

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



Commissione Consultiva sui nuovi farmaci per l'Epatite C:

Alessio Aghemo (Coordinatore) Milano
Raffaele Bruno, Pavia
Alessia Ciancio, Torino
Barbara Coco, Pisa
Salvatore Petta, Palermo
Pierluigi Toniutto, Udine

Comitato Coordinatore

AISF:

Salvatore Petta (Segretario), Palermo
Mario Masarone, Napoli
Francesca Romana Ponziani, Roma
Francesco Paolo Russo, Padova
Mauro Viganò, Milano
Alessandro Vitale, Padova

Revisione interna ed advisory:

Alfredo Alberti, Padova
Antonio Craxì, Palermo

Screening per HCV

La disponibilità di cure altamente efficaci e gravate da minimi effetti collaterali, e l'evidenza che il trattamento antivirale abbia importanti vantaggi in termini di riduzione del rischio di evoluzione della malattia epatica e minore incidenza delle complicanze ad essa correlate, impone di ricercare l'infezione HCV nei seguenti gruppi di persone:

- soggetti sottoposti a trasfusioni di sangue o plasmaderivati
- soggetti con storia pregressa o attiva di uso di sostanze stupefacenti per via ev
- soggetti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore;
- soggetti che abbiano effettuato iniezioni con siringhe di vetro non monouso;
- soggetti sottoposti a tatuaggi e/o piercing;
- soggetti con insufficienza renale cronica in terapia dialitica;
- soggetti con infezione da HIV
- detenuti in carcere o in strutture socio-sanitarie
- conviventi o soggetti che possano aver avuto contatti a rischio con persone infette
- soggetti con comportamenti sessuali a rischio ed in particolare omosessuali maschi (MSM)
- soggetti che abbiano condiviso rasoi, spazzolini da denti, forcicine con soggetti HCV infetti
- soggetti nati da madri HCV positive
- soggetti con alterazione delle transaminasi

Obiettivo del Trattamento anti-HCV



- L'obiettivo del trattamento antivirale è il raggiungimento della SVR12, ossia la non rilevabilità di HCV RNA, ricercato tramite test PCR con limite inferiore di quantificazione ≤ 15 IU/mL, nel sangue del paziente 12 settimane dopo il completamento del trattamento antivirale.
- La SVR12 corrisponde alla guarigione in quanto è mantenuta per 10 anni in $>99\%$ dei casi, determina una migliorata sopravvivenza, un ridotto tasso di complicanze epatiche e un miglioramento della qualità di vita

Chi Trattare: I Criteri AIFA

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
2. EPATITE RICORRENTE HCV-RNA POSITIVA DEL FEGATO TRAPIANTATO IN PAZIENTE STABILE CLINICAMENTE E CON LIVELLI OTTIMALI DI IMMUNOSOPPRESSIONE
3. TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON GRAVI MANIFESTAZIONI EXTRA-EPATICHE HCV-CORRELATE (SINDROME CRIOGLOBULINEMICA CON DANNO D'ORGANO, SINDROMI LINFOPROLIFERATIVE A CELLULE B)
4. TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON FIBROSI METAVIR F3 (O CORRISPONDENTE ISHAK)

Chi Trattare: I Criteri AIFA

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
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
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 ≥ 30 KG/M²), EMOGLOBINOPATIE E COAGULOPATIE CONGENITE].

Chi Trattare: I Criteri AIFA

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 ≥ 30 KG/M²), EMOGLOBINOPATIE E COAGULOPATIE CONGENITE].
9. TERAPIA DEGLI OPERATORI SANITARI INFETTI
10. TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA O CIRROSI EPATICA IN PAZIENTE CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA IN TRATTAMENTO EMODIALITICO
11. EPATITE CRONICA NEL PAZIENTE IN LISTA D'ATTESA PER TRAPIANTO DI ORGANO SOLIDO (NON FEGATO) O DI MIDOLLO

Chi Trattare: Considerazioni Generali



- Si ritiene che non esistano controindicazioni al trattamento antivirale e che tutti i pazienti con epatite cronica abbiano dei vantaggi clinici dall'ottenimento della SVR
- Pertanto tutti i pazienti con infezione HCV andrebbero valutati per il trattamento antivirale
- Non esiste un limite di età per l'accesso al trattamento antivirale
- In pazienti con limitata aspettativa di vita per patologie extra-epatiche in cui l'ottenimento della SVR non modifichi la sopravvivenza, il trattamento antivirale non appare indicato

