



# ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO AISF

ENTE DEL TERZO SETTORE

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998  
Iscritta nella sezione "Altri Enti del Terzo Settore" del Registro  
Unico Nazionale del Terzo Settore (rep. n. 27520)



## Documento di Indirizzo dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato per il Trattamento dei Pazienti con Infezione HCV e la Gestione Post-Terapia

Documento pubblicato on-line in data 17 Dicembre 2014

**Aggiornamento del 18 Marzo 2025**

### **Comitato Coordinatore AISF**

Vincenza Calvaruso (Segretario), *Palermo* – Roberta D'Ambrosio, *Milano* – Giacomo Germani,  
*Padova* – Stefano Gitto, *Firenze* – Vincenzo La Mura, *Milano* – Giuseppe Marrone, *Roma*



Sede legale: Via Giovanni Nicotera, 24 • 00195 Roma • Italy • Cod. Fisc. 97088670589

Segreteria A.I.S.F.: Viale Maresciallo Pilsudski, 118 • 00197 Roma • Italy

Tel. (+39) 06 86399303 • E-mail [info@webaisf.org](mailto:info@webaisf.org) • Website [www.webaisf.org](http://www.webaisf.org)



# ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO AISF

ENTE DEL TERZO SETTORE

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998

Iscritta nella sezione "Altri Enti del Terzo Settore" del Registro Unico Nazionale del Terzo Settore (rep. n. 27520)



## RAZIONALE DEL DOCUMENTO

Il presente documento rappresenta un aggiornamento di quello pubblicato nel 2020, finalizzato alla standardizzazione e all'ottimizzazione dell'utilizzo dei farmaci ad azione antivirale diretta (DAA) disponibili per il trattamento dell'epatite cronica da virus dell'epatite C (HCV), in accordo ai criteri approvati dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Nel documento vengono suggerite le opzioni terapeutiche ottimali disponibili per ciascuna tipologia di pazienti. Ormai esistono evidenze solide a supporto dell'impatto positivo della guarigione virologica (SVR; risposta virologica sostenuta) sulla sopravvivenza, e pertanto si ritiene che tutti pazienti affetti da epatite cronica C debbano essere trattati.

Ad oggi, gli elevati tassi di guarigione e i profili eccellenti di sicurezza e tollerabilità che caratterizzano i regimi di combinazione di DAA hanno permesso di escludere l'interferone peghilato (PegIFN) dalle opzioni terapeutiche prescrivibili, a favore di regimi terapeutici esclusivamente orali. Anche l'utilizzo della Ribavirina (RBV) è andato progressivamente a ridursi, per rimanere un'opzione da considerare in casi estremamente difficili (es. cirrosi scompensata, infezione da HCV-3) ed esclusivamente in combinazione con SOF/VEL (*vedi oltre*).

I dati provenienti dagli studi registrativi e quelli generati in pratica clinica non supportano la superiorità di un regime rispetto all'altro, motivo per cui oggi la scelta del trattamento è guidata dalle caratteristiche dei farmaci, e in particolare dal loro profilo farmacologico e dallo spettro di interazioni farmacologiche (DDI). Stante la disponibilità di molecole ad azione pangenotipica, anche il ruolo di genotipo e sottotipo infettanti nella scelta del trattamento è stato fortemente ridimensionato nel corso degli anni.

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 più recenti raccomandazioni della Società Europea di Epatologia (EASL, *European Association for the Study of the Liver*), oltre che ai precedenti documenti di AISF. Il documento non è ispirato a logiche di economia ma alla tutela della salute del paziente.

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 ad oggi rimborsate dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN) in Italia e che si ritengono ottimali per il trattamento dei pazienti con infezione cronica HCV.



Sede legale: Via Giovanni Nicotera, 24 • 00195 Roma • Italy • Cod. Fisc. 97088670589

Segreteria A.I.S.F.: Viale Maresciallo Pilsudski, 118 • 00197 Roma • Italy

Tel. (+39) 06 86399303 • E-mail [info@webaisf.org](mailto:info@webaisf.org) • Website [www.webaisf.org](http://www.webaisf.org)



# ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO AISF

ENTE DEL TERZO SETTORE

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998

Iscritta nella sezione "Altri Enti del Terzo Settore" del Registro Unico Nazionale del Terzo Settore (rep. n. 27520)



PUBLIC AFFAIRS  
ASSOCIATION  
PAA  
ECCCELLENZA 2011  
SOCIETÀ  
ASSOCIAZIONI  
SCIENTIFICHE

Genotipo HCV	Regimi Pangenotipici			Regimi Genotipo-Dipendenti
	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	EBR/GRZ
HCV-1	si	si	si	si
HCV-2	si	si	si	no
HCV-3	si	si	si	no
HCV-4	si	si	si	no
HCV-5	si	si	si	no
HCV-6	si	si	si	no

HCV: Virus dell'Epatite C; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; GLE: Glecaprevir; PIB: Pibrentasvir; VOX: Voxilaprevir; EBR: Elbasvir; GRZ: Grazoprevir

## Bibliografia essenziale

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

## Note alla lettura ed abbreviazioni

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



Sede legale: Via Giovanni Nicotera, 24 • 00195 Roma • Italy • Cod. Fisc. 97088670589

Segreteria A.I.S.F.: Viale Maresciallo Pilsudski, 118 • 00197 Roma • Italy

Tel. (+39) 06 86399303 • E-mail [info@webaisf.org](mailto:info@webaisf.org) • Website [www.webaisf.org](http://www.webaisf.org)



# ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO AISF

ENTE DEL TERZO SETTORE

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998

Iscritta nella sezione "Altri Enti del Terzo Settore" del Registro Unico Nazionale del Terzo Settore (rep. n. 27520)



PUBLIC AFFAIRS  
AWARDS

ECCELLENZA 2011

SOCIETÀ  
ASSOCIAZIONI  
SCIENTIFICHE

## L'INFEZIONE DA HCV IN ITALIA: CENNI EPIDEMIOLOGICI E PROGRAMMI DI SCREENING

L'Italia è tra i Paesi europei con il maggior numero di persone storicamente esposte ad HCV. Studi effettuati negli anni '90 rilevavano elevati tassi di diffusione dell'infezione, con un picco d'incidenza nei soggetti con età più avanzata (gradiente anagrafico) e una variabilità significativa tra Nord e Sud, e tra aree metropolitane e rurali (gradiente geografico).

Tuttavia, i dati di prevalenza di HCV nella popolazione generale riflettono per lo più stime, poiché non esistono un registro nazionale né obbligo di notifica, e gli studi condotti in pratica clinica presentano numerosi aspetti confondenti, soprattutto legati alla selezione delle popolazioni in studio. Nel 2010, l'ECDC (*European Center for Disease Prevention Control*) riportava una sieroprevalenza (anti-HCV) estremamente variabile, compresa tra 1.8% e 22.4%; nel 2015 i dati dell'Osservatorio Polaris stimavano in circa 680,000 (455,000 – 1,641,000) i soggetti viremici in Italia, pari all'1.1% (0.7% - 2.7%) della popolazione generale. Più recentemente l'Osservatorio Polaris ha diffuso i dati relativi alla situazione epidemiologica del quinquennio 2015-2020. I dati forniti si basano sull'applicazione di modelli markoviani e sull'analisi di dati provenienti da studi pubblicati tra il 2016 e il 2021, o forniti da *opinion leader* a livello nazionale. Nel quinquennio in oggetto si è osservata una riduzione della prevalenza di soggetti viremici che – sulla base delle analisi aggiornate – sarebbe passata dal 1,4% (0.6% - 2.0%) al 1.0% (0.4% - 1.4%). Nel 2020, dunque, si stimava una prevalenza di soggetti viremici pari a circa 577,000 (252,000 – 843,000).

