, l’accesso alla terapia a tutti i pazienti affetti da Epatite C”;*

*“ 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”;*

DATO ATTO che il documento predisposto dall’AISF esprime sui vari schemi terapeutici il giudizio in termini di “ottimale”, “subottimale” e “sconsigliato” 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 e gli effetti indesiderati,

CONDIVISO con il Tavolo Tecnico regionale l’opportunità di un formale recepimento del documento recante le linee guida AISF aggiornate al 15 dicembre 2015 che allegato alla presente determinazione ne costituisce parte integrante e sostanziale;

D E T E R M I N A

Per quanto in premessa che si intende integralmente riportato e trascritto:

recepire “Documento di indirizzo per l’uso razionale di antivirali diretti di seconda generazione nelle categorie di pazienti affetti da Epatite C cronica ammesse alla rimborsabilità in Italia” elaborato dalla Società Italiana per lo studio del Fegato (AISF)- aggiornamento 15 dicembre 2015- che allegato al presente provvedimento ne costituisce parte integrante e sostanziale;

dare atto che i contenuti del predetto documento di indirizzo integrano e modificano i contenuti del vigente PDTA per Epatite C in relazione ai criteri di eleggibilità dei pazienti e alle opzioni terapeutiche ottimali per l’utilizzo dei nuovi farmaci nelle categorie di pazienti per le quali ne è prevista la rimborsabilità in Italia;

dare atto altresì che la presente determinazione non modifica i contenuti dei precedenti analoghi provvedimenti in relazione alle modalità di erogazione e dispensazione dei farmaci da parte delle strutture pubbliche regionali.

L'ISTRUTTORE _____

IL RESPONSABILE P.O. **Maria Luisa Zullo** _____

IL DIRIGENTE **Giuseppe Montagano** _____

La presente determinazione è firmata con firma digitale certificata. Tutti gli atti ai quali è fatto riferimento nella premessa e nel dispositivo della determinazione sono depositati presso la struttura proponente, che ne curerà la conservazione nei termini di legge.

DETERMINAZIONE DIRIGENZIALE

OGGETTO

Documento di indirizzo per l'uso razionale di antivirali diretti di seconda generazione nelle categorie di pazienti affetti da epatite C cronica ammesse alla rimborsabilità in Italia - Prodotto da Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) - aggiornamento 15 dicembre 2015 - recepimento

UFFICIO CONTROLLO INTERNO DI REGOLARITÀ AMMINISTRATIVA

Note

Visto di regolarità amministrativa

IL DIRIGENTE **Anna Roberti**

DATA **01/03/2016**

OSSERVAZIONI

IL DIRIGENTE GENERALE **Donato Pafundi**

La presente determinazione è consultabile, previa autorizzazione sulla rete intranet della Regione Basilicata all'indirizzo <http://attidigitali.regione.basilicata.it/AttiDigitali>

Elenco Firme del provvedimento n. 13AN.2016/D.00066 del 26/02/2016

Numero Certificato: 19A4DBDAA4AA0F8CE0A65C477263792F

Rilasciato a: dnQualifier=12317836, SN=Zullo, G=Maria Luisa,
SERIALNUMBER=IT:ZLLMLS59D51L062Z, CN=Zullo Maria Luisa, O=non presente, C=IT

Valido da: 26/08/2013 2.00.00

fino a: 27/08/2019 1.59.59

documento firmato il : 19/02/2016

Numero Certificato: 6DFF3B83475A1B9987DA5D528509EC60

Rilasciato a: dnQualifier=12348372, SN=Montagano, G=Giuseppe,
SERIALNUMBER=IT:MNTGPP58R03F839X, CN=Montagano Giuseppe, O=non presente, C=IT

Valido da: 10/09/2013 2.00.00

fino a: 11/09/2019 1.59.59

documento firmato il : 25/02/2016

Numero Certificato: 0F3BDF9C3B69859DA7CC58826AF0BE37

Rilasciato a: dnQualifier=12823797, SN=Pafundi, G=Donato Vincenzo,
SERIALNUMBER=IT:PFNDTV55E28A519T, CN=Pafundi Donato Vincenzo, O=non presente,
C=IT

Valido da: 03/03/2014 1.00.00

fino a: 03/03/2020 0.59.59

documento firmato il : 26/02/2016

Numero Certificato: 2167D750F06CD8D62366B1D485ACE265

Rilasciato a: dnQualifier=12760018, SN=Roberti, G=Anna,
SERIALNUMBER=IT:RBRNNA53S65F495D, CN=Roberti Anna, O=non presente, C=IT

Valido da: 11/02/2014 1.00.00

fino a: 12/02/2020 0.59.59

documento firmato il : 01/03/2016

Numero Certificato: 1BE31E496439F563403F89F835103D30

Rilasciato a: dnQualifier=14561144, SN=Manti, G=Elio,
SERIALNUMBER=IT:MNTLEI60A27F158H, CN=Manti Elio, O=non presente, C=IT

Valido da: 08/07/2015 2.00.00

fino a: 08/07/2021 1.59.59

documento firmato il : 03/03/2016



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 di antivirali diretti di seconda generazione nelle categorie di pazienti affetti da epatite C cronica ammesse alla rimborsabilità in Italia

Documento pubblicato on line in data 17 Dicembre 2014

Aggiornamento del 15 Dicembre 2015

Commissione Consultiva sui nuovi farmaci per l'Epatite C

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

Barbara Coco, *Pisa* - Salvatore Petta, *Palermo*

Per la Commissione Permanente Trapianto

Pierluigi Toniutto (Coordinatore), *Udine*

Revisione interna ed advisory

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

Comitato Coordinatore AISF

Francesca Ceccherini Silberstein, *Roma* - Edoardo G. Giannini, *Genova* - Luca Miele, *Roma*

Marco Marzioni (Segretario), *Ancona* - Marco Senzolo, *Padova* - Luca Valenti, *Milano*

RAZIONALE DEL DOCUMENTO

L'obiettivo di questo documento è quello di suggerire, alla luce delle evidenze scientifiche ad oggi disponibili, l'impiego clinico appropriato dei farmaci ad azione antivirale diretta di seconda generazione (DAA) nelle categorie di pazienti affetti da epatite C cronica, secondo i criteri di rimborsabilità approvati dall'Agenzia Italiana del Farmaco. Ciò allo scopo di massimizzare il beneficio clinico per i pazienti e per fare in modo che la corretta allocazione delle risorse favorisca, nel breve termine, 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 nuovi farmaci anti HCV nelle categorie di pazienti per le quali è prevista la sua rimborsabilità in Italia. 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.

