



# 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 24 Ottobre 2017**

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

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

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

### *Per la Commissione Permanente Trapianto*

Pierluigi Toniutto (Coordinatore), *Udine*

### *Revisione interna ed advisory*

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

### *Comitato Coordinatore AISF*

Edoardo G. Giannini (Segretario), *Genova*

Luca Miele, *Roma* - Salvatore Petta, *Palermo* - Francesco Paolo Russo, *Padova*

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

## RAZIONALE DEL DOCUMENTO

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

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

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

Il giudizio sui vari schemi terapeutici viene espresso nel documento 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 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, soprattutto se con malattia più avanzata e/o con pregresso scompenso per il rischio di danno epatico severo in caso di relapse con *flare* epatitico.

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

In seguito al verificarsi di 24 casi documentati di riattivazione di HBV in pazienti con epatite cronica C in trattamento con antivirali diretti (DAAs) contro HCV, la *Federal Drug Administration* (FDA) ha emesso una segnalazione per richiamare l'attenzione del clinico e del paziente su questo aspetto. Dall'analisi della FDA emerge che 11/24 pazienti erano affetti da epatite cronica B con vari livelli di replicazione virale (HBsAg+, HBV DNA positivo o non rilevato), in 10/24 pazienti il quadro sierologico/virologico era ignoto e nei rimanenti 3/24 pazienti era presente un'isolata positività dell'anticorpo anti-HBc (HBsAg-, Anti-HBc+).

La possibile riattivazione dell'epatite B in pazienti HCV positivi, in trattamento con farmaci attivi contro HCV, è nota ed era già stata segnalata in passato dopo terapia antivirale con interferone.<sup>1,2</sup> Questa condizione è probabilmente da attribuire a sbilanciamenti nell'equilibrio tra le capacità replicative dei due virus, che si sviluppa quando si ottiene la soppressione della replica di HCV con i DAA.<sup>3</sup>

Nessun caso di riattivazione di HBV in pazienti con isolata positività di HBcAb era stato invece segnalato sino ad ora. Tenendo conto di queste recenti e ancora controverse osservazioni 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. Nei pazienti HBsAg-, HBsAb+/-, HBcAb+, la ricerca di HBsAg 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.

Per quanto riguarda i recenti dati di letteratura inerenti l'aumento del tasso di incidenza, o di ricorrenza di carcinoma epatocellulare (HCC) in pazienti trattati con DAA nei quali la neoplasia sia stata precedentemente curata, si sottolinea come questi siano eminentemente di natura retrospettiva e aneddotica.<sup>4-6</sup> Gli studi di coorte i cui risultati sono a oggi disponibili, sono concordi nel dimostrare l'assenza di un aumentato rischio di comparsa, o di recidiva, di HCC in pazienti nei quali l'infezione da HCV sia stata curata con i DAA, sebbene in alcuni casi suggeriscano la possibilità di un comportamento biologicamente e clinicamente peculiare di HCC in questi pazienti.<sup>7,8</sup> Si sottolinea come nei pazienti con HCC precoce trattato con successo, la principale causa di morte sia il peggioramento della funzione epatica che può, concettualmente, essere influenzata dall'eradicazione di HCV, e che non vi sono dati che dimostrino un tasso ridotto di risposta virologica sostenuta nei pazienti con HCC curato trattati con DAA.<sup>9</sup> Alla luce di queste evidenze scientifiche attualmente disponibili non si ritiene opportuno raccomandare alcuna politica di limitazione dell'accesso alla terapia con DAA nei pazienti cirrotici o con HCC curato, ma si enfatizza nuovamente l'importanza di un attento follow-up dei pazienti dopo la terapia.

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), riportando separatamente nell'appendice 1 gli altri regimi attualmente non rimborsabili dal SSN.

## **Bibliografia**

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

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

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

DAS = dasabuvir; EBR = elbasvir; GLE = glecaprevir; GZR = grazoprevir; OMB = ombitasvir; PAR = paritaprevir; PIB = pibrentasvir; RBV = ribavirina; RTV = ritonavir; SOF = sofosbuvir; VEL = velpatasvir.

**1. TERAPIA DEL PAZIENTE CON CIRROSI IN CLASSE DI CHILD-PUGH A o B e/o CON HCC CON RISPOSTA COMPLETA A TERAPIE RESETTIVE CHIRURGICHE O LOCO-REGIONALI, NON CANDIDABILI A TRAPIANTO EPATICO, NEI QUALI LA MALATTIA EPATICA SIA DETERMINANTE PER LA PROGnosi**

Il trattamento del paziente in classe A di Child-Pugh è suggerito in ogni caso sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica, in quanto non è escluso che la malattia possa progredire pur in presenza dell'abbattimento della replicazione virale. Una particolare attenzione va posta al trattamento di: pazienti in classe 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.

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

GLE + PIB 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Questo schema può essere utilizzato anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.		
GZR + EBR 12 settimane (1b) GZR + EBR ± RBV 12-16 settimane (1a)	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in pazienti in classe A5 di Child-Pugh, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Nei pazienti con genotipo 1b la durata del trattamento è di 12 settimane senza ribavirina. Lo schema a 16 settimane con ribavirina deve essere considerato nei pazienti con genotipo 1a in caso di HCV RNA al basale >800.000 UI/mL e/o presenza di polimorfismi specifici di NS5A che causano una riduzione di almeno 5 volte dell'attività di elbasvir (L/M28T/A, R/Q30E/H/R/G/K/L/D, L31M/V/F, H58D, e Y93C/H/N).		
PAR/OMB/RTV + DAS 12 settimane (1b) PAR/OMB/RTV + DAS + RBV 24 settimane (1a)	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in pazienti in classe A5 di Child-Pugh, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Nei pazienti con genotipo 1b la durata del trattamento è di 12 settimane senza ribavirina, mentre per i pazienti con genotipo 1a è di 24 settimane con ribavirina, ed è pertanto consigliata solo per quei pazienti in grado di tollerarla.		

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

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

Il trattamento del paziente in classe B di Child-Pugh è suggerito in ogni caso sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica, in centri epatologici con comprovata esperienza nella gestione dei pazienti con malattia epatica avanzata, in quanto non è escluso che la malattia possa progredire pur in presenza dell'abbattimento della replicazione virale. L'utilizzo di inibitori della proteasi NS3/4A pone il rischio di tossicità e di aggravio della malattia epatica. 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 + VEL + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. L'opzione di terapia a 12 settimane con ribavirina va considerata in pazienti in grado di tollerarla. Questo schema può essere utilizzato anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.		

GLE + PIB 12 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
Questa combinazione terapeutica presenta un potenziale aumentato rischio di tossicità correlato alla presenza di un inibitore della proteasi di HCV, e conseguente potenziale aggravio della malattia epatica in pazienti in classe Child B.		

GZR + EBR 12 settimane (1b) GZR + EBR ± RBV 12-16 settimane (1a)	<b>Sconsigliata</b>	
Questa combinazione terapeutica presenta un potenziale aumentato rischio di tossicità correlato alla presenza di un inibitore della proteasi di HCV, e conseguente potenziale aggravio della malattia epatica in pazienti in classe Child B.		

PAR/OMB/RTV + DAS ± RBV 12-24 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
Questa combinazione terapeutica presenta un potenziale aumentato rischio di tossicità correlato alla presenza di un inibitore della proteasi di HCV, e conseguente potenziale aggravio della malattia epatica in pazienti in classe Child B.		

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

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

SOF + VEL 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. 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 2: naive o *experienced* ad IFN/RBV con cirrosi Child-Pugh B con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento**

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

GLE + PIB 12 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
Questa combinazione terapeutica presenta un potenziale aumentato rischio di tossicità correlato alla presenza di un inibitore della proteasi di HCV, e conseguente potenziale aggravio della malattia epatica in pazienti in classe Child B.		



