

# 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  $\leq 15$  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  $\geq 30$  KG/M<sup>2</sup>), 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  $\geq 30$  KG/M<sup>2</sup>), 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

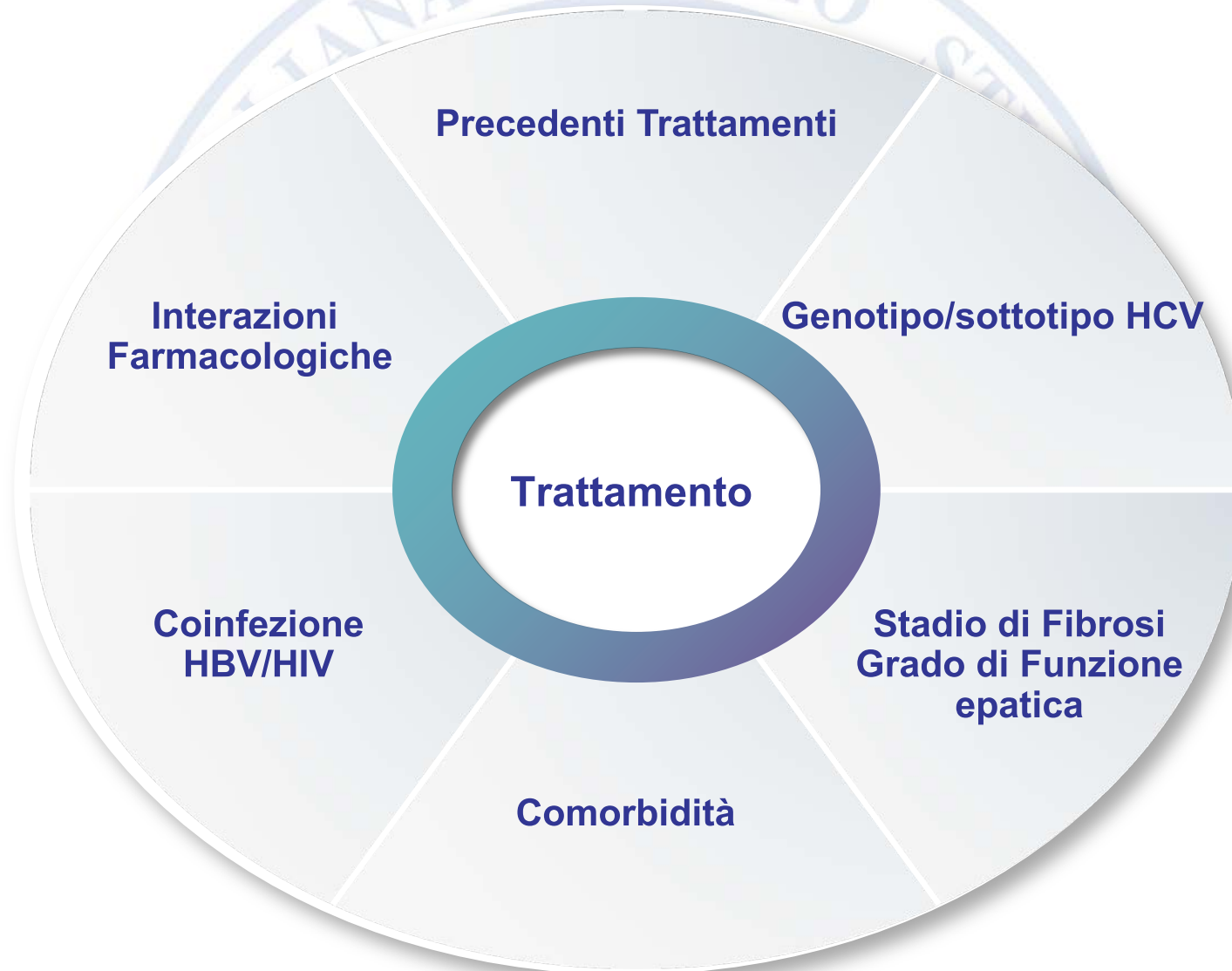


# Farmaci antivirali per HCV: Considerazioni Generali



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

\*Non utilizzare in Child 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 <sup>+</sup>	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 <sup>+</sup>	GLE/PIB*
Genotipo 1a	12 settimane	12 settimane
Genotipo 1b	12 settimane	12 settimane
Genotipo 2	12 settimane	12 settimane
Genotipo 3	12 settimane	12-16 settimane
Genotipo 4	12 settimane	12 settimane
Genotipo 5	12 settimane	12 settimane
Genotipo 6	12 settimane	12 settimane

\*Non utilizzare in Child 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 $\geq 2$ DAA



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

# 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/mm<sup>3</sup> 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.