Il giudizio sui vari schemi terapeutici viene espresso come "ottimale", "subottimale" o "sconsigliato" tenendo in considerazione, limitatamente ai farmaci disponibili e rimborsabili nelle varie categorie di pazienti, il beneficio che arreca al paziente, valutando cioè sia l'efficacia, la durata del trattamento 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 subottimale, 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 ed 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, alle correnti raccomandazioni 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 abbiamo 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.

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.

DAC = daclatasvir; DAS = dasabuvir; LDV = ledipasivir; OMB = ombitasvir; PAR = paritaprevir; PegIFN = interferone peghilato; RBV = ribavirina; RTV = ritonavir; SMV = simeprevir; SOF = sofosbuvir.

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 A 6 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 (specie in caso di utilizzo di schedule terapeutiche con inibitori della proteasi NS3/4A), potenzialmente in grado di accelerare la progressione di malattia. Un attento monitoraggio è raccomandabile anche dopo la sospensione del trattamento antivirale, in considerazione del rischio di scompenso epatico in caso di recidiva con flare epatitico.

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

PAR/OMB/RTV + DAS + RBV 12-24 settimane	Ottimale	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in pazienti in classe A5 di CPT, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "sub-ottimali" e "sconsigliati". La durata del trattamento è di 12 settimane nei genotipi 1b e 24 settimane negli 1a. Tale regime va considerato in pazienti in grado di tollerare la ribavirina.		

SOF + DCV + RBV 12 settimane SOF + DCV 24 settimane	Ottimale	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "sub-ottimali" e "sconsigliati". L'opzione di terapia a 12 settimane con ribavirina va considerata in pazienti in grado di tollerarla; si può considerare anche di estendere questo schema a 24 settimane nel caso dei pazienti più difficili da trattare, in particolare se experienced.		

SOF + LDV + RBV 12 settimane SOF + LDV 24 settimane	Ottimale	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "sub-ottimali" e "sconsigliati". L'opzione di terapia a 12 settimane con ribavirina va considerata in pazienti in grado di tollerarla; si può considerare anche di estendere questo schema a 24 settimane nel caso dei pazienti più difficili da trattare, in particolare se experienced.		

SOF + SMV + RBV 12 settimane SOF + SMV 24 settimane	Ottimale	
--	-----------------	--

Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "sub-ottimali" e "sconsigliati". Tale regime va considerato in pazienti in grado di tollerare la ribavirina. Alcuni dati recenti suggeriscono che l'estensione della terapia a 24 settimane possa essere utile nei pazienti che non tollerano la ribavirina.

PegIFN + RBV + SMV 48 settimane (SMV 12 settimane)	Sconsigliata	
--	---------------------	--

La durata della terapia e la necessità dell'impiego di PegIFN non rendono utile questo profilo in questa categoria di pazienti.

PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	Sconsigliata	
---------------------------------	---------------------	--

Questo profilo terapeutico è gravato da oggettive limitazioni rispetto alla terapia ottimale, rispetto alla quale garantisce una probabilità di eradicazione significativamente minore. La necessità dell'impiego del PegIFN comporta inoltre un aggravio in termini di effetti indesiderati.

SOF + RBV 24 settimane	Sconsigliata	
------------------------	---------------------	--

Questo profilo terapeutico garantisce una probabilità di eradicazione significativamente minore rispetto alla terapia ottimale.

Genotipo 1a, 1b 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. Un attento monitoraggio è raccomandabile anche dopo la sospensione del trattamento antivirale, in considerazione del rischio di scompenso epatico in caso di recidiva con flare epatico.

SOF + DCV + RBV 12 settimane SOF + DCV 24 settimane	Ottimale	
--	-----------------	--

Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "sub-ottimali" e "sconsigliati". L'opzione di terapia a 12 settimane con ribavirina va considerata in pazienti in grado di tollerarla.

SOF + LDV + RBV 12 settimane SOF + LDV 24 settimane	Ottimale	
--	-----------------	--

Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "sub-ottimali" e "sconsigliati". L'opzione di terapia a 12 settimane con ribavirina va considerata in pazienti in grado di tollerarla.

PAR/OMB/RTV + DAS + RBV 12-24 settimane	Sconsigliata	
Questa combinazione terapeutica presenta un aumentato rischio di tossicità e conseguente potenziale aggravio della malattia epatica in pazienti in classe Child B.		

SOF + SMV + RBV 12 settimane SOF + SMV + 24 settimane	Sconsigliata	
Questa combinazione terapeutica presenta un aumentato rischio di tossicità e conseguente potenziale aggravio della malattia epatica in pazienti in classe Child B.		

PegIFN + RBV + SMV 48 settimane (SMV 12 settimane)	Sconsigliata	
L'uso di PegIFN è sconsigliato in questo gruppo di pazienti per l'elevato rischio di complicanze infettive.		

PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	Sconsigliata	
L'uso di PegIFN è sconsigliato in questo gruppo di pazienti per l'elevato rischio di complicanze infettive.		

SOF + RBV 24 settimane	Sconsigliata	
Questa combinazione terapeutica è gravata da oggettive limitazioni rispetto alla terapia ottimale, rispetto alla quale garantisce una probabilità di eradicazione significativamente minore.		

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

SOF + RBV 12/16 settimane	Ottimale	
Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici. Nel paziente con cirrosi e precedente fallimento a PegIFN e Ribavirina si consiglia l'estensione a 16 settimane di terapia. Il trattamento del paziente in classe A ma con pregresso scompenso clinico-funzionale e del paziente in classe B di Child-Pugh è suggerito in ogni caso sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica ed 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.		