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

GLE + PIB 12-16 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. La durata di 16 settimane va preferita nei pazienti che hanno fallito un precedente trattamento con IFN e Ribavirina +/- Sofosbuvir o Sofosbuvir + Ribavirina.</p>		

SOF + VEL ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. 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. L'opzione di terapia a 12 settimane con ribavirina va considerata nei pazienti in grado di tollerarla.</p>		

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

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

GLE + PIB 12-16 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
<p>Questa combinazione terapeutica presenta un potenziale aumentato rischio di tossicità correlato alla presenza di un inibitore della proteasi di HCV, e conseguente potenziale aggravio della malattia epatica in pazienti in classe Child B.</p>		

<b>Genotipo 4 naive o <i>experienced</i> a IFN/RBV con cirrosi Child-Pugh A con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento</b>		
GLE + PIB 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Questo schema risulta tuttavia sconsigliato nei pazienti con cirrosi epatica in classe B di Child.		
GZR + EBR ± RBV 12-16 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in pazienti in classe A5 di Child-Pugh, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Nei pazienti con HCV RNA al basale <800.000 UI/mL la durata del trattamento è di 12 settimane senza ribavirina. Lo schema a 16 settimane con ribavirina deve essere considerato nei pazienti con carica virale di HCV RNA al basale >800.000 UI/mL.		
PAR/OMB/RTV + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in pazienti in classe A5 di Child-Pugh, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Tale regime va considerato nei pazienti che possono tollerare la ribavirina.		
SOF + VEL 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza.		

**Genotipo 4 naive o *experienced* a IFN/RBV con 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 + VEL + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. L'opzione di terapia a 12 settimane con ribavirina va considerata in pazienti in grado di tollerarla.		
GLE + PIB 12 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
Questa combinazione terapeutica presenta un potenziale aumentato rischio di tossicità correlato alla presenza di un inibitore della proteasi di HCV, e conseguente potenziale aggravio della malattia epatica in pazienti in classe Child B.		
GZR + EBR ± RBV 12-16 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
Questa combinazione terapeutica presenta un potenziale aumentato rischio di tossicità correlato alla presenza di un inibitore della proteasi di HCV, e conseguente potenziale aggravio della malattia epatica in pazienti in classe Child B.		
PAR/OMB/RTV + RBV 12 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
Questa combinazione terapeutica presenta un potenziale aumentato rischio di tossicità correlato alla presenza di un inibitore della proteasi di HCV, e conseguente potenziale aggravio della malattia epatica in pazienti in classe Child B.		

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

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

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

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

SOF + VEL 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV. Vi sono potenziali interazioni farmacologiche con i principali immunosoppressori per i quali è consigliato un monitoraggio attento dei livelli plasmatici.		
GLE + PIB 12 settimane	<b>Subottimale</b>	
E' controindicata in associazione alla ciclosporina somministrata ad un dosaggio >100 mg/die. La concomitante somministrazione con il tacrolimus incrementa i livelli plasmatici di quest'ultimo del 50%. Non può essere utilizzata nei pazienti con cirrosi in classe B e C di Child.		
PAR/OMB/RTV + DAS + RBV 24 settimane	<b>Subottimale</b>	
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-C di Child-Pugh.		

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

SOF + VEL 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. Vi sono potenziali interazioni farmacologiche con i principali immunosoppressori per i quali è consigliato un monitoraggio attento dei livelli plasmatici.		

GLE + PIB 12 settimane	<b>Subottimale</b>	
E' controindicata in associazione alla ciclosporina somministrata ad un dosaggio >100 mg/die. La concomitante somministrazione con il tacrolimus incrementa i livelli plasmatici di quest'ultimo del 50%. Non può essere utilizzata nei pazienti con cirrosi in classe B e C di Child.		

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

SOF + VEL + RBV 12-24 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. Può essere utilizzata anche nelle fasi avanzate di malattia epatica (classi B e C di Child-Pugh). Il prolungamento della durata di terapia a 24 settimane è consigliato nei pazienti <i>experienced</i> a precedenti trattamenti. Vi sono potenziali interazioni farmacologiche con i principali immunosoppressori per i quali è consigliato un monitoraggio attento dei livelli plasmatici.		

GLE + PIB 12-16 settimane	<b>Subottimale</b>	
E' controindicata in associazione alla ciclosporina somministrata ad un dosaggio >100 mg/die. La concomitante somministrazione con il tacrolimus incrementa i livelli plasmatici di quest'ultimo del 50%. Non può essere utilizzata nei pazienti con cirrosi in classe B e C di Child. Può essere considerata come terapia rescue in pazienti con precedente fallimento a regimi con PegIFN e Ribavirina o Sofosbuvir + Ribavirina, estendendo la durata del trattamento a 16 settimane e valutando il rapporto rischio/beneficio in ogni singolo paziente.		

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

SOF + VEL ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. L'aggiunta della ribavirina è consigliata per i pazienti <i>experienced</i> a precedenti trattamenti. Vi sono potenziali interazioni farmacologiche con i principali immunosoppressori per i quali è consigliato un monitoraggio attento dei livelli plasmatici.		

GLE + PIB 12 settimane	<b>Subottimale</b>	
<p>E' controindicata in associazione alla ciclosporina somministrata ad un dosaggio &gt;100 mg/die. La concomitante somministrazione con il tacrolimus incrementa i livelli plasmatici di quest'ultimo del 50%. Non può essere utilizzata nei pazienti con cirrosi in classe B e C di Child.</p>		
PAR/OMB/RTV + RBV 24 settimane	<b>Subottimale</b>	
<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 Child-Pugh.</p>		

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

Alla gestione terapeutica di questa categoria di pazienti si applicano le medesime raccomandazioni riportate per i singoli criteri di gravità di malattia e/o presenza di comorbidità. I suggerimenti terapeutici sono ottenuti dall'estrapolazione di dati di efficacia e sicurezza nel paziente con epatite cronica senza malattia extra-epatica.

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

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

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

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

PAR/OMB/RTV + DAS ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace in questa categoria di pazienti, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. 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 + VEL 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Questo schema può essere utilizzato anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.		

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

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

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



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

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

SOF + VEL 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "sub-ottimali" e "sconsigliati".		

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

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

GZR + EBR ± RBV 12-16 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Lo schema a 16 settimane con ribavirina deve essere considerato nei pazienti con HCV RNA al basale >800.000 UI/mL.		

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

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

**5. TERAPIA DEL PAZIENTE IN LISTA PER TRAPIANTO EPATICO CON CIRROSI MELD <25 e/o CON HCC ALL'INTERNO DEI CRITERI DI MILANO CON LA POSSIBILITA' DI ATTESA IN LISTA DI ALMENO 2 MESI**

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

Al fine di ottenere un'efficace prevenzione della ricorrenza della epatite HCV relata post trapianto, basandosi sui dati derivanti dagli studi effettuati sulla combinazione terapeutica di sofosbuvir + ribavirina, è necessario mantenere il paziente con una soppressione della replica virale di almeno 30 giorni continuativi prima del trapianto. Su tali premesse sono state privilegiate in termini di raccomandazione le terapie che possono essere utilizzate per periodi di tempo più brevi. Oltre a questo, poiché la quota dei pazienti in lista con epatocarcinoma su cirrosi compensata rimane ad alto rischio di scompensazione clinica 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.

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

SOF + VEL ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. Può essere utilizzata anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV. L'uso di ribavirina è consigliato nei pazienti con cirrosi scompensata.		
GLE + PIB 12 settimane	<b>Subottimale</b>	
Rappresenta una terapia ottimale nei pazienti con cirrosi compensata mentre è controindicata nei pazienti con cirrosi in classe B e C di Child.		