Farmaci antivirali per HCV



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

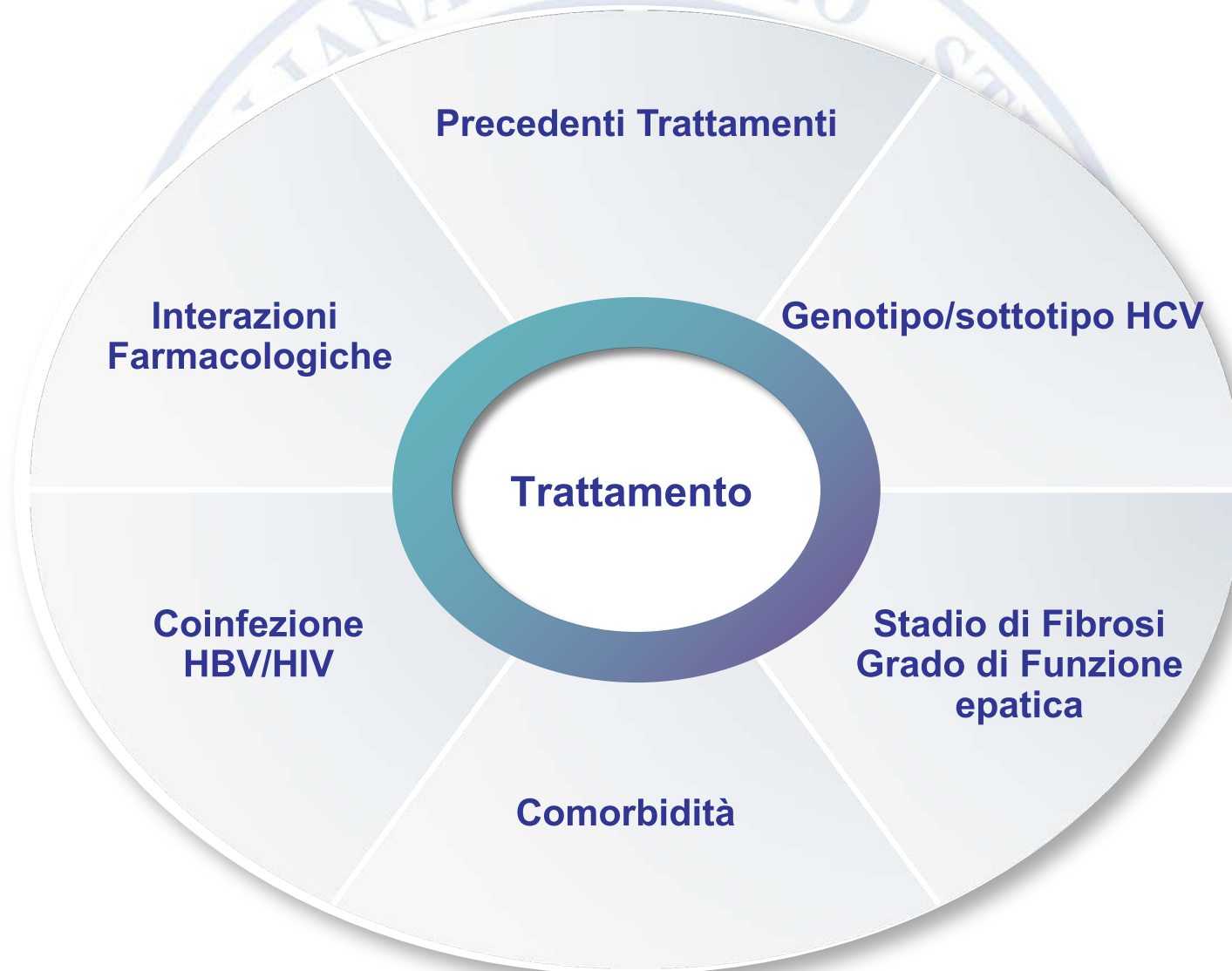
*Solo nel ritrattamento di pazienti con fallimento a DAA

Farmaci antivirali per HCV: Considerazioni Generali



- Tutti i regimi elencati in Verde nel documento e nello slide kit sono ritenuti ottimali da AISF
- La scelta di quale regime utilizzare richiede una precisa caratterizzazione del paziente pre-terapia
- A parità di sicurezza ed efficacia si consiglia di prediligere i regimi senza Ribavirina
- Quando più regimi offrono la stessa efficacia, la scelta del regime da utilizzare va condivisa con il paziente elencando le varie alternative terapeutiche

Caratterizzazione del Paziente pre-terapia



Caratterizzazione del Paziente pre-terapia i Dogmi



- Gli inibitori delle Proteasi (Glecaprevir, Grazoprevir e Voxilaprevir) sono controindicati in pazienti con cirrosi di Classe CPT B e C
- Gli inibitori delle Proteasi (Glecaprevir, Grazoprevir e Voxilaprevir) vanno usati con cautela in:
 - pazienti in classe A6 di Child-Pugh
 - pazienti che abbiano in precedenza avuto episodi di scompenso clinico e funzionale
 - pazienti di età avanzata o con comorbidità di rilievo clinico
- L'inibitore della NS5B Polimerasi Sofosbuvir va sempre considerato di seconda scelta rispetto ad altre opzioni disponibili in paziente con eGFR<30 ml/min o in pazienti in emodialisi