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

SOF + DCV ± RBV 24 settimane	Ottimale	
<p>Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, in cui sembra possa garantire maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici. L'opzione con ribavirina va considerata in pazienti in grado di tollerarla. Il trattamento del paziente in classe A ma con peggioro scempenso clinico-funzionale e del paziente in classe B di Child-Pugh è suggerito in ogni caso sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica ed 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.</p>		
PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	Subottimale	
<p>Questa combinazione terapeutica, gravata dalla necessità di utilizzare l'IFN, può rappresentare una valida opzione terapeutica nei pazienti in Child-Pugh A e con precedente fallimento a PegIFN e RBV</p>		
SOF + LDV + RBV 24 settimane	Subottimale	
<p>Questa combinazione viene considerata subottimale in relazione alla scarsa numerosità dei pazienti trattati ed all'efficacia inferiore rispetto alla terapia ottimale.</p>		
SOF + RBV 24 settimane	Subottimale	
<p>Questa combinazione terapeutica garantisce una probabilità di eradicazione significativamente minore rispetto alla terapia ottimale, specialmente nei pazienti con precedenti fallimenti ad altre terapie.</p>		

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

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 A 6 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 (specie in caso di utilizzo di schedule terapeutiche con inibitori della proteasi NS3/4A), potenzialmente in grado di accelerare la progressione di malattia. Un attento monitoraggio è raccomandabile anche dopo la sospensione del trattamento antivirale, in considerazione del rischio di scompenso epatico in caso di recidiva con flare epatico.

PAR/OMB/RTV + RBV 24 settimane	Ottimale	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in pazienti in classe A5 di CPT, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "sub-ottimali" e "sconsigliati". Tale regime va considerato nei pazienti che possono tollerare la ribavirina.		
SOF + DCV + RBV 12 settimane SOF + DCV 24 settimane	Ottimale	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "sub-ottimali" e "sconsigliati". L'opzione di terapia a 12 settimane con ribavirina va considerata in pazienti in grado di tollerarla.		
SOF + LDV + RBV 12 settimane SOF + LDV 24 settimane	Ottimale	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "sub-ottimali" e "sconsigliati". L'opzione di terapia a 12 settimane con ribavirina va considerata in pazienti in grado di tollerarla.		
SOF + SMV + RBV 12 settimane SOF + SMV 24 settimane	Ottimale	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "sub-ottimali" e "sconsigliati". Tale regime va considerato in pazienti in grado di tollerare la ribavirina. Alcuni dati recenti suggeriscono che l'estensione della terapia a 24 settimane possa essere utile nei pazienti che non tollerano la ribavirina.		
SOF + RBV 24 settimane	Subottimale	
Questo combinazione terapeutica garantisce una probabilità di eradicazione significativamente minore rispetto alla terapia ottimale.		

PegIFN + RBV + DCV 12/24 settimane	Sconsigliata	
Questo profilo terapeutico è da considerarsi sconsigliato per la necessità dell'utilizzo di PegIFN che non si associa ad un aumentata efficacia rispetto a regimi privi di PegIFN, e per la durata complessiva del trattamento.		

PegIFN + RBV + SMV 24/48 settimane (SMV 12 settimane)	Sconsigliata	
La durata della terapia e la necessità dell'impiego di PegIFN non rendono utile questo profilo in questa categoria di pazienti.		

PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	Sconsigliata	
Questo profilo terapeutico mostra un buon profilo di efficacia, ma è da considerarsi sconsigliato nel paziente cirrotico in classe A di Child-Pugh per la necessità di somministrare PegIFN		

Genotipo 4 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. Un attento monitoraggio è raccomandabile anche dopo la sospensione del trattamento antivirale, in considerazione del rischio di scompenso epatico in caso di recidiva con flare epatitico.

SOF + DCV + RBV 12 settimane SOF + DCV 24 settimane	Ottimale	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "sub-ottimali" e "sconsigliati". L'opzione di terapia a 12 settimane con ribavirina va considerata in pazienti in grado di tollerarla.		

SOF + LDV + RBV 12 settimane SOF + LDV 24 settimane	Ottimale	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "sub-ottimali" e "sconsigliati". L'opzione di terapia a 12 settimane con ribavirina va considerata in pazienti in grado di tollerarla.		

PAR/OMB/RTV + RBV 24 settimane	Sconsigliata	
Questa combinazione terapeutica presenta un aumentato rischio di tossicità e conseguente potenziale aggravio della malattia epatica in pazienti in classe Child B.		

SOF + SMV + RBV 12 settimane SOF + SMV 24 settimane	Sconsigliata	
Questa combinazione terapeutica presenta un aumentato rischio di tossicità e conseguente potenziale aggravio della malattia epatica in pazienti in classe Child B.		
PegIFN + RBV + DCV 12/24 settimane	Sconsigliata	
L'uso di PegIFN è sconsigliato in questo gruppo di pazienti per l'elevato rischio di complicanze.		
PegIFN + RBV + SMV 48 settimane (SMV 12 settimane)	Sconsigliata	
L'uso di PegIFN è sconsigliato in questo gruppo di pazienti per l'elevato rischio di complicanze.		
PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	Sconsigliata	
L'uso di PegIFN è sconsigliato in questo gruppo di pazienti per l'elevato rischio di complicanze.		
SOF + RBV 24 settimane	Sconsigliata	
Questa combinazione terapeutica garantisce una probabilità di eradicazione significativamente minore rispetto alla terapia ottimale.		

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 numerose nuove strategie terapeutiche ad elevata efficacia e con buon profilo di tollerabilità, rendono in questa categoria di pazienti non più giustificato l'impiego di schemi terapeutici comprendenti l'interferone.

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 un'assoluta stabilità clinica del paziente, unitamente al raggiungimento di livelli stabili di immunosoppressione.

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

SOF + DCV ± RBV 12-24 settimane	Ottimale	
Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e con assenza di significative interazioni farmacologiche con i farmaci immunosoppressori. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV. Uno schema di SOF + DCV + RBV per 24 settimane è suggerito per il trattamento delle forme di epatite ricorrente ad impronta colestatica.		