Per quanto riguarda gli studi condotti in pratica clinica, la maggior parte di essi è stata condotta su campioni selezionati di popolazione generale nell'ambito di programmi di micro-eliminazione. I dati provengono per lo più da due Regioni – Lombardia e Campania – e confermano il gradiente Nord-Sud già descritto in passato. Si tratta per lo più di studi retrospettivi o trasversali, condotti tra il 2014 e il 2023, nei quali i dati di sieroprevalenza oscillano tra 0.10% e 2.87% (Lombardia) e tra 0.23% e 8.96% (Regione Campania); la prevalenza di infezioni attive (HCV-RNA positività) è compresa tra 0.05%-0.029% (Regione Lombardia) e 0.10%-3.20% (Regione Campania).

Storicamente, le modalità di infezione e di trasmissione del virus hanno influenzato i tassi di prevalenza nelle diverse epoche storiche e nelle diverse fasce di età. Tra i fattori di rischio associati all'infezione da HCV in Italia vi sono la storia -attuale o pregressa – di uso di sostanze endovena [52% (95% C.I. 37.9% - 66.6%)], l'esecuzione di tatuaggi [28.8% (95% C.I. 23.0% - 32.3%)], la trasmissione sessuale [12.0% (95% C.I. 9.6% - 13.7%)], la trasmissione iatrogena mediante procedure medico-chirurgiche ed emotrasfusioni [6.4% (95% C.I. 2.4% - 17.8%)] e la trasmissione verticale [0.7% (95% C.I. 0.4% - 1.2%)]. Ciascuna modalità di trasmissione ha caratterizzato epoche storiche differenti. La trasmissione iatrogena ha avuto un ruolo preponderante fino alla scoperta del virus – alla fine degli anni '80: la diffusione di *device* sterili e la messa in sicurezza delle procedure medico-chirurgiche e



Sede legale: Via Giovanni Nicotera, 24 • 00195 Roma • Italy • Cod. Fisc. 97088670589

Segreteria A.I.S.F.: Viale Maresciallo Pilsudski, 118 • 00197 Roma • Italy

Tel. (+39) 06 86399303 • E-mail [info@webaisf.org](mailto:info@webaisf.org) • Website [www.webaisf.org](http://www.webaisf.org)



# ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO AISF

ENTE DEL TERZO SETTORE

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998

Iscritta nella sezione "Altri Enti del Terzo Settore" del Registro Unico Nazionale del Terzo Settore (rep. n. 27520)



PUBLIC AFFAIRS  
ASSOCIATION  
AWARDS  
ECCELLENZA 2011  
SOCIETÀ  
ASSOCIAZIONI  
SCIENTIFICHE

delle trasfusioni di sangue ed emoderivati hanno portato a una progressiva riduzione dei casi incidenti e della diffusione di HCV. In linea con questi dati, uno studio multicentrico – utilizzato per lo sviluppo degli attuali programmi di screening nazionale - ha permesso di dimostrare una prevalenza d'infezione massima nei nati tra il 1935 e 1944 e progressivamente minore nella popolazione più giovane, fino allo 0.2% riportato nei nati dopo il 1984. In parallelo si osservava un picco di prevalenza nei nati tra il 1965 e il 1974, verosimilmente correlato alla diffusione delle droghe assunte per via endovenosa.

Nel corso degli anni si è poi assistito a una fisiologica riduzione della prevalenza dell'infezione, che è stata conseguenza di numerosi fattori. Alla riduzione dei casi incidenti, infatti, si sono affiancati sia l'esaurimento dei *reservoir* di infezione, rappresentati dalla popolazione più anziana che è progressivamente invecchiata, sia – più tardivamente – la diffusione delle terapie antivirali, la cui efficacia è progressivamente aumentata dagli anni '90 ad oggi.

Alla luce di questi dati e, soprattutto, della sempre maggiore diffusione dei DAA a livello globale, l'OMS ha posto l'eliminazione dell'infezione di HCV entro il 2030 tra gli obiettivi di salute globale. Tale obiettivo dovrebbe essere raggiunto attraverso l'implementazione dei programmi di screening e di *linkage to care*, con un'attenzione particolare rivolta all'identificazione delle persone non consapevoli del proprio status infettivo. Dal 2016, pertanto, tutte le Nazioni hanno sviluppato o – laddove ne fossero già dotate – implementato i propri programmi di screening, con l'obiettivo ultimo dell'aumento delle diagnosi e dei trattamenti dell'infezione da HCV a livello globale.

Esistono molteplici strategie di screening, universali e mirati. In Italia si è scelto di utilizzare un sistema di screening graduato, fondato sui dati elaborati dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e finanziato dal Decreto Milleproroghe del 2019 (*vedi oltre*). Esso si rivolge sia alla popolazione generale che ai soggetti afferenti ai Servizi per le Dipendenze (SerD) e alle carceri. La popolazione generale alla quale si rivolge lo screening nazionale è rappresentata dai soggetti nati tra il 1969 e il 1989, in quanto adulti giovani, potenziali portatori di malattia non (ancora) evoluta (e quindi del tutto asintomatica) e ancora in grado di diffondere l'infezione. In un secondo momento tale screening dovrebbe essere esteso alle fasce di popolazione più anziane, ossia ai nati prima del 1969, nei quali la prevalenza di infezione potrebbe essere maggiore ma anche già nota. L'obiettivo dello screening nella popolazione generale dovrebbe infatti essere l'identificazione del sommerso, ossia dei soggetti ignari di essere portatori di infezione, partendo dal presupposto che gli individui con segni e/o sintomi di malattia – che spesso riflettono la progressione del danno che si accompagna all'invecchiamento - dovrebbero essere comunemente intercettati in pratica clinica. A questa strategia, poi, si affianca lo screening mirato (SerD e carceri), che invece coinvolge popolazioni specifiche e considerate a elevato rischio di infezione, indipendentemente dall'età.

Infine, nonostante alcune categorie a rischio non siano esplicitamente incluse nei programmi di screening nazionale, è bene ricordare che il test per HCV dovrebbe essere proposto a tutti i soggetti che presentino alterazione degli enzimi epatici e/o che riportino in anamnesi almeno una delle seguenti condizioni:

- Trasfusioni di sangue o plasmaderivati prima degli anni '90



Sede legale: Via Giovanni Nicotera, 24 • 00195 Roma • Italy • Cod. Fisc. 97088670589

Segreteria A.I.S.F.: Viale Maresciallo Pilsudski, 118 • 00197 Roma • Italy

Tel. (+39) 06 86399303 • E-mail [info@webaisf.org](mailto:info@webaisf.org) • Website [www.webaisf.org](http://www.webaisf.org)



# ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO AISF

ENTE DEL TERZO SETTORE

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998

Iscritta nella sezione "Altri Enti del Terzo Settore" del Registro Unico Nazionale del Terzo Settore (rep. n. 27520)



PUBLIC AFFAIRS  
AWARDS

ECCELLENZA 2011

SOCIETÀ  
ASSOCIAZIONI  
SCIENTIFICHE

- Interventi chirurgici prima degli anni '90
- Esposizione a procedure medico-chirurgiche con *devices* non sterili prima degli anni '90
- Iniezioni con siringhe di vetro non monouso
- Esecuzione di tatuaggi e/o piercing
- Insufficienza renale cronica in terapia dialitica
- Infezione da HIV e/o HBV ± HDV
- Storia pregressa o attiva di uso di sostanze stupefacenti per via ev, indipendentemente dall'accesso ai SerD
- Residenza pregressa (o attuale) in carceri e/o case circondariali
- Residenza pregressa o attuale in strutture socio-sanitarie (orfanotrofi; case di accoglienza; case- famiglia)
- Convivenza o contatti a rischio con persone infette (si intende a tal riguardo anche la condivisione di strumentario per manicure, pedicure, rasoi o spazzolini da denti)
- Rapporti sessuali omosessuali (MSM) o eterosessuali non protetti in assenza di partner fisso