GZR + EBR 12 settimane (1b) GZR + EBR ± RBV 12-16 settimane (1a)	<b>Subottimale</b>	
<p>Rappresenta una terapia ottimale nei pazienti con cirrosi epatica in classe A di Child-Pugh, sostenuta dal genotipo 1b, nei quali è possibile utilizzare lo schema di durata a 12 settimane senza ribavirina. Nei pazienti con genotipo 1a, lo schema a 16 settimane con l'aggiunta della ribavirina deve essere considerato in caso di HCV RNA &gt;800.000 UI/mL e/o presenza di polimorfismi specifici di NS5A che causano una riduzione di almeno 5 volte dell'attività di elbasvir (L/M28T/A, R/Q30E/H/R/G/K/L/D, L31M/V/F, H58D, e Y93C/H/N). In questa ultima categoria di pazienti l'incremento della durata del trattamento 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 in classe B o C di Child-Pugh.</p>		

PAR/OMB/RTV + DAS ± RBV 12-24 settimane	<b>Subottimale</b>	
<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 senza ribavirina. Nei pazienti con genotipo 1a è indicato prolungare il trattamento a 24 settimane e l'impiego di ribavirina. In questa ultima categoria di pazienti l'incremento della durata del trattamento rende questo schema terapeutico meno competitivo rispetto ad altri di durata più breve e di efficacia sovrapponibile. Questo schema è sconsigliato nei pazienti con malattia epatica sostenuta dal genotipo 1 di HCV in classe B o C di Child-Pugh.</p>		

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

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

GLE + PIB 12 settimane	<b>Subottimale</b>	
<p>Rappresenta una terapia ottimale nei pazienti con cirrosi compensata mentre è controindicata nei pazienti con cirrosi in classe B e C di Child.</p>		

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

SOF + VEL + RBV 12-24settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. Il prolungamento della terapia a 24 settimane è consigliato nei pazienti <i>experienced</i> a precedenti trattamenti.</p>		

GLE + PIB 12-16 settimane	<b>Subottimale</b>	
<p>Rappresenta una terapia ottimale nei pazienti con cirrosi compensata nei quali è consigliato estendere la durata del trattamento a 16 settimane in caso di precedente fallimento a regimi contenenti IFN e/o sofosbuvir, mentre è controindicata nei pazienti con cirrosi in classe B e C di Child.</p>		

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

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

GLE + PIB 12 settimane	<b>Subottimale</b>	
<p>Rappresenta una terapia ottimale nei pazienti con cirrosi compensata mentre è controindicata nei pazienti con cirrosi in classe B e C di Child.</p>		

GZR + EBR ± RBV 12-16 settimane	<b>Subottimale</b>	
<p>Rappresenta una terapia ottimale nei pazienti con cirrosi epatica in classe A di Child-Pugh, e HCV RNA &lt;800.000 UI/ml nei quali è possibile utilizzare lo schema di durata a 12 settimane senza ribavirina. Nei pazienti con carica virale di HCV RNA &gt;800.000 UI/mL il trattamento va esteso a 16 settimane con ribavirina. In questa ultima categoria di pazienti l'incremento della durata del trattamento rende questo schema terapeutico meno competitivo rispetto ad altri di durata più breve e di efficacia sovrapponibile. Questo schema è sconsigliato nei pazienti con malattia epatica in classe B o C di Child-Pugh.</p>		

PAR/OMB/RTV + RBV 12 settimane	<b>Subottimale</b>	
<p>Rappresenta una terapia ottimale per i pazienti con malattia epatica in classe A di Child-Pugh senza segni di ipertensione portale mentre è sconsigliata nei pazienti con malattia epatica in classe B di Child-Pugh.</p>		

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

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

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

SOF + VEL ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. Nei pazienti con cirrosi in classe B di Child è consigliato aggiungere la ribavirina. 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.		
GLE + PIB 12 settimane	<b>Subottimale</b>	
Questa combinazione è controindicata in associazione alla ciclosporina somministrata ad un dosaggio >100 mg/die. La concomitante somministrazione con il tacrolimus incrementa i livelli plasmatici di quest'ultimo del 50%. Non può essere utilizzata nei pazienti con cirrosi in classe B e C di Child.		
PAR/OMB/RTV + DAS + RBV 12-24 settimane	<b>Subottimale</b>	
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 Child-Pugh.		

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

SOF + VEL 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. Nei pazienti con cirrosi in classe B di Child è consigliato aggiungere la ribavirina. Vi sono potenziali interazioni farmacologiche con i principali immunosoppressori per i quali è consigliato un monitoraggio attento dei livelli plasmatici.</p>		

GLE + PIB 12 settimane	<b>Subottimale</b>	
<p>Questa combinazione è controindicata in associazione alla ciclosporina somministrata ad un dosaggio &gt;100 mg/die. La concomitante somministrazione con il tacrolimus incrementa i livelli plasmatici di quest'ultimo del 50%. Non può essere utilizzata nei pazienti con cirrosi in classe B e C di Child.</p>		

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

SOF + VEL + RBV 12-24 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata. L'aggiunta di ribavirina o il prolungamento della terapia a 24 settimane sono consigliati nei pazienti <i>experienced</i> a precedenti trattamenti con cirrosi scompensata. Vi sono potenziali interazioni farmacologiche con i principali immunosoppressori per i quali è consigliato un monitoraggio attento dei livelli plasmatici.</p>		

GLE + PIB 12-16 settimane	<b>Subottimale</b>	
<p>Questa combinazione è controindicata in associazione alla ciclosporina somministrata ad un dosaggio &gt;100 mg/die. La concomitante somministrazione con il tacrolimus incrementa i livelli plasmatici di quest'ultimo del 50%. Non può essere utilizzata nei pazienti con cirrosi in classe B e C di Child. Può essere considerata come terapia rescue in pazienti con precedente fallimento a regimi con PegIFN e Ribavirina o Sofosbuvir + Ribavirina, estendendo la durata del trattamento a 16 settimane e valutando il rapporto rischio/beneficio in ogni singolo paziente.</p>		

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

SOF + VEL ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. Nei pazienti con cirrosi in classe B di Child è consigliato aggiungere la RBV. Vi sono potenziali interazioni farmacologiche con i principali immunosoppressori per i quali è consigliato un monitoraggio attento dei livelli plasmatici.</p>		

GLE + PIB 12 settimane	<b>Subottimale</b>	
<p>Questa combinazione è controindicata in associazione alla ciclosporina somministrata ad un dosaggio &gt;100 mg/die. La concomitante somministrazione con il tacrolimus incrementa i livelli plasmatici di quest'ultimo del 50%. Non può essere utilizzata nei pazienti con cirrosi in classe B e C di Child.</p>		

PAR/OMB/RTV + RBV 12 settimane	<b>Subottimale</b>	
<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 Child-Pugh.</p>		

**7. TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON FIBROSI METAVIR F2 (O CORRISPONDENTE ISHAK) E/O COMORBILITÀ A RISCHIO DI PROGRESSIONE DEL DANNO EPATICO [COINFEZIONE HBV, COINFEZIONE HIV, MALATTIE CRONICHE DI FEGATO NON VIRALI, DIABETE MELLITO IN TRATTAMENTO FARMACOLOGICO, OBESITÀ (BODY MASS INDEX  $\geq 30$  KG/M<sup>2</sup>), EMOGLOBINOPATIE E COAGULOPATIE CONGENITE].**

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

GLE + PIB 8 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Questo schema può essere utilizzato anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.		
GZR + EBR 12 settimane (1b) GZR + EBR ± RBV 12-16 settimane (1a)	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Nei pazienti con genotipo 1b la durata del trattamento è di 12 settimane senza ribavirina. Lo schema a 16 settimane con ribavirina deve essere considerato nei pazienti con genotipo 1a in caso di HCV RNA al basale >800.000 UI/mL e/o presenza di polimorfismi specifici di NS5A che causano una riduzione di almeno 5 volte dell'attività di elbasvir (L/M28T/A, R/Q30E/H/R/G/K/L/D, L31M/V/F, H58D, e Y93C/H/N).		
PAR/OMB/RTV + DAS ± RBV 8-12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace in questa categoria di pazienti, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. 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. Il regime della durata di 8 settimane va considerato nei pazienti con fibrosi F0-F2 e naive a terapia antivirale		
SOF + VEL 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Questo schema può essere utilizzato anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.		