SOF + LDV + RBV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. L'aggiunta della RBV è consigliata in per tutte le tipologie dei pazienti. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV. Vi sono potenziali interazioni farmacologiche con i principali immunosoppressori per i quali è consigliato un monitoraggio attento dei livelli plasmatici.		

SOF + SMV ± RBV 12 settimane SOF + SMV 24 settimane	Ottimale	
<p>Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. L'aggiunta della RBV, non mandatoria per il genotipo 1b, può essere suggerita nei pazienti con malattia avanzata. L'estensione della terapia a 24 settimane potrebbe essere utile nei pazienti cirrotici che non tollerano la ribavirina. Il SMV possiede importanti interazioni farmacologiche con la ciclosporina per cui è indispensabile la sua sostituzione con tacrolimus. In aggiunta, il SMV è controindicato nella malattia epatica in classe C di Child-Pugh.</p>		

PAR/OMB/RTV + DAS + RBV 24 settimane	Subottimale	
<p>Questo schema presenta importanti, ancorché prevedibili, interazioni con i farmaci immunosoppressori, e per questo risulta meno competitivo rispetto ad altre strategie di pari efficacia e di più breve durata. E' consigliabile ridurre il dosaggio del tacrolimus a 0.5 mg alla settimana o a 0.2 mg ogni 3 giorni e la ciclosporina ad un quinto del dosaggio previsto, mentre è controindicato l'uso degli inibitori m-TOR. Questo schema è sconsigliato nei pazienti con malattia epatica sostenuta dal genotipo 1 di HCV in classe B o C di CPT.</p>		

SOF + RBV 24 settimane	Sconsigliata	
<p>Questo schema terapeutico, alla luce delle attuali alternative di più breve durata e di maggiore efficacia, non rappresenta più una terapia di scelta.</p>		

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

SOF + RBV 12-16 settimane	Ottimale	
<p>Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici. La durata di 16 settimane è consigliata per i pazienti con fibrosi \geqF3 o con ricorrenza di epatite di tipo fibrosante colestatica.</p>		

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

SOF + DCV + RBV 12-24 settimane	Ottimale	
<p>Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti e con assenza di significative interazioni con i principali farmaci immunosoppressori. Può essere utilizzata anche nelle fasi avanzate di malattia epatica (classi B e C di CPT). Nei pazienti con F4 o con precedente fallimento ad altre terapie è consigliato prolungare il trattamento a 24 settimane.</p>		

SOF + RBV 24 settimane	Subottimale	
<p>Rappresenta una terapia ben tollerata ma non modificabile in termini di durata rispetto alla terapia ottimale.</p>		

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

SOF + DCV + RBV 12 settimane	Ottimale	
<p>Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e con assenza di significative interazioni farmacologiche con i farmaci immunosoppressori. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.</p>		
SOF + LDV + RBV 12 settimane	Ottimale	
<p>Rappresenta una terapia estremamente efficace e ben tollerata. L'aggiunta della RBV è mandatoria in per tutte le tipologie dei pazienti. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV. Vi sono potenziali interazioni farmacologiche con i principali immunosoppressori per i quali è consigliato un monitoraggio attento dei livelli plasmatici.</p>		
SOF + SMV + RBV 12 settimane SOF + SMV 24 settimane	Ottimale	
<p>Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. L'estensione della terapia a 24 settimane potrebbe essere utile nei pazienti cirrotici che non tollerano la ribavirina. Il SMV possiede importanti interazioni farmacologiche con la ciclosporina per cui è indispensabile la sua sostituzione con tacrolimus. In aggiunta, il SMV è controindicato nella malattia epatica in classe C di Child-Pugh.</p>		
PAR/OMB/RTV + RBV 24 settimane	Subottimale	
<p>Questo schema terapeutico presenta importanti, ancorché prevedibili, interazioni con i farmaci immunosoppressori, e per questo risulta meno competitivo rispetto ad altre strategie di pari efficacia e di più breve durata. E' consigliabile ridurre il dosaggio del tacrolimus a 0.5 mg alla settimana o a 0.2 mg ogni 3 giorni e la ciclosporina ad un quinto del dosaggio previsto, mentre è controindicato l'uso degli inibitori m-TOR. Questo schema è sconsigliato nei pazienti con malattia epatica sostenuta dal genotipo 1 di HCV in classe B o C di CPT.</p>		
SOF + RBV 24 settimane	Sconsigliata	
<p>Questo schema terapeutico, alla luce delle attuali alternative di maggiore efficacia, non rappresenta più una terapia di prima scelta.</p>		

TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON GRAVI MANIFESTAZIONI EXTRA-EPATICHE HCV-CORRELATE (SINDROME CRIOGLOBULINEMICA CON DANNO D'ORGANO, SINDROMI LINFOPROLIFERATIVE A CELLULE B)

I suggerimenti terapeutici per questa categoria sono relativi al paziente non cirrotico; per il paziente con cirrosi ci si rifaccia alla categoria specifica. I suggerimenti terapeutici sono ottenuti dall'estrapolazione di dati di efficacia e sicurezza nel paziente con epatite cronica senza malattia extra-epatica.

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

PAR/OMB/RTV + DAS ± RBV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta una terapia efficace in questa categoria di pazienti. In soggetti con infezione sostenuta dal genotipo 1b non vi è l'indicazione all'utilizzo della ribavirina, mentre nei soggetti con infezione da genotipo 1a si consiglia l'associazione con la ribavirina.		
SOF + DCV ± RBV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. L'aggiunta di RBV può essere necessaria in pazienti che hanno fallito una precedente terapia con PegIFN e RBV.		
SOF + LDV ± RBV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. L'aggiunta della ribavirina può essere utile nel paziente con precedente fallimento terapeutico a PegIFN e RBV. In caso di eventi avversi o condizioni cliniche che determinino la sospensione precoce del trattamento, si consideri che una durata della terapia di 8 settimane potrebbe essere sufficiente nel paziente che presentino una bassa carica virale al basale.		
SOF + SMV ± RBV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. L'aggiunta della RBV è suggerita nei pazienti con precedente fallimento a terapia con PegIFN e RBV.		
PegIFN + RBV + SMV 48 settimane (SMV 12 settimane)	Sconsigliata	
La durata della terapia e la necessità dell'impiego di PegIFN non rendono utile questo schema terapeutico in questa categoria di pazienti.		

PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	Sconsigliata	
Questo profilo terapeutico è gravato dalla necessità dell'impiego del PegIFN che comporta un aggravio in termini di effetti indesiderati.		

SOF + RBV 24 settimane	Sconsigliata	
Questo profilo terapeutico garantisce una probabilità di eradicazione significativamente minore rispetto alle altre terapie ottimali		

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

SOF + RBV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici.		

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

SOF + DCV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata, in particolare nei pazienti con precedenti fallimenti terapeutici a PegIFN e ribavirina, per i quali questa combinazione è al momento rimborsata in Italia. Sono in corso studi per definire la necessità di associare la ribavirina.		

SOF + RBV 24 settimane	Ottimale	
Questo profilo garantisce una elevata probabilità di eradicazione in particolar modo nel paziente naive.		

SOF + LDV + RBV 12 settimane	Subottimale	
La scarsa efficacia di LDV sul genotipo 3 in studi in vitro e la scarsa numerosità dei pazienti trattati con tale regime terapeutico rendono subottimale al momento l'utilizzo di questa schedula terapeutica.		

PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	Subottimale	
Questo profilo terapeutico mostra un profilo di efficacia sovrapponibile a quello di SOF + RBV 24 settimane, pur non essendo disponibili studi di confronto diretto. Questo profilo terapeutico è tuttavia gravato dalla necessità dell'impiego del PegIFN che comporta un aggravio in termini di effetti indesiderati		

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

PAR/OMB/RTV + RBV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti e richiede l'utilizzo della ribavirina.		
SOF + DCV ± RBV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. Si consiglia l'estensione a 24 settimane di terapia nei pazienti che hanno fallito un trattamento con PegIFN e RBV. Sono in corso studi per definire la necessità di RBV.		
SOF + LDV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti.		
SOF + SMV ± RBV 12 settimane	Ottimale	
Questo profilo terapeutico garantisce una probabilità di eradicazione simile rispetto alle altre terapie IFN-free. L'aggiunta della RBV è suggerita nei pazienti che hanno fallito un trattamento con PegIFN e ribavirina.		
SOF + RBV 24 settimane	Subottimale	
Questo profilo terapeutico mostra un profilo di efficacia inferiore rispetto agli altri schemi IFN-free, pur non essendo disponibili studi di confronto diretto.		
PegIFN + RBV + DCV 12/24 settimane	Sconsigliata	
Questo profilo terapeutico è da considerarsi sconsigliato per la necessità dell'utilizzo di PegIFN che non si associa ad un aumentata efficacia rispetto a regimi privi di PegIFN, e per la durata complessiva del trattamento.		
PegIFN + RBV + SMV 24/48 settimane (SMV 12 settimane)	Sconsigliata	
Questo profilo terapeutico mostra un buon profilo di efficacia, ma è da considerarsi sconsigliato per la necessità dell'utilizzo di PegIFN che non si associa ad un aumentata efficacia rispetto a regimi privi di PegIFN, e per la durata complessiva del trattamento.		
PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	Sconsigliata	
Questo profilo terapeutico mostra un buon profilo di efficacia, ma è da considerarsi sconsigliato per la necessità dell'utilizzo di PegIFN che non si associa ad un aumentata efficacia rispetto a regimi privi di PegIFN.		

TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON FIBROSI METAVIR F3 (O CORRISPONDENTE ISHAK)

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

PAR/OMB/RTV + DAS ± RBV 12 settimane	Ottimale	
--------------------------------------	-----------------	--

Rappresenta una terapia efficace in questa categoria di pazienti. In soggetti con infezione sostenuta dal genotipo 1b non vi è l'indicazione all'utilizzo della ribavirina, mentre nei soggetti con infezione da genotipo 1a si consiglia l'associazione con la ribavirina.

SOF + DCV ± RBV 12 settimane	Ottimale	
------------------------------	-----------------	--

Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. L'aggiunta di RBV può essere necessaria in pazienti che hanno fallito una precedente terapia con PegIFN e RBV.

SOF + LDV ± RBV 12 settimane	Ottimale	
------------------------------	-----------------	--

Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. L'aggiunta della ribavirina può essere utile nel paziente con precedente fallimento terapeutico a PegIFN e RBV. In caso di eventi avversi o condizioni cliniche che determinino la sospensione precoce del trattamento, si consideri che una durata della terapia di 8 settimane potrebbe essere sufficiente nel paziente che presentino una bassa carica virale al basale.

SOF + SMV ± RBV 12 settimane	Ottimale	
------------------------------	-----------------	--

Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. L'aggiunta della RBV è suggerita nei pazienti con precedente fallimento a terapia con PegIFN e RBV.

PegIFN + RBV + SMV 48 settimane (SMV 12 settimane)	Sconsigliata	
--	---------------------	--

La durata della terapia e la necessità dell'impiego di PegIFN non rendono utile questo schema terapeutico in questa categoria di pazienti.

PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	Sconsigliata	
---------------------------------	---------------------	--

Questo profilo terapeutico è gravato dalla necessità dell'impiego del PegIFN che comporta un aggravio in termini di effetti indesiderati.

SOF + RBV 24 settimane	Sconsigliata	
------------------------	---------------------	--

Questo profilo terapeutico garantisce una probabilità di eradicazione significativamente minore rispetto alle altre terapie ottimali

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

SOF + RBV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici.		

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

SOF + DCV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata, in particolare nei pazienti con precedenti fallimenti terapeutici a PegIFN e ribavirina, per i quali questa combinazione è al momento rimborsata in Italia. Sono in corso studi per definire la necessità di associare la ribavirina.		

SOF + RBV 24 settimane	Ottimale	
Questo profilo garantisce una elevata probabilità di eradicazione in particolar modo nel paziente naive.		

SOF + LDV + RBV 12 settimane	Subottimale	
La scarsa efficacia di LDV sul genotipo 3 in studi in vitro e la scarsa numerosità dei pazienti trattati con tale regime terapeutico rendono subottimale al momento l'utilizzo di questa schedula terapeutica.		

PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	Subottimale	
Questo profilo terapeutico mostra un profilo di efficacia sovrapponibile a quello di SOF + RBV 24 settimane, pur non essendo disponibili studi di confronto diretto. Questo profilo terapeutico è tuttavia gravato dalla necessità dell'impiego del PegIFN che comporta un aggravio in termini di effetti indesiderati		

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

PAR/OMB/RTV + RBV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti e richiede l'utilizzo della ribavirina.		
SOF + DCV ± RBV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. Si consiglia l'estensione a 24 settimane di terapia nei pazienti che hanno fallito un trattamento con PegIFN e RBV. Sono in corso studi per definire la necessità di RBV.		
SOF + LDV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti.		
SOF + SMV ± RBV 12 settimane	Ottimale	
Questo profilo terapeutico garantisce una probabilità di eradicazione simile rispetto alle altre terapie IFN-free. L'aggiunta della RBV è suggerita nei pazienti che hanno fallito un trattamento con PegIFN e ribavirina.		
SOF + RBV 24 settimane	Subottimale	
Questo profilo terapeutico mostra un profilo di efficacia inferiore rispetto agli altri schemi IFN-free, pur non essendo disponibili studi di confronto diretto.		
PegIFN + RBV + DCV 12/24 settimane	Sconsigliata	
Questo profilo terapeutico è da considerarsi sconsigliato per la necessità dell'utilizzo di PegIFN che non si associa ad un aumentata efficacia rispetto a regimi privi di PegIFN, e per la durata complessiva del trattamento.		
PegIFN + RBV + SMV 24/48 settimane (SMV 12 settimane)	Sconsigliata	
Questo profilo terapeutico mostra un buon profilo di efficacia, ma è da considerarsi sconsigliato per la necessità dell'utilizzo di PegIFN che non si associa ad un aumentata efficacia rispetto a regimi privi di PegIFN, e per la durata complessiva del trattamento.		
PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	Sconsigliata	
Questo profilo terapeutico mostra un buon profilo di efficacia, ma è da considerarsi sconsigliato per la necessità dell'utilizzo di PegIFN che non si associa ad un aumentata efficacia rispetto a regimi privi di PegIFN.		

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. La disponibilità di numerose nuove strategie terapeutiche ad elevata efficacia e con buon profilo di tollerabilità, rendono in questa categoria di pazienti non più giustificato l'impiego di schemi terapeutici comprendenti l'interferone.

Al fine di ottenere una efficace prevenzione della ricorrenza della epatite HCV relata post trapianto, basandosi sui dati derivanti dagli studi effettuati sulla combinazione terapeutica di SOF + RBV, 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.

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

SOF + DCV + RBV 12 settimane	Ottimale	
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.		
SOF + LDV + RBV 12 settimane	Ottimale	
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.		
SOF + SMV ± RBV 12 settimane SOF + SMV 24 settimane	Ottimale	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. L'aggiunta della RBV, non mandatoria per il genotipo 1b, è suggerita nei pazienti con precedenti fallimenti ad altre terapie. L'estensione della terapia a 24 settimane potrebbe essere utile nei pazienti che non tollerano la ribavirina. Questa associazione è da ritenersi sconsigliata nella cirrosi classe B di Child.		

PAR/OMB/RTV + DAS + RBV 12-24 settimane	Subottimale	
<p>Rappresenta una terapia ottimale nei pazienti con cirrosi epatica in classe A di Child-Pugh senza segni di ipertensione portale, sostenuta dal genotipo 1b, nei quali è possibile utilizzare lo schema di durata a 12 settimane. Nei pazienti con genotipo 1a è indicato prolungare il trattamento a 24 settimane. 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 sconsigliato nei pazienti con malattia epatica sostenuta dal genotipo 1 di HCV in classe B o C di CPT.</p>		

SOF + RBV fino al momento del trapianto o per un massimo di 48 settimane	Sconsigliata	
<p>Rappresenta una terapia proponibile nei pazienti con cirrosi epatica in classe A di CPT e nei pazienti con malattia epatica scompensata in classe B o C di CPT o con MELD <25. La sua lunga durata la rende attualmente non competitiva con altri regimi terapeutici di durata più breve ed efficacia maggiore.</p>		

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

SOF + RBV 12-16 settimane	Ottimale	
<p>Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici.</p>		

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

SOF + DCV + RBV 12 settimane	Ottimale	
<p>Questo schema terapeutico può rivelarsi molto utile nel paziente in lista per trapianto, in quanto permette di garantire una probabilità di risposta non significativamente diversa rispetto allo schema a 24 settimane. Può essere utilizzato nei pazienti con cirrosi epatica in classe B di CPT e nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.</p>		

SOF + RBV 24 settimane	Subottimale	
<p>Rappresenta una terapia efficace in questi pazienti ma attualmente meno competitiva rispetto ad altri schemi di più breve durata.</p>		

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

SOF + DCV + RBV 12 settimane	Ottimale	
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.		
SOF + LDV + RBV 12 settimane	Ottimale	
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.		
SOF + SMV ± RBV 12 settimane SOF + SMV 24 settimane	Ottimale	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. L'aggiunta della RBV, non mandatoria, è suggerita nei pazienti con precedenti fallimenti ad altre terapie. L'estensione della terapia a 24 settimane potrebbe essere utile nei pazienti che non tollerano la ribavirina. Questa associazione è da ritenersi sconsigliata nella cirrosi classe B o C di Child.		
PAR/OMB/RTV + RBV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta una terapia ottimale per i pazienti con malattia epatica in classe A di CPT senza segni di ipertensione portale mentre è sconsigliata nei pazienti con malattia epatica in classe B di Child-Pugh.		
SOF + RBV fino al momento del trapianto o per un massimo di 48 settimane	Sconsigliata	
Rappresenta una terapia proponibile nei pazienti con cirrosi epatica in classe A di CPT e nei pazienti con malattia epatica scompensata in classe B o C di CPT o con MELD <25. La sua lunga durata la rende attualmente non competitiva con altri regimi terapeutici di durata più breve ed efficacia maggiore.		

TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA DOPO TRAPIANTO DI ORGANO SOLIDO (NON FEGATO) O DI MIDOLLO CON FIBROSI METAVIR ≥ 2 (O CORRISPONDENTE ISHAK)

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 ad IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF + DCV \pm RBV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e con assenza di significative interazioni farmacologiche con i farmaci immunosoppressori. Nei pazienti con cirrosi è consigliato aggiungere la RBV. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.		
SOF + LDV \pm RBV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. Nei pazienti con cirrosi è consigliato aggiungere la RBV.. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV. Vi sono potenziali interazioni farmacologiche con i principali immunosoppressori per i quali è consigliato un monitoraggio attento dei livelli plasmatici.		
SOF + SMV \pm RBV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. L'aggiunta della RBV, non mandatoria nel genotipo 1b, può essere suggerita nei pazienti con precedenti fallimenti ad altre terapie e/o con malattia avanzata. Il SMV possiede importanti interazioni farmacologiche con la ciclosporina per cui è consigliabile la sua sostituzione con tacrolimus. Questa associazione è da considerare con cautela in quanto sono pochi i dati di sicurezza, nella cirrosi classe B di Child-Pugh.		
PAR/OMB/RTV + DAS + RBV 12/24 settimane	Subottimale	
Rappresenta una terapia ottimale nei pazienti con infezione sostenuta dal genotipo 1b mentre la necessità della sua più lunga durata (24 settimane) nel genotipo 1a la rende meno competitiva rispetto ad altre strategie terapeutiche. Questo schema terapeutico è associato ad importanti, ancorché prevedibili, interazioni con i farmaci immunosoppressori. E' consigliabile ridurre il dosaggio del tacrolimus a 0.5 mg alla settimana o a 0.2 mg ogni 3 giorni e la ciclosporina ad un quinto del dosaggio previsto mentre è controindicato l'uso degli inibitori m-TOR. Questo schema è sconsigliato nei pazienti con malattia epatica sostenuta dal genotipo 1 di HCV in classe B o C di CPT.		

SOF + RBV 24 settimane	Sconsigliata	
Questo schema terapeutico, alla luce delle attuali alternative di più breve durata e di maggiore efficacia, non rappresenta più una terapia di prima scelta.		

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

SOF + RBV 12-16 settimane	Ottimale	
Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici. La durata di 16 settimane è consigliata nei pazienti con cirrosi.		

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

SOF + DCV ± RBV 12-24 settimane	Ottimale	
Rappresenta lo schema terapeutico di scelta in quanto di durata più breve. Può essere utilizzato nei pazienti con cirrosi epatica in in classe B di Child-Pugh e nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.		

SOF + RBV 24 settimane	Ottimale	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata ma con durata più lunga rispetto alla terapia con DCV nei pazienti senza cirrosi.		

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

SOF + DCV + RBV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e con assenza di significative interazioni farmacologiche con i farmaci immunosoppressori. L'aggiunta della RBV è mandatoria per tutte le tipologie dei pazienti. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.		

SOF + LDV + RBV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. L'aggiunta della RBV è mandatoria in tutte le tipologie dei pazienti. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con malattia epatica avanzata (classe C di CPT) e nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV. Vi sono potenziali interazioni farmacologiche con i principali immunosoppressori per i quali è consigliato un monitoraggio attento dei livelli plasmatici.		

SOF + SMV ± RBV 12 settimane	Ottimale	
<p>Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questi pazienti. L'aggiunta della RBV, non mandatoria, può essere suggerita nei pazienti con precedenti fallimenti ad altre terapie e/o con malattia avanzata. Il SMV possiede importanti interazioni farmacologiche con la ciclosporina per cui è consigliabile la sua sostituzione con tacrolimus. In aggiunta, il SMV è controindicato nella malattia epatica in classe C di Child-Pugh.</p>		
PAR/OMB/RTV + RBV 12 settimane	Subottimale	
<p>Rappresenta una terapia efficace, tuttavia questo schema terapeutico è associato ad importanti, ancorché prevedibili, interazioni con i farmaci immunosoppressori, e per questo risulta meno competitivo rispetto ad altre strategie di pari efficacia e di più breve durata. E' consigliabile ridurre il dosaggio del tacrolimus a 0.5 mg alla settimana o a 0.2 mg ogni 3 giorni e la ciclosporina ad un quinto del dosaggio previsto mentre è controindicato l'uso degli inibitori m-TOR. Questo schema è sconsigliato nei pazienti con malattia epatica sostenuta dal genotipo 1 di HCV in classe B o C di CPT.</p>		
SOF + RBV 24 settimane	Sconsigliata	
<p>Questo schema terapeutico, alla luce delle attuali alternative di più breve durata e di maggiore efficacia, non rappresenta più una terapia di prima scelta.</p>		

**TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON FIBROSI METAVIR F0-F2
(O CORRISPONDENTE ISHAK)**

La scelta nel trattare questa categoria di pazienti con strategie a base di PegIFN/RBV o attendere la disponibilità di regimi senza interferone anche in questa categoria di pazienti deve essere personalizzata e attuata secondo un giudizio clinico e con l’approvazione del paziente.

Genotipo 1b naive o relapser a PegIFN e RBV

PegIFN + RBV + SMV 24 settimane (SMV 12 settimane)	Ottimale	
In questi pazienti rappresenta una terapia caratterizzata da un buon profilo di efficacia. Questo profilo terapeutico è tuttavia gravato dalla necessità dell’impiego del PegIFN che comporta un aggravio in termini di effetti indesiderati. In attesa della disponibilità di regimi interferon-free può rappresentare una opzione da considerare nei pazienti eleggibili al PegIFN e che hanno la necessità clinica o la volontà di effettuare un trattamento.		

Genotipo 1b non responder a PegIFN e RBV

PegIFN + RBV + SMV 48 settimane (SMV 12 settimane)	Sconsigliato	
La durata protratta della terapia, la non elevata efficacia specie nei null responder e la necessità dell’impiego di PegIFN non rendono utile questo profilo in questa categoria di pazienti.		