## Focus su Screening nazionale e Decreto Milleproroghe 2019

Il Ministero della Salute, con la legge di conversione n. 8 del 28 febbraio 2020 del decreto-legge 30 dicembre 2019, n. 162 all'articolo 25 ha predisposto per prevenire, eliminare ed eliminare HCV, in via sperimentale per gli anni 2020 e 2021, uno screening nazionale gratuito destinato ai nati negli anni dal 1969 al 1989 e – indipendentemente dall'anno di nascita - ai soggetti seguiti dai SerD nonché ai soggetti detenuti in carcere. Tale screening è di fatto divenuto operativo nel 2022, ed è stato prorogato almeno fino alla fine del 2025. L'estensione della fascia di età (nati prima del 1969) non è stata al momento approvata. Esso è finanziato dai fondi stanziati dal decreto Milleproroghe del 2019 (circa 71,5 milioni di euro) ed è amministrato a livello regionale. I dati aggiornati al 2023 (Giugno 2023) diffusi da ISS riportavano una prevalenza di anti-HCV positività di 0.8% nella popolazione generale 1969-1989, del 9.0% tra i carcerati e del 20% tra i soggetti afferenti ai SerD. La prevalenza di infezione attiva (HCV-RNA positività) in queste categorie era del 23%, 53% e 44%, rispettivamente.

## Bibliografia essenziale

1. World Health Organization Sixty-Ninth World Health Assembly. Global health sector strategies viral hepatitis 2016-2021. 2016. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246177>



Sede legale: Via Giovanni Nicotera, 24 • 00195 Roma • Italy • Cod. Fisc. 97088670589

Segreteria A.I.S.F.: Viale Maresciallo Pilsudski, 118 • 00197 Roma • Italy

Tel. (+39) 06 86399303 • E-mail [info@webaisf.org](mailto:info@webaisf.org) • Website [www.webaisf.org](http://www.webaisf.org)



# ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO AISF

ENTE DEL TERZO SETTORE

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998

Iscritta nella sezione "Altri Enti del Terzo Settore" del Registro Unico Nazionale del Terzo Settore (rep. n. 27520)



2. World Health Organization. Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030. 2016. <https://www.who.int/publications/i/item/combating-hepatitis-b-and-c-to-reach-elimination-by-2030>
3. European Center for Disease Prevention and Control. Systematic review on hepatitis B and C prevalence in EU/EEA. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/systematic-review-hepatitis-b-and-c-prevalence-eueea>
4. Razavi H. Polaris Observatory – supporting informed decision – making at national, regional and global levels to eliminate viral hepatitis. *Antivir Ther* 2022;27 doi: 10.1177/13596535221083179
5. Mathurin P. HCV burden in Europe and the possible impact of current treatment. *Dig Liver Dis* 2013;45:S314-317
6. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:161–76
7. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:396-415
8. D'Ambrosio R, Anolli MP, Pugliese N, et al. Prevalence of HCV infection in Europe: review. *Liver Int* 2024;44:1548-1563
9. Andriulli A, Stroffolini T, Mariano A, et al. Declining prevalence and increasing awareness of hepatitis C virus infection in Italy: a population-based survey. *Eur J Intern Med* 2018;53:79-84
10. Cozzolongo R, Osella AR, Elba S, et al. Epidemiology of HCV infection in the general population: a survey in a southern Italian town. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2740-2746
11. Guadagnino V, Stroffolini T, Caroleo B, et al. Hepatitis C virus infection in an endemic area of Southern Italy 14 years later: evidence for a vanishing infection. *Dig Liv Dis* 2013;45:403-407
12. Andriulli A, Stroffolini T, Mariano A, et al. Declining prevalence and increasing awareness of HCV infection in Italy: a population-based survey in five metropolitan areas. *Eur J Intern Med*. 2018;53:79-84
13. Ruggeri M, Coretti S, Gasbarrini A, Cicchetti A. Economic Assessment of an Anti-HCV Screening Program in Italy. *Value Health*. 2013;16:965-72
14. Kondili LA, Gamkrelidze I, Blach S, et al; PITER collaborating group. Optimization of hepatitis C virus screening strategies by birth cohort in Italy. *Liver Int*. 2020;40:1545-1555



Sede legale: Via Giovanni Nicotera, 24 • 00195 Roma • Italy • Cod. Fisc. 97088670589

Segreteria A.I.S.F.: Viale Maresciallo Pilsudski, 118 • 00197 Roma • Italy

Tel. (+39) 06 86399303 • E-mail [info@webaisf.org](mailto:info@webaisf.org) • Website [www.webaisf.org](http://www.webaisf.org)



# ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO AISF

ENTE DEL TERZO SETTORE

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998

Iscritta nella sezione "Altri Enti del Terzo Settore" del Registro Unico Nazionale del Terzo Settore (rep. n. 27520)



PUBLIC AFFAIRS  
AWARDS

ECCELLENZA 2011

SOCIETÀ  
ASSOCIAZIONI  
SCIENTIFICHE

15. Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF). Libro Bianco - Le Malattie epatiche. Definizione di ambiti e interventi per un approccio integrato. In collaborazione con LS Cube. Edizione Novembre 2024. <https://www.webaisf.org/wp-content/uploads/2024/11/LIBRO-BIANCO-AISF-2024.pdf>



Sede legale: Via Giovanni Nicotera, 24 • 00195 Roma • Italy • Cod. Fisc. 97088670589

Segreteria A.I.S.F.: Viale Maresciallo Pilsudski, 118 • 00197 Roma • Italy

Tel. (+39) 06 86399303 • E-mail [info@webaisf.org](mailto:info@webaisf.org) • Website [www.webaisf.org](http://www.webaisf.org)





# ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO AISF

ENTE DEL TERZO SETTORE

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998

Iscritta nella sezione "Altri Enti del Terzo Settore" del Registro Unico Nazionale del Terzo Settore (rep. n. 27520)



PUBLIC AFFAIRS  
AWARDS

ECCELLENZA 2011

SOCIETÀ  
ASSOCIAZIONI  
SCIENTIFICHE

## L'INFEZIONE DA HCV: STRATEGIE TERAPEUTICHE

La disponibilità di regimi terapeutici contenenti DAA consente di trattare in modo sicuro ed efficace tutti i pazienti con infezione da HCV indipendentemente dall'età, dalle comorbidità e dalla severità della malattia di fegato. Fin dal 2014, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha identificato alcuni criteri di trattamento all'interno dei quali inquadrare le diverse categorie di pazienti candidabili a terapia, che ad oggi sono 12.

**Criterio 1:** Pazienti con cirrosi in classe di Child A o B e/o con HCC con risposta completa a terapie resettive chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapianto epatico nei quali la malattia epatica sia determinante per la prognosi.

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

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

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

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

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

**Criterio 7:** Epatite cronica con fibrosi METAVIR F2 (o corrispondente Ishak) e/o comorbidità a rischio di progressione del danno epatico [coinfezione HBV, coinfezione HIV, malattie croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento farmacologico, obesità (body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), emoglobinopatie e coagulopatie congenite].

**Criterio 8:** Epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-F1 (o corrispondente Ishak) e/o comorbidità a rischio di progressione del danno epatico [coinfezione HBV, coinfezione HIV, malattie croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento farmacologico, obesità (body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), emoglobinopatie e coagulopatie congenite].