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

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

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

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

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

SOF + VEL 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "sub-ottimali" e "sconsigliati".		

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

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

GZR + EBR ± RBV 12-16 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Lo schema a 16 settimane con ribavirina deve essere considerato nei pazienti con HCV RNA al basale >800.000 UI/mL.		

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

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

**8. TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON FIBROSI METAVIR F0-F1 (O CORRISPONDENTE ISHAK) E/O COMORBILITÀ A RISCHIO DI PROGRESSIONE DEL DANNO EPATICO [COINFEZIONE HBV, COINFEZIONE HIV, MALATTIE CRONICHE DI FEGATO NON VIRALI, DIABETE MELLITO IN TRATTAMENTO FARMACOLOGICO, OBESITÀ (BODY MASS INDEX  $\geq 30$  KG/M<sup>2</sup>), EMOGLOBINOPATIE E COAGULOPATIE CONGENITE].**

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

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

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

PAR/OMB/RTV + DAS ± RBV 8-12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace in questa categoria di pazienti, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. 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. Il regime della durata di 8 settimane va considerato nei pazienti con fibrosi F0-F2 e naive a terapia antivirale		

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

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

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

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

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

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


SOF + VEL 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "sub-ottimali" e "sconsigliati".		

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

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

GZR + EBR ± RBV 12-16 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Lo schema a 16 settimane con ribavirina deve essere considerato nei pazienti con HCV RNA al basale >800.000 UI/mL.		

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

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

## 9. TERAPIA DEGLI OPERATORI SANITARI INFETTI

Alla gestione terapeutica degli operatori sanitari infetti si applicano le medesime raccomandazioni riportate per i singoli criteri di gravità di malattia e/o presenza di comorbidità.

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

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

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

Al momento, non ci sono dati relativi a efficacia e sicurezza dell'utilizzo dei farmaci antivirali ad azione diretta di seguito descritti in pazienti con insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico e cirrosi epatica stadio Child-Pugh B o C, per cui il trattamento di tali pazienti è sconsigliato.

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

GLE + PIB 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica ottimale. Non sono necessarie modificazioni del dosaggio e delle modalità di assunzione dei farmaci rispetto al paziente con normale funzionalità renale.		
GZR + EBR ± RBV 12-16 settimane	<b>Ottimale</b>	
Questo schema rappresenta un'opzione terapeutica di scelta in termini di efficacia ed effetti collaterali rispetto agli altri profili terapeutici nei pazienti con epatite cronica o cirrosi Child Pugh A. L'uso della ribavirina va valutato in pazienti con HCV RNA basale >600.000 IU/mL alla dose di 200 mg/die, e in questi pazienti è consigliata l'estensione del trattamento a 16 settimane. E' possibile somministrare la ribavirina solo a pazienti con livelli di Hb basale >10 gr/dl; la dose deve essere personalizzata (RBV 200 mg/die o progressivamente ridotta fino a 200 mg/ a settimana); i pazienti devono essere sottoposti ad un ravvicinato monitoraggio dell'emocromo ed in caso di Hb <8,5 gr/dl la ribavirina deve essere sospesa. Al fine di mantenere il trattamento antivirale può essere indicato un supporto con eritropoietina o emotrasfusioni. A eccezione della ribavirina, non sono necessarie modificazioni del dosaggio e delle modalità di assunzione		

dei farmaci rispetto al paziente non normale funzionalità renale.  
Questo schema non è utilizzabile in pazienti con cirrosi Child-Pugh B o C.

PAR/OMB/RTV + DAS + RBV 12–24 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta un'opzione terapeutica ottimale. E' possibile somministrare la ribavirina solo a pazienti con livelli di Hb basale &gt;10 gr/dl; la dose deve essere personalizzata (RBV 200 mg/die o progressivamente ridotta fino a 200 mg/ a settimana); i pazienti devono essere sottoposti ad un ravvicinato monitoraggio dell'emocromo ed in caso di Hb &lt;8,5 gr/dl la ribavirina deve essere sospesa. A eccezione della ribavirina, non sono necessarie modificazioni del dosaggio e delle modalità di assunzione dei farmaci rispetto al paziente non normale funzionalità renale. Questo schema non è utilizzabile in pazienti con cirrosi Child-Pugh B o C.</p>		

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

GLE + PIB 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta un'opzione terapeutica ottimale. Non sono necessarie modificazioni del dosaggio e delle modalità di assunzione dei farmaci rispetto al paziente con normale funzionalità renale.</p>		

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

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

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

GLE + PIB 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta un'opzione terapeutica ottimale. Non sono necessarie modificazioni del dosaggio e delle modalità di assunzione dei farmaci rispetto al paziente con normale funzionalità renale.</p>		

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

GLE + PIB 12-16 settimane

**Ottimale**

Rappresenta un'opzione terapeutica ottimale. Non sono necessarie modificazioni del dosaggio e delle modalità di assunzione dei farmaci rispetto al paziente con normale funzionalità renale. La durata di 16 settimane va utilizzata in pazienti con precedente fallimento a PegIFN e Ribavirina o Sofosbuvir e Ribavirina.

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

GLE + PIB 12 settimane

**Ottimale**

Rappresenta un'opzione terapeutica ottimale. Non sono necessarie modificazioni del dosaggio e delle modalità di assunzione dei farmaci rispetto al paziente con normale funzionalità renale.

GZR + EBR ± RBV 12-16 settimane

**Ottimale**

Lo schema a 12 settimane rappresenta un'opzione terapeutica di scelta rispetto agli altri profili terapeutici nei pazienti con epatite cronica o cirrosi Child Pugh A e bassi livelli viremici (HCV-RNA < 800.000 UI/L). Lo schema a 16 settimane con l'aggiunta della ribavirina deve essere considerato nei pazienti con HCV RNA al basale >800.000 UI/mL. E' possibile somministrare la ribavirina solo a pazienti con livelli di Hb basale >10 gr/dl; la dose deve essere personalizzata (RBV 200 mg/die o progressivamente ridotta fino a 200 mg/ a settimana); i pazienti devono essere sottoposti ad un ravvicinato monitoraggio dell'emocromo ed in caso di Hb <8,5 gr/dl la ribavirina deve essere sospesa. Al fine di mantenere il trattamento antivirale può essere indicato un supporto con eritropoietina o emotrasfusioni. A eccezione della ribavirina, non sono necessarie modificazioni del dosaggio e delle modalità di assunzione dei farmaci rispetto al paziente non normale funzionalità renale. Questo schema non è utilizzabile in pazienti con cirrosi Child-Pugh B o C.

PAR/OMB/RTV + RBV 12 settimane

**Ottimale**

Rappresenta un'opzione terapeutica ottimale. E' possibile somministrare la ribavirina solo a pazienti con livelli di Hb basale >10 gr/dl; la dose deve essere personalizzata (RBV 200 mg/die o progressivamente ridotta fino a 200 mg/ a settimana); i pazienti devono essere sottoposti ad un ravvicinato monitoraggio dell'emocromo ed in caso di Hb <8,5 gr/dl la ribavirina deve essere sospesa. Ad eccezione della ribavirina, non sono necessarie modificazioni del dosaggio e delle modalità di assunzione dei farmaci rispetto al paziente non normale funzionalità renale. Questo schema non è utilizzabile in pazienti con cirrosi Child-Pugh B o C.