Genotipo 1a naive o relapser a PegIFN e RBV

PegIFN + RBV + SMV 24 settimane (SMV 12 settimane)	Ottimale	
Il profilo di efficacia è buono nei pazienti in cui sia stata dimostrata l’assenza della mutazione Q80K della proteasi di HCV. Il profilo di efficacia è invece mediocre nei pazienti in cui HCV presenti la mutazione Q80K. Questo profilo terapeutico è gravato dalla necessità dell’impiego del PegIFN che comporta un aggravio in termini di effetti indesiderati. In attesa della disponibilità di regimi interferon-free, previa valutazione della mutazione Q80K di HCV, può rappresentare una opzione da considerare nei pazienti eleggibili al PegIFN e che hanno la necessità clinica o la volontà di effettuare un trattamento.		

Genotipo 1a non responder a PegIFN e RBV

PegIFN + RBV + SMV 48 settimane (SMV 12 settimane)	Sconsigliato	
<p>La durata protratta della terapia, la non elevata efficacia specie nei pazienti con mutazione Q80K della proteasi di HCV e/o null responder a PegIFN + RBV e la necessità dell'impiego di PegIFN non rendono utile questo profilo in questa categoria di pazienti.</p>		

Genotipo 4 naive o relapser a PegIFN e RBV

PegIFN + RBV + SMV 24 settimane (SMV 12 settimane)	Ottimale	
<p>In questi pazienti rappresenta una terapia caratterizzata da un buon profilo di efficacia, per quanto i dati disponibili siano ancora limitati. Questo profilo terapeutico è tuttavia gravato dalla necessità dell'impiego del PegIFN che comporta un aggravio in termini di effetti indesiderati. In attesa della disponibilità di regimi interferon-free può rappresentare una opzione da considerare nei pazienti eleggibili al PegIFN e che hanno la necessità clinica o la volontà di effettuare un trattamento.</p>		

Genotipo 4 non responder a PegIFN e RBV

PegIFN + RBV + SMV 48 settimane (SMV 12 settimane)	Sconsigliato	
<p>La durata protratta della terapia, la non elevata efficacia specie nei null responder e la necessità dell'impiego di PegIFN non rendono utile questo profilo in questa categoria di pazienti.</p>		

RITRATTAMENTO DEI PAZIENTI CHE NON HANNO RISPOSTO A TERAPIA CON DAA DI I E II GENERAZIONE

Ritrattamento dei pazienti che non hanno risposto a DAA di I generazione

Regimi di trattamento senza IFN sono stati studiati in pazienti infettati con HCV di genotipo 1 che non hanno raggiunto una risposta virologica sostenuta dopo trattamento con la triplice combinazione di PegIFN, ribavirina e boceprevir o telaprevir. L'esperienza di ritrattamento di tali pazienti con la combinazione di sofosbuvir e simeprevir, con o senza ribavirina, per 12 settimane è limitata ad esperienze su piccoli numeri di pazienti come quelli valutati nello studio TARGET (Jensen et al. Hepatology 2014;60:219A). Altre esperienze con sofosbuvir-ledipasvir o sofosbuvir e daclatasvir hanno ottenuto buoni risultati nel trattamento di questi pazienti (Sulkowski et al. N Engl J Med 2014;370:211–221; Afdhal et al., N Engl J Med 2014;370:1483–1493).

Pertanto il ritrattamento dei pazienti con genotipo 1 che hanno fallito una triplice terapia con Peg-IFN, ribavirina ed inibitori delle proteasi di I generazione devono essere trattati con le combinazioni di sofosbuvir/ledipasvir o sofosbuvir/daclatasvir, con ribavirina per 12 settimane o per 24 settimane senza ribavirina.

Ritrattamento dei pazienti che non hanno risposto a DAA di II generazione

Le raccomandazioni per il ritrattamento dopo il fallimento di terapie IFN-free che prevedono la combinazione di almeno DAA di seconda generazione sono basate su evidenze indirette di efficacia ed in ogni caso seguendo un concetto virologico di base che è quello di ritrattare i pazienti con una combinazione di farmaci che non abbia cross-resistenza con i farmaci usati in precedenza ed utilizzare almeno un farmaco di un'altra classe, assieme a un farmaco ad alta barriera genetica di resistenza (Mandell et al., Principles and Practice of Infectious Diseases Saunders (W.B.) Co Ltd 2014). Si consiglia, in questi casi, di preferire lo schema riservato ai pazienti più difficili da guarire, ossia i pazienti con cirrosi, per ciò che riguarda la durata di trattamento e la necessità di utilizzare la ribavirina. Per quel che riguarda invece pazienti che hanno fallito regimi terapeutici a base di SOF e RBV, oppure SOF, RBV e PegIFN dati disponibili suggeriscono come tali pazienti possano essere ritrattati con combinazioni di più DAA che includano anche il SOF.

Conflict of Interest Statement

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 AbbVie, Gilead Sciences, MSD, Janssen Cilag	Advisory boards Speaker Bureau
Barbara Coco	Nessuna	Nessuna
Raffaele Bruno	AbbVie, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, Janssen Cilag, MSD, Roche	He acted as an advisor and/or lecturer
Salvatore Petta	AbbVie, Janssen Cilag, MSD	Advisory boards, consulting fees
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
Alessia Ciancio	1-Roche, 2-MSD, 3-Bristol Myers Squibb, 4-Gilead Sciences, 5-Janssen Cilag, 6-AbbVie	Advisory boards: 4, 6 Speakers bureau: 1,2,3,4,5,6
Francesca Ceccherini Silberstein	AbbVie, Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, MSD, ViiV, Roche	Advisory boards, consulting, research grants, speakers bureau/lectures, support for meeting organization
Edoardo G. Giannini	AbbVie, Bayer, Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, GSK, Janssen Cilag, MSD, Novartis	Advisory boards, consulting fees, research grants, speakers bureau
Marco Marzioni	Nessuna	Nessuna
Luca Miele	Rottapharm-Madaus Synageva	Speaker Advisory Board
Marco Senzolo	Novartis, Astellas, Biotest, Alexion	Economical support in meeting organization
Luca Valenti	Nessuna	Nessuna