**Criterio 9:** Operatori sanitari infetti.

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

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

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



Sede legale: Via Giovanni Nicotera, 24 • 00195 Roma • Italy • Cod. Fisc. 97088670589

Segreteria A.I.S.F.: Viale Maresciallo Pilsudski, 118 • 00197 Roma • Italy

Tel. (+39) 06 86399303 • E-mail [info@webaisf.org](mailto:info@webaisf.org) • Website [www.webaisf.org](http://www.webaisf.org)



# ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO AISF

ENTE DEL TERZO SETTORE

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998

Iscritta nella sezione "Altri Enti del Terzo Settore" del Registro Unico Nazionale del Terzo Settore (rep. n. 27520)



PUBLIC AFFAIRS  
AWARDS  
ECCELLENZA 2011  
SOCIETÀ  
ASSOCIAZIONI  
SCIENTIFICHE

**Tali criteri negli anni sono risultati essenziali per la richiesta di autorizzazione al trattamento (scheda AIFA). La dichiarazione da parte del clinico della categoria di appartenenza (criterio AIFA) del paziente candidato a trattamento ha permesso non solo di prescrivere nell'ambito dei criteri di rimborsabilità, ma anche di definire le caratteristiche della popolazione trattata. In un'ottica di semplificazione, anche le schede AIFA stanno andando incontro a parziale modifica e il ruolo dei criteri di trattamento è sempre più marginale, così come quello del genotipo virale.**

La scelta del trattamento antivirale, in linea con le più recenti raccomandazioni di EASL, deve essere basata sul corretto inquadramento clinico del paziente.

In particolare, le caratteristiche che si ritiene vadano valutate al momento della decisione sul trattamento con DAA sono:

- Genotipo virale (HCV-1b vs. HCV-3 vs. altri)
- Storia di trattamento [TN (*treatment naive*) o TE (*treatment experienced*)]
- Stadio di fibrosi (F0-F3 vs. F4)
- Stato di compenso della cirrosi [espresso come punteggio di Child-Pugh; CPT (CPT-A vs. CPT-B/C)]
- Anamnesi farmacologica (*pills burden* e potenziali DDI)

L'importanza della funzione renale (espressa come eGFR) è recentemente stata ridimensionata, alla luce dei dati di farmacocinetica e di efficacia/sicurezza emersi dagli studi condotti in pratica clinica, che hanno portato a ridimensionare il ruolo tossico di sofosbuvir (SOF; a escrezione renale) in soggetti con ridotto filtrato glomerulare (eGFR <30 ml/min/mm<sup>3</sup>).

## Genotipo virale

Con l'eccezione di GRZ/EBR, i regimi antivirali disponibili sono pangenotipici e sono caratterizzati da schedule di trattamento uniformi.

- **Genotipo 1b.** Rappresenta l'unico genotipo virale per il quale sono disponibili 3 opzioni terapeutiche: SOF/VEL per 12 settimane, GLE/PIB per 8 settimane (F0-F3 TN e TE; F4 TN) o 12 settimane (F4 TE) e GRZ/EBR (12 settimane).
- **Genotipo 1a, 2, 4, 5, 6.** Per questi genotipi sono disponibili 2 opzioni terapeutiche: SOF/VEL per 12 settimane, indipendentemente dallo stadio di malattia, e GLE/PIB per 8 settimane (F0-F3 TN e TE; F4 TN) o per 12 settimane (F4 TE).
- **Genotipo 3.** Le schedule di trattamento variano in funzione di diversi fattori. Il trattamento con SOF/VEL prevede la durata standard di 12 settimane, ma è suggerita la possibilità di aggiungere ribavirina (RBV) in presenza di cirrosi. In caso di trattamento con GLE/PIB, la durata di trattamento può essere di 8 settimane (F0-F4 TN), 12 settimane (F0-F3 TE) o 16 settimane (F4 TE).
- Il ritrattamento con SOF/VEL/VOX ha una schedula di trattamento standard (12 settimane ± RBV) indipendentemente dal genotipo virale e dello stadio di fibrosi.

## Storia di trattamento



Sede legale: Via Giovanni Nicotera, 24 • 00195 Roma • Italy • Cod. Fisc. 97088670589

Segreteria A.I.S.F.: Viale Maresciallo Pilsudski, 118 • 00197 Roma • Italy

Tel. (+39) 06 86399303 • E-mail [info@webaisf.org](mailto:info@webaisf.org) • Website [www.webaisf.org](http://www.webaisf.org)



# ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO AISF

ENTE DEL TERZO SETTORE

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998

Iscritta nella sezione "Altri Enti del Terzo Settore" del Registro Unico Nazionale del Terzo Settore (rep. n. 27520)



- Nei pazienti candidati a SOF/VEL e GRZ/EBR, la storia di trattamento (TN vs. TE) non influenza la durata della terapia.
- Nei pazienti candidati a GLE/PIB, la durata del trattamento è influenzata dal pregresso fallimento a regimi contenenti Interferone (IFN) o SOF solo in caso di infezione da genotipo 3: 12 settimane in assenza di cirrosi (F0-F3 TE) e 16 settimane in presenza di cirrosi (F4 TE). Tutti i pazienti TN (F0-F4) possono essere trattati per 8 settimane.
- Tutti i pazienti con fallimento a SOF/VEL ± RBV, GLE/PIB o GRZ/EBR possono essere ritrattati con SOF/VEL/VOX ± RBV, posto che la malattia sia ben compensata (CPT-A).
- In alcuni casi, i pazienti con fallimento a SOF/VEL ± RBV, GLE/PIB o GRZ/EBR possono essere ritrattati con SOF + GLE/PIB (*off-label*). Tale scelta è riservata a pazienti con malattia compensata (CPT-A) e può essere guidata dalla presenza di specifiche resistenze (RAS; *Resistance Associated Substitutions*)

## Stadio di fibrosi e stato di compenso clinico

- Nei pazienti con **malattia compensata** (F0-F3 e F4 CPT-A) trattati con **SOF/VEL** e **GRZ/EBR** la scheda di trattamento è di 12 settimane
- Nei pazienti con **malattia compensata** (F0-F3 e F4 CPT-A) trattati con **GLE/PIB** la scheda è di 8 settimane in tutti i pazienti TN (indipendentemente dal genotipo) e nei TE non cirrotici (F0-F3) di genotipo non-3. La scheda è di 12 settimane nei pazienti TE cirrotici (F4) con genotipo non-3 e nei pazienti TE non cirrotici (F0-F3) con genotipo 3. È di 16 settimane nei pazienti TE cirrotici (F4) con genotipo 3.
- Nei pazienti con **malattia scompensata** (CPT-B e CPT-C) non possono essere utilizzati regimi contenenti inibitori delle proteasi (PI). Pertanto, l'unica opzione terapeutica disponibile è rappresentata da SOF/VEL. La durata del trattamento può essere di 12 settimane, e dovrebbe essere prevista l'aggiunta di RBV (almeno 600 mg/die). Nel caso in cui non sia possibile l'aggiunta di RBV la terapia con SOF/VEL può essere estesa a 24 settimane (*off-label*).
- Per motivi di rimborsabilità, il trattamento dei soggetti con epatopatia terminale (CPT-C) dovrebbe essere riservata ai pazienti in lista trapianto (criterio 5 AIFA); nel caso in cui il paziente non sia candidato a trapianto di fegato, il trattamento deve essere considerato *off-label*.

È importante sottolineare che il trattamento di pazienti con malattia scompensata dovrebbe essere gestito in (o con) Centri di riferimento, con un'attenzione particolare rivolta all'opzione trapiantologica, compatibilmente con età e comorbidità.