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

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

GLE + PIB 8-12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Questo schema può essere utilizzato anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV. La durata di 8 settimane può essere attuata nei pazienti con fibrosi METAVIR F0-F3.		
GZR + EBR 12 settimane (1b) GZR + EBR ± RBV 12-16 settimane (1a)	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Nei pazienti con genotipo 1b la durata del trattamento è di 12 settimane senza ribavirina. Lo schema a 16 settimane con ribavirina deve essere considerato nei pazienti con genotipo 1a in caso di HCV RNA al basale >800.000 UI/mL e/o presenza di polimorfismi specifici di NS5A che causano una riduzione di almeno 5 volte dell'attività di elbasvir (L/M28T/A, R/Q30E/H/R/G/K/L/D, L31M/V/F, H58D, e Y93C/H/N).		
PAR/OMB/RTV + DAS ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. I soggetti con infezione da genotipo 1a vanno trattati per 12 settimane in associazione con ribavirina.		
SOF + VEL 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.		

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

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

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

GLE + PIB 8-12-16 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Questo schema può essere utilizzato anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV. La durata di 8 settimane può essere attuata nei pazienti con fibrosi METAVIR F0-F3. La durata di 16 settimane è consigliata nei pazienti con precedente fallimento a regimi contenenti IFN e/o sofosbuvir.</p>		

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

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

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

GZR + EBR ± RBV 12-16 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Lo schema a 16 settimane con ribavirina deve essere considerato nei pazienti con HCV RNA al basale &gt;800.000 UI/mL.</p>		

PAR/OMB/RTV + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza.</p>		

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

**RITRATTAMENTO DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA O CIRROSI EPATICA CHE HA FALLITO AD UN PRECEDENTE TRATTAMENTO CON DAA**

Il ritrattamento dei pazienti con HCV che hanno fallito un trattamento con i farmaci antivirali di nuova generazione IFN-free rimane una sfida. I pazienti che hanno fallito un trattamento sono spesso anche quelli con malattia più avanzata o altra comorbidità, condizioni che giustificano l'urgenza di un ritrattamento. 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 consigliabile una rivalutazione del genotipo virale e nel genotipo 1 anche del sottotipo, con test commerciali di II generazione, al fine di confermare il genotipo o escludere una reinfezione. Ove possibile, nel paziente fallito sarebbe raccomandabile eseguire un test di resistenza in tutti i 3 geni (NS3, NS5A, **indipendentemente dal regime fallito) al fine di ottimizzare la strategia di ritrattamento.**

Poiché il sofosbuvir ha un'alta barriera di resistenza, esso dovrebbe sempre essere considerato in una strategia di ritrattamento, in genere associato a uno o più farmaci, che non abbiano una resistenza crociata. Nei pazienti con fibrosi F0-F3 è raccomandato un regime di 12 settimane con la ribavirina, mentre nei pazienti più complessi o nei cirrotici 24 settimane con la ribavirina (per coloro nei quali non vi sia controindicazione all'utilizzo).

Al momento attuale, nei pazienti con fallimento ad un regime a base di NS5A, vista la non rimborsabilità del sofosbuvir da parte del SSN, e la disponibilità di regimi subottimali, è consigliabile l'attesa di nuovi regimi terapeutici che saranno disponibili nei prossimi mesi. Il trattamento con regimi definiti subottimali andrà preso in considerazione solo in pazienti con cirrosi epatica in CHILD B laddove l'utilizzo di regimi contenenti un inibitore della proteasi è e sarà per motivi di sicurezza, oppure, laddove vi sia un'urgenza clinica, valutando la presenza di resistenze a carico della NS5A.

**Genotipo 1: fallimento a SOF + RBV ± PEG-IFN**

GLE + PIB 8-12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Questo schema rappresenta un'opzione terapeutica di scelta in termini di efficacia ed effetti collaterali rispetto agli altri profili terapeutici nei pazienti con epatite cronica o cirrosi Child Pugh A. La durata di 12 settimane va utilizzata nei pazienti con cirrosi epatica. Questo schema non è utilizzabile in pazienti con cirrosi Child-Pugh B o C.		

GZR + EBR + RBV 12-16 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Questo schema rappresenta un'opzione terapeutica di scelta in termini di efficacia ed effetti collaterali rispetto agli altri profili terapeutici nei pazienti con epatite cronica o cirrosi Child Pugh A. Non sono necessarie modificazioni del dosaggio e delle modalità di assunzione dei farmaci rispetto al paziente con normale funzionalità renale. L'opzione a 16 settimane è indicata nei pazienti con fibrosi F0-F3 e carica virale &gt;800.000 UI/mL o con fibrosi F4. Questo schema non è utilizzabile in pazienti con cirrosi Child-Pugh B o C.</p>		
PAR/OMB/RTV + DAS + RBV 12-24 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>L'opzione di terapia a 12 settimane con ribavirina va considerata in pazienti con fibrosi F0-F3. Questa combinazione terapeutica presenta un aumentato rischio di tossicità e conseguente potenziale aggravio della malattia epatica in pazienti in classe Child B.</p>		
SOF + VEL + RBV 12-24 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti. L'opzione di terapia a 12 settimane con ribavirina va considerata in pazienti con fibrosi F0-F3. Questo schema può essere utilizzato anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.</p>		
<b>Genotipo 1: fallimento a SOF + SIM ± RBV</b>		
SOF + VEL + RBV 12-24 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici. L'opzione di terapia a 12 settimane con ribavirina va considerata in pazienti con fibrosi F0-F3. Questo schema può essere utilizzato anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.</p>		
PAR/OMB/RTV + DAS + RBV 12-24 settimane	<b>Sconsigliato</b>	
GZR + EBR + RBV 12-24 settimane	<b>Sconsigliato</b>	
<p>Questi regimi non sono stati studiati in questo gruppo di pazienti e pertanto sono sconsigliati</p>		

<b>Genotipo 1: fallimento a regimi contenenti un inibitore NS5A</b>		
SOF+GZR + EBR+RBV 12-24 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, in termini di efficacia ed effetti collaterali. L'opzione di terapia a 12 settimane con ribavirina va considerata in pazienti con fibrosi F0-F3. Nei pazienti di genotipo 1a è indicato un regime di 24 settimane indipendentemente dal grado di fibrosi. Non sono necessarie modificazioni del dosaggio e delle modalità di assunzione dei farmaci rispetto al paziente con normale funzionalità renale. Questo schema non è utilizzabile in pazienti con cirrosi Child-Pugh B o C. Il sofosbuvir tuttavia non è al momento rimborsato dal Sistema Sanitario Nazionale.</p>		
SOF+PAR/OMB/RTV + DAS+RBV 12-24 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, in termini di efficacia ed effetti collaterali. L'opzione di terapia a 12 settimane con ribavirina va considerata in pazienti con fibrosi F0-F3. Nei pazienti di genotipo 1a è indicato un regime di 24 settimane indipendentemente dal grado di fibrosi. Non sono necessarie modificazioni del dosaggio e delle modalità di assunzione dei farmaci rispetto al paziente con normale funzionalità renale. Questo schema non è utilizzabile in pazienti con cirrosi Child-Pugh B o C Il sofosbuvir tuttavia non è al momento rimborsato dal Sistema Sanitario Nazionale.</p>		
SOF + VEL + RBV 12-24 settimane	<b>Subottimale</b>	
<p>Questa combinazione di farmaci è considerata subottimale vista la cross resistenza con il precedente regime che ha dettato il fallimento. In caso di cirrosi scompensata Child-Pugh B o C, in cui i regimi comprendenti un inibitore della proteasi NS3 sono controindicati, oppure se non documentate resistenze a carico della NS5A, è possibile ritrattare i pazienti con uno di questi regimi. La durata consigliata del trattamento è di 24 settimane con ribavirina in pazienti con cirrosi epatica e di 12 settimane con ribavirina in pazienti con fibrosi F0-F3.</p>		

### Genotipo 2: fallimento a SOF+ RBV $\pm$ PEG-IFN

GLE + PIB 8-12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Questo schema rappresenta un'opzione terapeutica di scelta in termini di efficacia ed effetti collaterali rispetto agli altri profili terapeutici nei pazienti con epatite cronica o cirrosi Child Pugh A. La durata di 12 settimane va utilizzata nei pazienti con cirrosi epatica. Questo schema non è utilizzabile in pazienti con cirrosi Child-Pugh B o C.		