Caratterizzazione del Paziente pre-terapia: i Dogmi



- I pazienti HBsAg+ con indicazione alla terapia antivirale per HBV devono essere trattati seguendo le raccomandazioni AISF.
- I pazienti HBsAg+ senza indicazione alla terapia antivirale per HBV dovrebbero essere sottoposti al monitoraggio dei valori di transaminasi e di HBV-DNA in concomitanza agli altri controlli biochimici previsti durante e dopo la terapia antivirale per HCV, o in base alle esigenze cliniche, al fine di identificare una possibile riattivazione di HBV. In questi pazienti è possibile iniziare una profilassi antivirale per prevenire il rischio di riattivazione, tale profilassi va mantenuta per almeno 12 settimane dopo la sospensione dei DAA.
- Nei pazienti HBsAg-, HBsAb+/-, HBcAb+, la ricerca di HBsAg e HBVDNA dovrebbe essere considerata in caso di documentato incremento dei valori delle transaminasi, in assenza di una definita etiologia, soprattutto nei pazienti immunocompromessi e/o trapiantati di organo solido o di midollo.

Criterio 1 AIFA (CPT A5)



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

Criterio 1 AIFA (CPT A6-B9)



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

Criterio 2 AIFA

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

*Non utilizzare in Child A6 ed in Child B, in caso di pregresso episodio di scompenso idrosalino, ed in caso di presenza di segni di ipertensione portale clinicamente significativa

Criterio 5 AIFA



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

*Non utilizzare in Child A6 ed in Child B, in caso di pregresso episodio di scompenso idrosalino, ed in caso di presenza di segni di ipertensione portale clinicamente significativa

Criterio 6 AIFA



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

*Non utilizzare in Child A6 ed in Child B, in caso di pregresso episodio di scompenso idrosalino, ed in caso di presenza di segni di ipertensione portale clinicamente significativa

Criterio 10 AIFA



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

Criterio 11 AIFA



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

Criterio 3,4,7,8,9



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

Ritrattamento Fallimenti a Regimi con ≥ 2 DAA



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

Sorveglianza Post-SVR: Pazienti con Fibrosi avanzata



- Sono da considerarsi pazienti con fibrosi avanzata coloro con fibrosi epatica Metavir F3-4, Ishak 4-6, con cirrosi clinicamente evidente e/o con valori di Fibroscan >10 KPa al basale pre-terapia antivirale
- I pazienti con fibrosi avanzata che ottengono la SVR devono continuare ad essere seguiti presso centro specialistico, in cooperazione con i Medici di Medicina Generale
- In tutti i pazienti con cirrosi epatica e in coloro che presentano un valore di Fibroscan >20 KPa e/o un valore di piastrine <150.000 elementi/mm³ al basale pre-terapia antivirale, è fortemente consigliata l'esecuzione di una esofago-gastrosopia per valutare l'eventuale presenza di varici esofagee. Il trattamento e il monitoraggio delle varici non differiscono da quanto suggerito per i pazienti con cirrosi, secondo le indicazioni di Baveno VI.
- Si consiglia di effettuare una sorveglianza per HCC mediante l'esecuzione della ecografia del fegato, associata o meno al dosaggio plasmatico dei livelli di Alfa-Fetoproteina, a cadenza semestrale. E' indicato anche un monitoraggio della funzione di sintesi epatica, mediante l'esecuzione degli esami di laboratorio e la valutazione clinica che consentano di calcolare i punteggi di Child-Pugh e di MELD.

Sorveglianza Post-SVR: Pazienti con Fibrosi Assente, Lieve o Moderata



- I pazienti con fibrosi epatica assente o lieve-moderata e senza comorbidità al basale pre-terapia antivirale, a causa della bassissima probabilità di progressione della malattia epatica e di sviluppo di HCC, non hanno indicazioni a proseguire con il follow-up epatologico.
- I pazienti con fibrosi epatica assente o lieve-moderata al basale pre-terapia antivirale e che presentino comorbidità di danno epatico (es. sindrome metabolica, obesità, steatosi epatica, abuso alcolico, sovraccarico di ferro, autoimmunità, coinfezioni virali) rimangono a rischio di progressione della fibrosi. Si consiglia monitoraggio non invasivo della fibrosi epatica annuale tramite esecuzione di esami biochimici riguardanti la funzionalità epatica, del Fibroscan e di una ecografia addome superiore.
- I pazienti con manifestazioni extraepatiche da HCV (sindrome crioglobulinemica), indipendentemente dalla presenza di cofattori di danno epatico, necessitano di periodico controllo specialistico ambulatoriale.