## Anamnesi farmacologica



Sede legale: Via Giovanni Nicotera, 24 • 00195 Roma • Italy • Cod. Fisc. 97088670589

Segreteria A.I.S.F.: Viale Maresciallo Pilsudski, 118 • 00197 Roma • Italy

Tel. (+39) 06 86399303 • E-mail [info@webaisf.org](mailto:info@webaisf.org) • Website [www.webaisf.org](http://www.webaisf.org)



# ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO AISF

ENTE DEL TERZO SETTORE

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998

Iscritta nella sezione "Altri Enti del Terzo Settore" del Registro Unico Nazionale del Terzo Settore (rep. n. 27520)



PUBLIC AFFAIRS  
AWARDS

ECCELLENZA 2011

SOCIETÀ  
ASSOCIAZIONI  
SCIENTIFICHE

La scelta del trattamento può essere basata sul *pills burden*, ossia tenendo in considerazione il numero di farmaci che il paziente assume per le comorbidità. Benché i tre regimi antivirali sfruttino la formulazione FDC (*Fixed Dose Combination*), il numero di compresse da assumere giornalmente è differente per SOF/VEL e EBR/GRZ (1 compressa/die) e per GLE/PIB (3 compresse/die), così come le durate di trattamento (12 settimane per SOF/VEL e EBR/GRZ e 8-16 settimane per GLE/PIB).

Il ruolo delle DDI è stato significativamente ridimensionato nel corso degli anni, anche grazie alla disponibilità di dati provenienti da studi condotti in pratica clinica. Infatti, molte DDI inizialmente identificate come clinicamente rilevanti, non si sono rivelate tali in pratica clinica, discostandosi da quanto ottenuto da modelli sperimentali *in vitro*.

Per la valutazione delle DDI e la gestione delle terapie concomitanti è utile fare riferimento al sito [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org).



Sede legale: Via Giovanni Nicotera, 24 • 00195 Roma • Italy • Cod. Fisc. 97088670589

Segreteria A.I.S.F.: Viale Maresciallo Pilsudski, 118 • 00197 Roma • Italy

Tel. (+39) 06 86399303 • E-mail [info@webaisf.org](mailto:info@webaisf.org) • Website [www.webaisf.org](http://www.webaisf.org)



# ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO AISF

ENTE DEL TERZO SETTORE

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998

Iscritta nella sezione "Altri Enti del Terzo Settore" del Registro Unico Nazionale del Terzo Settore (rep. n. 27520)



PUBLIC AFFAIRS  
AWARDS

ECCELLENZA 2011

SOCIETÀ  
ASSOCIAZIONI  
SCIENTIFICHE

<b>TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA (F0-F3) E CIRROSI COMPENSATA (CPT-A)</b>		
GLE/PIB 8-12-16 settimane - pangenotipico	<b>Ottimale</b>	
<p>Questo schema può essere utilizzato in tutti i genotipi virali e anche negli adolescenti (età &gt;12 anni), ma solo in presenza di malattia compensata (F0-F3 e F4 CPT-A).</p> <p>Nei pazienti TN con epatite cronica (F0-F3) o cirrosi (F4) la durata del trattamento è di 8 settimane, indipendentemente dal genotipo.</p> <p>Nei pazienti TE con infezione da genotipo 1,2,4,5,6, la durata del trattamento è di 8 settimane (F0-F3) o 12 settimane (F4).</p> <p>Nei pazienti TE con infezione da genotipo 3 la durata del trattamento è di 12 settimane (F0-F3) o 16 settimane (F4).</p>		
SOF/VEL ± RBV 12 settimane - pangenotipico	<b>Ottimale</b>	
<p>Questo schema può essere utilizzato in tutti i genotipi virali e anche negli adolescenti (età &gt;12 anni), indipendentemente dalla storia di trattamento (TN e TE), dallo stadio di fibrosi (F0-F4) e dal compenso epatico (CPT-A, CPT-B e CPT-C).</p> <p>La durata del trattamento è sempre di 12 settimane.</p> <p>Nei pazienti con infezione da genotipo 3 e cirrosi (F4) deve essere previsto l'utilizzo di RBV (1.000 mg/die o 1200 mg/die), se non controindicata.</p>		
GZR/EBR 12 settimane – genotipo 1b	<b>Ottimale</b>	
<p>Questo schema può essere utilizzato nei pazienti con infezione da genotipo 1b e anche negli adolescenti (età &gt;12 anni), ma solo in presenza di malattia compensata (F0-F3 e F4 CPT-A).</p> <p>La durata del trattamento è sempre di 12 settimane.</p>		
SOF/VEL/VOX 12 settimane - pangenotipico	<b>Ottimale</b>	
<p>Questo schema può essere utilizzato in tutti i genotipi virali, ma solo negli adulti (≥18 anni) e in presenza di malattia compensata (F0-F3 e F4 CPT-A).</p> <p>La durata del trattamento è sempre di 12 settimane.</p> <p>L'uso della RBV in associazione è opzionale.</p> <p>Il trattamento dovrebbe essere riservato a pazienti con fallimento terapeutico ai regimi di combinazione (SOF/VEL, GLE/PIB, EBR/GRZ), benché possa essere utilizzato come terapia di prima linea per il paziente TE (IFN o SOF) con infezione da HCV-3 e cirrosi, o senza cirrosi nel caso in cui sia documentata la RAS NS5A Y93H.</p>		



Sede legale: Via Giovanni Nicotera, 24 • 00195 Roma • Italy • Cod. Fisc. 97088670589

Segreteria A.I.S.F.: Viale Maresciallo Pilsudski, 118 • 00197 Roma • Italy

Tel. (+39) 06 86399303 • E-mail [info@webaisf.org](mailto:info@webaisf.org) • Website [www.webaisf.org](http://www.webaisf.org)



# ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO AISF

ENTE DEL TERZO SETTORE

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998

Iscritta nella sezione "Altri Enti del Terzo Settore" del Registro Unico Nazionale del Terzo Settore (rep. n. 27520)



PUBLIC AFFAIRS  
AWARDS

ECCELLENZA 2011

SOCIETÀ  
ASSOCIAZIONI  
SCIENTIFICHE

Può essere considerato come prima linea terapeutica nel caso in cui siano emerse più RAS nella regione NS5A in caso di genotipi e sottotipi particolari (1I, 4r, 3b, 3g, 6u e 6v), benché l'analisi delle resistenze pre-trattamento non sia raccomandata in pratica clinica.

Nonostante l'ottimo profilo di efficacia e di sicurezza si suggerisce di non utilizzare tale regime come prima linea di trattamento poiché rappresenta l'unica strategia disponibile per il ritrattamento dei pazienti che hanno fallito un regime terapeutico a base di DAA.



Sede legale: Via Giovanni Nicotera, 24 • 00195 Roma • Italy • Cod. Fisc. 97088670589

Segreteria A.I.S.F.: Viale Maresciallo Pilsudski, 118 • 00197 Roma • Italy

Tel. (+39) 06 86399303 • E-mail [info@webaisf.org](mailto:info@webaisf.org) • Website [www.webaisf.org](http://www.webaisf.org)



# ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO AISF

ENTE DEL TERZO SETTORE

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998

Iscritta nella sezione "Altri Enti del Terzo Settore" del Registro Unico Nazionale del Terzo Settore (rep. n. 27520)



PUBLIC AFFAIRS  
AWARDS

ECCELLENZA 2011

SOCIETÀ  
ASSOCIAZIONI  
SCIENTIFICHE

TERAPIA DEL PAZIENTE CON CIRROSI SCOMPENSATA (CPT-B, CPT-C)		
SOF/VEL ± RBV 12-24 settimane - pangenotipico	<b>Ottimale</b>	
<p>Questo schema può essere utilizzato in tutti i genotipi virali e anche negli adolescenti (età &gt;12 anni), indipendentemente dalla storia di trattamento (TN e TE).</p> <p>La durata del trattamento dovrebbe essere di 12 settimane, preferibilmente in associazione con RBV (almeno 600 mg/die).</p> <p>In alternativa – o in caso di pazienti particolarmente difficili da trattare – può essere presa in considerazione la durata di 24 settimane, senza RBV (se intolleranza o controindicazioni) o con RBV (pazienti con predittori negativi di risposta).</p>		