SOF + VEL + RBV 12-24 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici. L'opzione di terapia a 12 settimane con ribavirina va considerata in pazienti con fibrosi F0-F3. Questo schema può essere utilizzato anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.		

### Genotipo 2: fallimento a regimi contenenti un inibitore NS5A

SOF + VEL + RBV 12-24 settimane	<b>Subottimale</b>	
Questa combinazione di farmaci è considerata subottimale vista la cross resistenza con il precedente regime che ha dettato il fallimento. In caso di cirrosi scompensata Child-Pugh B o C, in cui i regimi comprendenti un inibitore della proteasi NS3 sono controindicati, oppure se non documentate resistenze a carico della NS5A, è possibile ritrattare i pazienti con questo regime. La durata consigliata del trattamento è di 24 settimane con ribavirina in pazienti con cirrosi epatica e di 12 settimane con ribavirina in pazienti con fibrosi F0-F3.		

### Genotipo 3: fallimento a SOF + RBV $\pm$ PEG-IFN

GLE + PIB 16 settimane GLE + PIB 8-12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Questo schema rappresenta un'opzione terapeutica di scelta in termini di efficacia ed effetti collaterali rispetto agli altri profili terapeutici nei pazienti con epatite cronica o cirrosi Child Pugh A. Questo schema non è utilizzabile in pazienti con cirrosi Child-Pugh B o C.		

SOF + VEL + RBV 12-24 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici. L'opzione di terapia a 12 settimane con ribavirina va considerata in pazienti con fibrosi F0-F3. Questo schema può essere utilizzato anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.		

**Genotipo 3: fallimento a regimi contenenti un inibitore NS5A**

SOF + VEL + RBV 12-24 settimane	<b>Subottimale</b>	
<p>Questa combinazione di farmaci è considerata subottimale vista la cross resistenza con il precedente regime che ha dettato il fallimento. In caso di cirrosi scompensata Child-Pugh B o C, in cui i regimi comprendenti un inibitore della proteasi NS3 sono controindicati, oppure se non documentate resistenze a carico della NS5A, è possibile ritrattare i pazienti con questo regime per 24 settimane con ribavirina. L'opzione di terapia a 12 settimane con ribavirina va considerata in pazienti con fibrosi F0-F3.</p>		

**Genotipo 4: fallimento a SOF + RBV ± PEG-IFN**

GLE + PIB 8-12 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Questo schema rappresenta un'opzione terapeutica di scelta in termini di efficacia ed effetti collaterali rispetto agli altri profili terapeutici nei pazienti con epatite cronica o cirrosi Child Pugh A. La durata di 12 settimane va utilizzata nei pazienti con cirrosi epatica. Questo schema non è utilizzabile in pazienti con cirrosi Child-Pugh B o C.</p>		

GZR + EBR + RBV 12-16 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Questo schema rappresenta un'opzione terapeutica di scelta in termini di efficacia ed effetti collaterali rispetto agli altri profili terapeutici nei pazienti con epatite cronica o cirrosi Child Pugh A. Non sono necessarie modificazioni del dosaggio e delle modalità di assunzione dei farmaci rispetto al paziente con normale funzionalità renale. L'opzione a 16 settimana è indicata nei pazienti con fibrosi F0-F3 e carica virale &gt;800.000 UI/mL o con fibrosi F4. Questo schema non è utilizzabile in pazienti con cirrosi Child-Pugh B o C.</p>		

PAR/OMB/RTV + RBV 12-24 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>L'opzione di terapia a 12 settimane con ribavirina va considerata in pazienti con fibrosi F0-F3.</p>		

SOF + VEL + RBV 12-24 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici. L'opzione di terapia a 12 settimane con ribavirina va considerata in pazienti con fibrosi F0-F3. Questo schema può essere utilizzato anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.</p>		

**Genotipo 4: fallimento a SOF + SIM ± RBV**

SOF + VEL + RBV 12-24 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici. L'opzione di terapia a 12 settimane con ribavirina va considerata in pazienti con fibrosi F0-F3. Questo schema può essere utilizzato anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.</p>		
PAR/OMB/RTV + RBV 12/24 settimane	<b>Sconsigliato</b>	
GZR + EBR + RBV 12/24 settimane	<b>Sconsigliato</b>	
Non vi sono studi in tal senso		

**Genotipo 4: fallimento a regimi contenenti un inibitore NS5A**

SOF+GZR + EBR+RBV 12-24 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta un'opzione terapeutica di scelta in questi pazienti, in termini di efficacia ed effetti collaterali. Non sono necessarie modificazioni del dosaggio e delle modalità di assunzione dei farmaci rispetto al paziente con normale funzionalità renale. Lo schema a 24 settimane è indicato per i pazienti con fibrosi F4. Questo schema non è utilizzabile in pazienti con cirrosi Child-Pugh B o C. Il sofosbuvir tuttavia non è al momento rimborsato dal Sistema Sanitario Nazionale.</p>		
SOF+PAR/OMB/RTV + RBV 12-24 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta un'opzione terapeutica di scelta in questi pazienti, in termini di efficacia ed effetti collaterali. Non sono necessarie modificazioni del dosaggio e delle modalità di assunzione dei farmaci rispetto al paziente con normale funzionalità renale. Lo schema a 24 settimane è indicato per i pazienti con fibrosi F4. Questo schema non è utilizzabile in pazienti con cirrosi Child-Pugh B o C. Il sofosbuvir tuttavia non è al momento rimborsato dal Sistema Sanitario Nazionale.</p>		
SOF + VEL + RBV 12-24 settimane	<b>Subottimale</b>	
<p>Questa combinazione di farmaci è considerata subottimale vista la cross resistenza con il precedente regime che ha dettato il fallimento. In caso di cirrosi scompensata Child-Pugh B o C, in cui i regimi comprendenti un inibitore della proteasi NS3 sono controindicati, oppure se non documentate resistenze a carico della NS5A, è possibile ritrattare i pazienti con uno di questi regimi per 24 settimane con ribavirina. L'opzione di terapia a 12 settimane con ribavirina va considerata in pazienti con fibrosi F0-F3.</p>		



GZR + EBR + RBV 12-24 settimane	<b>Sconsigliato</b>	
Non vi sono studi a supporto di questi regimi		

## APPENDICE 1

### ***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.

DCV = daclatasvir; LDV = ledipasvir; RBV = ribavirina; SMV = simeprevir; SOF = sofosbuvir.

**1. TERAPIA DEL PAZIENTE CON CIRROSI IN CLASSE DI CHILD-PUGH A o B e/o CON HCC CON RISPOSTA COMPLETA A TERAPIE RESETTIVE CHIRURGICHE O LOCO-REGIONALI, NON CANDIDABILI A TRAPIANTO EPATICO, NEI QUALI LA MALATTIA EPATICA SIA DETERMINANTE PER LA PROGNOSI**

Il trattamento del paziente in classe A di Child-Pugh è suggerito in ogni caso sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica, in quanto non è escluso che la malattia possa progredire pur in presenza dell'abbattimento della replicazione virale. Una particolare attenzione va posta al trattamento di: pazienti in classe 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.