## EPATITE CRONICA (F0-F3) O CIRROSI COMPENSATA (F4 CPT-A)

Genotipo HCV		Regimi Pangenotipici			Regimi Genotipo Dipendente
		SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	EBR/GRZ
HCV-1	TN	12 settimane	8 settimane	12 settimane	12 settimane
	TE	12 settimane	8 settimane (F0-F3) 12 settimane (F4)	12 settimane	12 settimane
HCV-2	TN	12 settimane	8 settimane	12 settimane	no
	TE	12 settimane	8 settimane (F0-F3) 12 settimane (F4)	12 settimane	no
HCV-3	TN	12 settimane*	8 settimane	12 settimane	no
	TE	12 settimane*	12 settimane (F0-F3) 16 settimane (F4)	12 settimane	no
HCV-4	TN	12 settimane	8 settimane	12 settimane	no
	TE	12 settimane	8 settimane (F0-F3) 12 settimane (F4)	12 settimane	no
HCV-5	TN	12 settimane	8 settimane	12 settimane	no
	TE	12 settimane	8 settimane (F0-F3) 12 settimane (F4)	12 settimane	no
HCV-6	TN	12 settimane	8 settimane	12 settimane	no
	TE	12 settimane	8 settimane (F0-F3) 12 settimane (F4)	12 settimane	no



Sede legale: Via Giovanni Nicotera, 24 • 00195 Roma • Italy • Cod. Fisc. 97088670589

Segreteria A.I.S.F.: Viale Maresciallo Pilsudski, 118 • 00197 Roma • Italy

Tel. (+39) 06 86399303 • E-mail [info@webaisf.org](mailto:info@webaisf.org) • Website [www.webaisf.org](http://www.webaisf.org)



# ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO AISF

ENTE DEL TERZO SETTORE

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998

Iscritta nella sezione "Altri Enti del Terzo Settore" del Registro Unico Nazionale del Terzo Settore (rep. n. 27520)



\*considerare aggiunta di RBV

HCV: Virus dell'Epatite C; TN: Treatment Naïve; TE: Treatment Experienced; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; GLE: Glecaprevir; PIB: Pibrentasvir; VOX: Voxilaprevir; EBR: Elbasvir; GRZ: Grazoprevir; RBV: Ribavirina

## CIRROSI SCOMPENSATA (F4 CPT-B e CPT-C)

Genotipo HCV	Regimi Pangenotipici			Regimi Genotipo Dipendenti
	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	EBR/GRZ
HCV-1	12 settimane + RBV* 24 settimane	no	no	no
HCV-2	12 settimane + RBV* 24 settimane	no	no	no
HCV-3	12 settimane + RBV* 24 settimane ± RBV*°	no	no	no
HCV-4	12 settimane + RBV* 24 settimane	no	no	no
HCV-5	12 settimane + RBV* 24 settimane	no	no	no
HCV-6	12 settimane + RBV* 24 settimane	no	no	no

\*almeno 600 mg/die (se tollerata e non controindicazioni); °da valutare per pazienti difficili da trattare

HCV: Virus dell'Epatite C; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; GLE: Glecaprevir; PIB: Pibrentasvir; VOX: Voxilaprevir; EBR: Elbasvir; GRZ: Grazoprevir; RBV: Ribavirina



Sede legale: Via Giovanni Nicotera, 24 • 00195 Roma • Italy • Cod. Fisc. 97088670589

Segreteria A.I.S.F.: Viale Maresciallo Pilsudski, 118 • 00197 Roma • Italy

Tel. (+39) 06 86399303 • E-mail [info@webaisf.org](mailto:info@webaisf.org) • Website [www.webaisf.org](http://www.webaisf.org)





# ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO AISF

ENTE DEL TERZO SETTORE

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998

Iscritta nella sezione "Altri Enti del Terzo Settore" del Registro Unico Nazionale del Terzo Settore (rep. n. 27520)



PUBLIC AFFAIRS  
AWARDS

ECCELLENZA 2011

SOCIETÀ  
ASSOCIAZIONI  
SCIENTIFICHE

## RITRATTAMENTO DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA O CIRROSI EPATICA CHE HA FALLITO UN PRECEDENTE TRATTAMENTO BASATO SU REGIMI COMPREDENTI $\geq 2$ DAA

Il fallimento terapeutico a DAA può essere legato a diversi fattori, che devono essere tenuti necessariamente in considerazione al momento della decisione sul ritrattamento. In particolare, è importante che vengano valutati sia l'aderenza del paziente al trattamento che eventuali problematiche legate alla scelta del regime terapeutico, considerando fattori quali genotipo infettante, storia di trattamento e severità di malattia.

Prima di intraprendere un ritrattamento nel paziente fallito a DAA, è raccomandata una rivalutazione del genotipo virale con test commerciali di II generazione, al fine di discriminare tra fallimento terapeutico (*relapse*) e reinfezione. I casi di non risposta sono eccezionali, e pongono meno problemi rispetto alla scelta del ritrattamento. Nell'ottica dell'ottimizzazione terapeutica, è poi possibile prendere in considerazione l'esecuzione, presso laboratori qualificati, di test di resistenza nei 3 geni (NS3/4A, NS5A, NS5B).

La dimostrazione di una reinfezione (*vs.* fallimento) permette di prendere in considerazione qualsiasi regime terapeutico per il ritrattamento, con limiti imposti solo dalla compilazione della scheda AIFA.

In caso di dimostrato fallimento terapeutico, invece, la scelta del regime terapeutico per il ritrattamento è piuttosto limitata, anche alla luce di eventuali RAS. Il SSN italiano, infatti, prevede la rimborsabilità di sole 2 combinazioni: SOF/VEL/VOX  $\pm$  RBV nel paziente compensato (F0-F3 o F4 CPT-A) e SOF/VEL + RBV nel paziente scompensato (F4 CPT-B o CPT-C). Una terza opzione (GLE/PIB



Sede legale: Via Giovanni Nicotera, 24 • 00195 Roma • Italy • Cod. Fisc. 97088670589

Segreteria A.I.S.F.: Viale Maresciallo Pilsudski, 118 • 00197 Roma • Italy

Tel. (+39) 06 86399303 • E-mail [info@webaisf.org](mailto:info@webaisf.org) • Website [www.webaisf.org](http://www.webaisf.org)



# ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO AISF

ENTE DEL TERZO SETTORE

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998

Iscritta nella sezione "Altri Enti del Terzo Settore" del Registro Unico Nazionale del Terzo Settore (rep. n. 27520)



PUBLIC AFFAIRS  
ASSOCIATION  
AWARDS  
ECCELLENZA 2011  
SOCIETÀ  
ASSOCIAZIONI  
SCIENTIFICHE

+ SOF per 12, 16 o 24 settimane) è utilizzabile solo nell'ambito di programmi di uso compassionevole o *off-label* ed è controindicata nel paziente con cirrosi scompensata per via della presenza del PI (GLE).

## Epatite Cronica o Cirrosi Compensata (CPT-A)

SOF/VEL/VOX ± RBV 12 settimane - pangenotipico	<b>Ottimale</b>	
Questo schema può essere utilizzato in tutti i genotipi virali, ma solo negli adulti (≥18 anni) e in presenza di malattia compensata (F0-F3 e F4 CPT-A). La durata del trattamento è sempre di 12 settimane. L'uso della RBV in associazione è opzionale.		

## Cirrosi Scompensata (CPT-B e CPT-C)

SOF/VEL ± RBV 24 settimane - pangenotipico	<b>Ottimale</b>	
Questo schema può essere utilizzato in tutti i genotipi virali e anche negli adolescenti (età >12 anni). Sarebbe preferibile utilizzare RBV (1.000 mg/die o 1.200 mg/die) in associazione, se tollerata.		

## RITRATTAMENTO DI FALLIMENTI (≥2 DAA)

Genotipo HCV	Regimi Pangenotipici		
	Epatite cronica	Cirrosi compensata (CPT-A)	Cirrosi scompensata (CPT-B o CPT-C)
HCV-1	SOF/VEL/VOX°	SOF/VEL/VOX°	SOF/VEL°° + RBV**
	GLE/PIB + SOF ± RBV°°°	GLE/PIB + SOF ± RBV°°°	
HCV-2	SOF/VEL/VOX°	SOF/VEL/VOX°	SOF/VEL°° + RBV**
	GLE/PIB + SOF ± RBV°°°	GLE/PIB + SOF ± RBV°°°	
HCV-3	SOF/VEL/VOX° ± RBV*	SOF/VEL/VOX° ± RBV*	SOF/VEL°° + RBV**
	GLE/PIB + SOF ± RBV°°°	GLE/PIB + SOF ± RBV°°°	
HCV-4	SOF/VEL/VOX°	SOF/VEL/VOX°	SOF/VEL°° + RBV**
	GLE/PIB + SOF ± RBV°°°	GLE/PIB + SOF ± RBV°°°	



Sede legale: Via Giovanni Nicotera, 24 • 00195 Roma • Italy • Cod. Fisc. 97088670589

Segreteria A.I.S.F.: Viale Maresciallo Pilsudski, 118 • 00197 Roma • Italy

Tel. (+39) 06 86399303 • E-mail info@webaisf.org • Website www.webaisf.org



# ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO AISF

ENTE DEL TERZO SETTORE

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998

Iscritta nella sezione "Altri Enti del Terzo Settore" del Registro Unico Nazionale del Terzo Settore (rep. n. 27520)



HCV-5	SOF/VEL/VOX°	SOF/VEL/VOX°	SOF/VEL°° + RBV**
	GLE/PIB + SOF ± RBV°°°	GLE/PIB + SOF ± RBV°°°	
HCV-6	SOF/VEL/VOX°	SOF/VEL/VOX°	SOF/VEL°° + RBV**
	GLE/PIB + SOF ± RBV°°°	GLE/PIB + SOF ± RBV°°°	

\*1.000-1.200 mg; \*\*preferibilmente 1.000-1.200 mg (almeno 600 mg/die).

°12 settimane; °°24 settimane; °°°uso *off-label* (12, 16 o 24 settimane) ± RBV 600-1.200 mg

HCV: Virus dell'Epatite C; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; GLE: Glecaprevir; PIB: Pibrentasvir; RBV: Ribavirina

## TRATTAMENTO DI CATEGORIE DI PAZIENTI PARTICOLARI

### • Pazienti con infezione HCV riceventi di trapianto di fegato

I pazienti candidati a trapianto di fegato possono essere sottoposti a terapia antivirale prima o dopo il trapianto di fegato. La scelta del miglior timing dipende dal tempo di attesa in lista e dalla valutazione delle possibilità terapeutiche disponibili in relazione a genotipo, storia di trattamento e compenso clinico.

In pazienti scompensati, l'unica opzione di trattamento disponibile pre-trapianto è rappresentata da SOF/VEL + RBV per 12 settimane (o SOF/VEL per 24 settimane). Eventuali recidive post-trattamento possono essere trattate nel post-trapianto, con la combinazione SOF/VEL/VOX ± RBV.

Nel post-trapianto, il trattamento (primo trattamento o ritrattamento) deve essere avviato il prima possibile, a stabilizzazione clinica e farmacologica avvenuta, per il rischio di prevenire l'epatite fibrosante colestatica e la progressione di fibrosi epatica, e nell'ottica di semplificazione della gestione clinica (rimozione di HCV tra i potenziali confondenti di danno epatico).

### • Pazienti con infezione HCV riceventi di trapianto di organo solido (rene, polmone, cuore, pancreas, intestino)

I pazienti con infezione HCV in attesa di trapianto di organo solido (SOT) possono ricevere un organo sia da donatori HCV negativi, che da donatori HCV positivi. In



Sede legale: Via Giovanni Nicotera, 24 • 00195 Roma • Italy • Cod. Fisc. 97088670589

Segreteria A.I.S.F.: Viale Maresciallo Pilsudski, 118 • 00197 Roma • Italy

Tel. (+39) 06 86399303 • E-mail [info@webaisf.org](mailto:info@webaisf.org) • Website [www.webaisf.org](http://www.webaisf.org)



# ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO AISF

ENTE DEL TERZO SETTORE

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998

Iscritta nella sezione "Altri Enti del Terzo Settore" del Registro Unico Nazionale del Terzo Settore (rep. n. 27520)



quest'ultimo caso il graft può provenire da un soggetto con infezione HCV di genotipo discordante rispetto a quello del ricevente.

Il trapianto con organo da donatore HCV negativo non influenza le strategie di trattamento anti-HCV del ricevente, che può essere trattato sia in lista d'attesa che dopo il trapianto di organo solido, a stabilizzazione clinica avvenuta. A differenza di quello che avviene nel setting del trapianto di fegato, con la sola parziale eccezione del trapianto di rene, il graft non viene danneggiato dalla persistente infezione HCV.

Il trattamento pre-trapianto permette la semplificazione della gestione clinica post-SOT, che fa seguito alla guarigione virologica e alla conseguente normalizzazione degli enzimi epatici.

Il trattamento post-trapianto permette l'accorciamento dei tempi di attesa in lista, poiché organi da pazienti HCV positivi vengono preferenzialmente utilizzati per riceventi con infezione HCV, oppure utilizzati nel setting dell'urgenza.

Sia nel pre-SOT che nel post-SOT, i pazienti possono essere trattati con tutti i regimi DAA (SOF/VEL; GLE/PIB ed EBR/GRZ) secondo le schedule standard di trattamento, sulla base del genotipo infettante, della storia di trattamento (HCV-3) e della severità di malattia epatica. Le interazioni farmacologiche con gli immunosoppressori (post-SOT) ed eventuali altre terapie concomitanti possono essere verificate sul sito [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)

- **Pazienti senza infezione HCV riceventi di organo solido (rene, polmone, cuore, pancreas, intestino) da paziente HCV positivo**

L'allocazione di graft HCV positivi a riceventi HCV negativi avviene nel setting dell'urgenza. I riceventi di questo tipo di graft possono essere sottoposti a trattamento antivirale con tutti i regimi DAA (SOF/VEL; GLE/PIB, EBR/GRZ) sulla base del solo genotipo infettante. Le interazioni farmacologiche con gli immunosoppressori ed eventuali altre terapie concomitanti possono essere verificate sul sito [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)

- **Pazienti con carcinoma epatocellulare (HCC)**

Studi e numerose meta-analisi hanno dimostrato che il trattamento di questi pazienti è sicuro ed efficace, smentendo l'elevato rischio di recidiva e di una maggiore aggressività biologica di HCC inizialmente riportato in letteratura. Ad oggi non è confermato neanche l'aumentato rischio di recidiva virologica post-trattamento con DAA, per valutare il quale, tuttavia, mancano studi disegnati *ad hoc*.

Nonostante questo, ancora oggi è opportuno valutare il corretto *timing* di trattamento del paziente con HCC attivo, in Italia peraltro rimborsato solo nell'ambito di un programma trapiantologico (lista OLT; criterio AIFA 5), o con recente HCC. In quest'ultima categoria di pazienti, il trattamento è rimborsato a fronte della dimostrata assenza di recidiva.