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

SOF + DCV + RBV 12 settimane SOF + DCV 24 settimane	<b>Ottimale</b>	
--	-----------------	--

Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "subottimali" 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	<b>Ottimale</b>	
--	-----------------	--

Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "subottimali" 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*. Questo schema può essere utilizzato anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.

SOF + SMV + RBV 12 settimane SOF + SMV 24 settimane	<b>Subottimale</b>	
--	--------------------	--

Rappresenta un'opzione terapeutica subottimale rispetto alle altre opzioni terapeutiche sia per quanto riguarda la tollerabilità sia per i dati di efficacia. 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.

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

Il trattamento del paziente in classe B di Child-Pugh è suggerito in ogni caso sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica, in centri epatologici con comprovata esperienza nella gestione dei pazienti con malattia epatica avanzata, in quanto non è escluso che la malattia possa progredire pur in presenza dell'abbattimento della replicazione virale. L'utilizzo di inibitori della proteasi NS3/4A pone il rischio di tossicità e di aggravio della malattia epatica. 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	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "subottimali" 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	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "subottimali" e "sconsigliati". L'opzione di terapia a 12 settimane con ribavirina va considerata in pazienti in grado di tollerarla. Questo schema può essere utilizzato anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.		

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

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

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

SOF + RBV 12-16 settimane	<b>Subottimale</b>	
Rappresenta una terapia subottimale sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza a causa dell'uso di ribavirina.		

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

SOF + DCV ± RBV 24 settimane	<b>Ottimale</b>	
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 peggioramento 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.		

SOF + LDV + RBV 24 settimane	<b>Subottimale</b>	
Questa combinazione viene considerata subottimale in relazione alla scarsa numerosità dei pazienti trattati ed all'efficacia inferiore rispetto alla terapia ottimale.		

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

SOF + DCV + RBV 12 settimane SOF + DCV 24 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "subottimali" 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	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "subottimali" 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	<b>Subottimale</b>	
<p>Rappresenta un'opzione terapeutica subottimale rispetto alle altre opzioni terapeutiche sia per quanto riguarda la tollerabilità sia per i dati di efficacia. 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.</p>		

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

Il trattamento del paziente in classe B di Child-Pugh è suggerito in ogni caso sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica, in centri epatologici con comprovata esperienza nella gestione dei pazienti con malattia epatica avanzata, in quanto non è escluso che la malattia possa progredire pur in presenza dell'abbattimento della replicazione virale. L'utilizzo di inibitori della proteasi NS3/4A pone il rischio di tossicità e di aggravio della malattia epatica. 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	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "subottimali" e "sconsigliati". L'opzione di terapia a 12 settimane con ribavirina va considerata in pazienti in grado di tollerarla.</p>		

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

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

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

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

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

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

SOF + DCV ± RBV 12-24 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e con assenza di significative interazioni farmacologiche con i farmaci immunosoppressori. Uno schema con ribavirina per 24 settimane è suggerito per il trattamento delle forme di epatite ricorrente ad impronta colestatica.		
SOF + LDV + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. L'aggiunta della ribavirina è consigliata 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	<b>Subottimale</b>	
Nonostante rappresenti una terapia ad elevata efficacia, il simeprevir possiede importanti interazioni farmacologiche con la ciclosporina per cui è indispensabile la sostituzione di questa con tacrolimus. In aggiunta, il simeprevir è sconsigliato nella malattia epatica in classe B-C di Child-Pugh.		

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

SOF + DCV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata.		

SOF + RBV 12-24 settimane	<b>Subottimale</b>	
La necessità di utilizzo della ribavirina rende questa terapia di combinazione attualmente non più competitiva rispetto a regimi egualmente o più efficaci che non necessitano dell'uso di ribavirina.		

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

SOF + DCV + RBV 12-24 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata, 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 Child-Pugh). Nei pazienti con F4 o con precedente fallimento ad altre terapie è consigliato prolungare il trattamento a 24 settimane.		

SOF + LDV 24 settimane	<b>Subottimale</b>	
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 scheda terapeutica.		

SOF + RBV 12-48 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
La necessità di utilizzo della ribavirina rende questa terapia di combinazione attualmente non più competitiva rispetto a regimi egualmente o più efficaci che non necessitano dell'uso di ribavirina.		

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

SOF + DCV + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e con assenza di significative interazioni farmacologiche con i farmaci immunosoppressori.		



SOF + LDV + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta una terapia estremamente efficace e ben tollerata. L'aggiunta della ribavirina 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	<b>Subottimale</b>	
<p>Nonostante rappresenti una terapia ad elevata efficacia, il simeprevir possiede importanti interazioni farmacologiche con la ciclosporina per cui è indispensabile la sostituzione di questa con tacrolimus. In aggiunta, il simeprevir è controindicato nella malattia epatica in classe B-C di Child-Pugh.</p>		

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

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.

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

**7. TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON FIBROSI METAVIR F2 (O CORRISPONDENTE ISHAK) E/O COMORBILITÀ A RISCHIO DI PROGRESSIONE DEL DANNO EPATICO [COINFEZIONE HBV, COINFEZIONE HIV, MALATTIE CRONICHE DI FEGATO NON VIRALI, DIABETE MELLITO IN TRATTAMENTO FARMACOLOGICO, OBESITÀ (BODY MASS INDEX  $\geq 30$  KG/M<sup>2</sup>), EMOGLOBINOPATIE E COAGULOPATIE CONGENITE].**

**8. TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON FIBROSI METAVIR F0-F1 (O CORRISPONDENTE ISHAK) E/O COMORBILITÀ A RISCHIO DI PROGRESSIONE DEL DANNO EPATICO [COINFEZIONE HBV, COINFEZIONE HIV, MALATTIE CRONICHE DI FEGATO NON VIRALI, DIABETE MELLITO IN TRATTAMENTO FARMACOLOGICO, OBESITÀ (BODY MASS INDEX  $\geq 30$  KG/M<sup>2</sup>), EMOGLOBINOPATIE E COAGULOPATIE CONGENITE].**

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

SOF + DCV ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. L'aggiunta di ribavirina può essere necessaria in pazienti che hanno fallito una precedente terapia con interferone peghilato e ribavirina.		

SOF + LDV ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>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 interferone peghilato e ribavirina. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV. 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 presenti una bassa carica virale al basale.</p>		

SOF + SMV ± RBV 12 settimane	<b>Subottimale</b>	
<p>Rappresenta una terapia subottimale in questa categoria di pazienti. L'aggiunta della ribavirina è suggerita nei pazienti con fibrosi F3 e precedente fallimento a terapia con interferone peghilato e ribavirina.</p>		

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

SOF + DCV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "subottimali" e "sconsigliati".</p>		

SOF + RBV 12	<b>Subottimale</b>	
<p>La necessità di utilizzo della ribavirina rende questa terapia di combinazione attualmente non più competitiva rispetto a regimi egualmente o più efficaci che non necessitano dell'uso di ribavirina.</p>		

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

SOF + DCV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
<p>Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata, in particolare nei pazienti con precedenti fallimenti terapeutici a interferone peghilato e ribavirina. Sono in corso studi per definire la necessità di associare la ribavirina.</p>		

SOF + LDV + RBV 12 settimane	<b>Subottimale</b>	
<p>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.</p>		

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

SOF + DCV ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
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 interferone peghilato e ribavirina. Sono in corso studi per definire la necessità di ribavirina.		
SOF + LDV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti.		
SOF + SMV ± RBV 12 settimane	<b>Subottimale</b>	
Rappresenta una terapia subottimale in questa categoria di pazienti. L'aggiunta della ribavirina è suggerita nei pazienti con fibrosi F3 e precedente fallimento a terapia con interferone peghilato e ribavirina.		

**5. TERAPIA DEL PAZIENTE IN LISTA PER TRAPIANTO EPATICO CON CIRROSI MELD <25 e/o CON HCC ALL'INTERNO DEI CRITERI DI MILANO CON LA POSSIBILITA' DI ATTESA IN LISTA DI ALMENO 2 MESI**

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

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

Se l'obiettivo di candidare il paziente alla terapia antivirale pre-trapianto è quello di prevenire la ricorrenza dell'infezione post trapianto, il tempo stimato di attesa in lista deve essere attentamente valutato per permettere di raggiungere questo obiettivo. Appare inoltre importante considerare con attenzione l'opzione di 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.

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

SOF + DCV + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti.		
SOF + LDV + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. Può essere utilizzata anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.		

SOF + SMV ± RBV 12 settimane SOF + SMV 24 settimane	<b>Subottimale</b>	
Nonostante rappresenti una terapia efficace in questa categoria di pazienti, attualmente sono disponibili alternative terapeutiche maggiormente efficaci utilizzabili anche nella fase di scompenso clinico della cirrosi, dove l'impiego di simeprevir è sconsigliato.		

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

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

SOF + RBV 12-16 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
La necessità di utilizzo della ribavirina rende questa terapia di combinazione attualmente non più competitiva rispetto a regimi egualmente o più efficaci che non necessitano dell'uso di ribavirina.		

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

SOF + DCV + RBV 12-24 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. Il prolungamento della terapia a 24 settimane è consigliato nei pazienti <i>experienced</i> a precedenti trattamenti o con cirrosi scompensata.		

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

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

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

SOF + SMV ± RBV 12 settimane SOF + SMV 24 settimane	<b>Subottimale</b>	
Nonostante rappresenti una terapia efficace in questa categoria di pazienti, attualmente sono disponibili alternative terapeutiche maggiormente efficaci utilizzabili anche nella fase di scompenso clinico della cirrosi, dove l'impiego del simeprevir è sconsigliato.		

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

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

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

SOF + DCV ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
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 ribavirina.		

SOF + LDV ± RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. Nei pazienti con cirrosi è consigliato aggiungere la ribavirina. 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	<b>Subottimale</b>	
Nonostante rappresenti una terapia ad elevata efficacia, il simeprevir possiede importanti interazioni farmacologiche con la ciclosporina per cui è indispensabile la sostituzione di questa con tacrolimus. In aggiunta, il simeprevir è controindicato nella malattia epatica in classe B-C di Child-Pugh.		

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

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

SOF + RBV 12-24 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
La necessità di utilizzo della ribavirina rende questa terapia di combinazione attualmente non più competitiva rispetto a regimi egualmente o più efficaci che non necessitano dell'uso di ribavirina.		

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

SOF + DCV ± RBV 12-24 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata. L'aggiunta di ribavirina o il prolungamento della terapia a 24 settimane sono consigliati nei pazienti <i>experienced</i> a precedenti trattamenti e con cirrosi.		
SOF + LDV 24 settimane	<b>Subottimale</b>	
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 scheda terapeutica.		
SOF + RBV 12-48 settimane	<b>Sconsigliata</b>	
La necessità di utilizzo della ribavirina rende questa terapia di combinazione attualmente non più competitiva rispetto a regimi egualmente o più efficaci che non necessitano dell'uso di ribavirina.		

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

SOF + DCV + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e con assenza di significative interazioni farmacologiche con i farmaci immunosoppressori. L'aggiunta della ribavirina è mandatoria per tutte le tipologie dei pazienti.		
SOF + LDV + RBV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. L'aggiunta della ribavirina è mandatoria in tutte le tipologie dei pazienti. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con malattia epatica avanzata (classe C di Child-Pugh) 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	<b>Subottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questi pazienti. L'aggiunta della ribavirina, non mandatoria, può essere suggerita nei pazienti con precedenti fallimenti ad altre terapie e/o con malattia avanzata. Il simeprevir possiede importanti interazioni farmacologiche con la ciclosporina per cui è consigliabile la sua sostituzione con tacrolimus. In aggiunta, il simeprevir è controindicato nella malattia epatica in classe C di Child-Pugh.		



## 9. TERAPIA DEGLI OPERATORI SANITARI INFETTI

Alla gestione terapeutica degli operatori sanitari infetti si applicano le medesime raccomandazioni riportate per i singoli criteri di gravità di malattia e/o presenza di comorbidità.

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

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

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

Al momento, non ci sono dati relativi a efficacia e sicurezza dell'utilizzo dei farmaci antivirali ad azione diretta di seguito descritti in pazienti con insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico e cirrosi epatica stadio Child-Pugh B o C, per cui il trattamento di tali pazienti è sconsigliato.

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

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

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

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

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

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

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

SOF + DCV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. L’aggiunta di ribavirina può essere necessaria in pazienti che hanno fallito una precedente terapia con interferone peghilato e ribavirina.		

SOF + LDV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.		

SOF + SMV 12 settimane	<b>Subottimale</b>	
Rappresenta una terapia subottimale in questa categoria di pazienti.		

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

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

SOF + RBV 12	<b>Subottimale</b>	
La necessità di utilizzo della ribavirina rende questa terapia di combinazione attualmente non più competitiva rispetto a regimi egualmente o più efficaci che non necessitano dell'uso di ribavirina.		

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

SOF + DCV 12 settimane	<b>Ottimale</b>	
Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata, in particolare nei pazienti con precedenti fallimenti terapeutici a interferone peghilato 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 + LDV + RBV 12 settimane	<b>Subottimale</b>	
La scarsa efficacia di ledipasvir 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 scheda terapeutica.		

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

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

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

SOF + SMV 12 settimane	<b>Subottimale</b>	
Rappresenta una terapia subottimale in questa categoria di pazienti.		

## Dichiarazione di conflitto di interessi

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

Estensore/Revisore	Aziende Farmaceutiche/Diagnostiche	Relazione
Alessio Aghemo	AbbVie, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Bristol Myers Squibb, MSD,	Advisory board, speaker bureau
Raffaele Bruno	AbbVie, BMS, Gilead Sciences, Janssen Cilag, MSD, Roche, ViiV	Advisory board, speakers bureau
Alessia Ciancio	MSD, Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences Janssen Cilag, AbbVie	Advisory board, speakers bureau
Barbara Coco	MSD, AbbVie, Janssen Cilag	Advisory boards, consulting
Salvatore Petta	AbbVie, Gilead Sciences, Janssen Cilag, MSD	Advisory boards, speaker bureau
Pierluigi Toniutto	AbbVie, Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, MSD, Novartis Farma, Roche	Advisory boards, speakers bureau
Alfredo Alberti	AbbVie, Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, MSD, Novartis Farma, Janssen Cilag, Roche	Advisory boards, speakers bureau, research grants, support for sponsored meetings
Antonio Craxi	Abbott, AbbVie, Achillion, Bayer, Bristol Myers Squibb, Genentech, Gilead Sciences, Janssen Cilag, MSD, Novartis Farma, Roche	Consultancy, advisory boards, research grants
Edoardo G. Giannini	Nessuna	Nessuna
Luca Miele	Bristol Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Galmed, IBSA, MSD, MyGenomics, Rottapharm Madaus, Synageva	Advisory board, speaker bureau
Mauro Viganò	Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, Roche	Advisory boards, consulting fees, speakers bureau
Alessandro Vitale	Nessuna	Nessuna