Sede legale: Via Giovanni Nicotera, 24 • 00195 Roma • Italy • Cod. Fisc. 97088670589

Segreteria A.I.S.F.: Viale Maresciallo Pilsudski, 118 • 00197 Roma • Italy

Tel. (+39) 06 86399303 • E-mail [info@webaisf.org](mailto:info@webaisf.org) • Website [www.webaisf.org](http://www.webaisf.org)



# ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO AISF

ENTE DEL TERZO SETTORE

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998

Iscritta nella sezione "Altri Enti del Terzo Settore" del Registro Unico Nazionale del Terzo Settore (rep. n. 27520)



PUBLIC AFFAIRS  
AWARDS  
ECCELLENZA 2011  
SOCIETÀ  
ASSOCIAZIONI  
SCIENTIFICHE

I motivi per cui il trattamento dei pazienti con HCC, attuale o pregresso, deve quantomeno essere preso in considerazione, anche nell'ambito di una gestione multidisciplinare, sono molteplici:

- 1) abolizione del rischio di ricorrenza di HCV nel post-trapianto (pazienti con HCC attivo trattati e guariti in lista OLT)
- 2) rallentamento del rischio di scompenso clinico, che fa seguito all'impatto della guarigione virologica sul parenchima non neoplastico (extra-HCC)
- 3) possibilità di offerta di trattamenti anti-HCC curativi (vs. palliativi) in caso di recidiva di HCC (pazienti con pregresso HCC) in considerazione della persistenza di compenso epatico (*vedi punto 2*) o dell'eventuale ricompenso epatico avvenuto a seguito del raggiungimento della SVR

Anche in questo setting, la scelta del trattamento è influenzata dallo stadio di malattia e dal compenso epatico. I pazienti con HCC attivo su cirrosi compensata possono beneficiare di tutti i regimi terapeutici disponibili (SOF/VEL, GLE/PIB, EBR/GRZ, SOF/VEL/VOX), con schedule di trattamento basate sul genotipo infettante ed eventualmente sulla storia di trattamento. I pazienti con HCC attivo su cirrosi scompensata (CPT-B e CPT-C) possono essere trattati con la sola combinazione SOF/VEL + RBV (12 settimane) o SOF/VEL (24 settimane).

I pazienti con HCC trattato in maniera efficace possono essere trattati al di fuori della lista trapianto, con le stesse indicazioni – legate a genotipo e compenso di malattia – dei pazienti trattati in lista trapianto.

- **Bambini e adolescenti (3-17 anni)**

I farmaci anti-HCV utilizzabili in bambini (3-11 anni) e adolescenti (12-17 anni) sono rappresentati da SOF/VEL e GLE/PIB.

I bambini (3-11 anni) possono essere trattati con SOF/VEL a dosaggio ridotto e in base al peso corporeo (150/37,5 <17 Kg; mg 200/50 mg ≥17 Kg) per 12 settimane oppure con GLE/PIB a dosaggio ridotto e in base al peso corporeo (150/60 mg tra 12-19 Kg, 200/80 mg tra 20-29 Kg, 250/100 mg tra 30-44 Kg) per 12 settimane.

- **Donne in gravidanza**

Attualmente nessun DAA è approvato per il trattamento di donne in gravidanza, benchè alcuni studi abbiano suggerito che esso sia sicuro, per la mamma e il nascituro.

- **Pazienti con insufficienza renale severa (CKD 4-5)**

Il trattamento anti-HCV di pazienti con insufficienza renale severa (eGRF <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) dovrebbe essere gestito in (o con) Centri esperti. Differentemente da quanto riportato inizialmente, sia i regimi contenenti inibitori delle proteasi (GLE/PIB, EBR/GRZ) che quelli contenenti SOF (SOF/VEL, SOF/VEL/VOX) possono essere



Sede legale: Via Giovanni Nicotera, 24 • 00195 Roma • Italy • Cod. Fisc. 97088670589

Segreteria A.I.S.F.: Viale Maresciallo Pilsudski, 118 • 00197 Roma • Italy

Tel. (+39) 06 86399303 • E-mail [info@webaisf.org](mailto:info@webaisf.org) • Website [www.webaisf.org](http://www.webaisf.org)



# ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO AISF

ENTE DEL TERZO SETTORE

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998

Iscritta nella sezione "Altri Enti del Terzo Settore" del Registro Unico Nazionale del Terzo Settore (rep. n. 27520)



PUBLIC AFFAIRS  
AWARDS  
ECCELLENZA 2011  
SOCIETÀ  
ASSOCIAZIONI  
SCIENTIFICHE

utilizzati in pazienti con CKD-4 (eGFR 15-29 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) e CKD-5 (eGFR <15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), inclusi quelli in dialisi. I regimi contenenti inibitori delle proteasi sono da preferirsi, a causa del metabolismo epatico (e non renale); tuttavia – se necessario – i regimi contenenti SOF possono essere utilizzati senza che sia necessario alcun aggiustamento di dose.

In caso di utilizzo di SOF/VEL, laddove venga richiesto l'utilizzo di RBV è preferibile utilizzarla alla dose di 600 mg.

- **Pazienti con coinfezioni HBV e HIV**

La presenza di coinfezione HIV o HBV ± HDV rafforza l'indicazione al trattamento anti-HCV.

- Nel caso di **coinfezione HIV**, la scelta del trattamento può essere influenzata dalla valutazione delle DDI, con particolare riferimento alle interazioni tra DAA e antiretrovirali. Tuttavia, la schedula di trattamento del farmaco anti-HCV, una volta scelto, rimane invariata rispetto a quella utilizzata nel paziente monoinfetto.
- Nel caso di **coinfezione HBV**, invece, non esistono DDI di rilievo tra DAA ed eventuali terapie con analoghi (NUC) e/o Interferone (IFN) concomitanti. Ugualmente, non sono riportate DDI significative tra DAA e Bulevirtide (BLV) per il trattamento della coinfezione o della superinfezione da HDV. Anche in tutti questi pazienti la schedula di trattamento rimane invariata rispetto al paziente monoinfetto.

Tuttavia, **soggetti HBsAg positivi** non in trattamento per HBV (fase 1 e fase 3) sono considerati a rischio di riattivazione HBV. Pertanto, in questi pazienti si devono considerare due strategie

1. Profilassi con NUC dall'avvio del trattamento con DAA e fino almeno alla SVR12 con monitoraggio mensile di HBV-DNA a seguito della sospensione
2. Monitoraggio stretto di HBV-DNA (e transaminasi) in corso di terapia con DAA e a seguire, con avvio di terapia *rescue* con NUC in caso di riattivazione virologica (incremento HBV-DNA >1log)

- Nei pazienti **HBsAg negativi/anti-HBc positivi** (fase 5) il rischio di riattivazione di HBV appare estremamente basso, e non sono raccomandati né profilassi con NUC né monitoraggio virologico. Tuttavia, in via precauzionale si può optare per un controllo di HBsAg e/o HBV-DNA a fine terapia e nel follow-up (SVR12 o SVR24). Tale controllo è mandatorio in caso di comparsa di ipertransaminasemia che non trovi spiegazione in altre cause (anche transitorie) di danno epatico durante o dopo il trattamento anti-HCV.

- **Pazienti con infezione HCV recente**



Sede legale: Via Giovanni Nicotera, 24 • 00195 Roma • Italy • Cod. Fisc. 97088670589

Segreteria A.I.S.F.: Viale Maresciallo Pilsudski, 118 • 00197 Roma • Italy

Tel. (+39) 06 86399303 • E-mail [info@webaisf.org](mailto:info@webaisf.org) • Website [www.webaisf.org](http://www.webaisf.org)



# ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO AISF

ENTE DEL TERZO SETTORE

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998

Iscritta nella sezione "Altri Enti del Terzo Settore" del Registro Unico Nazionale del Terzo Settore (rep. n. 27520)



PUBLIC AFFAIRS  
AWARDS

ECCELLENZA 2011

SOCIETÀ  
ASSOCIAZIONI  
SCIENTIFICHE

Il termine "infezione recente" ha sostituito quello di "epatite acuta" in relazione alla difficoltà di datazione certa (6 mesi) delle infezioni C di recente diagnosi. Differentemente da qualche anno fa, il trattamento di questo tipo di infezioni è previsto dalla scheda tecnica di alcuni DAA. La durata del trattamento è standard, sia per SOF/VEL (12 settimane) che per GLE/PIB (8 settimane); alcuni studi hanno riportato tassi di guarigione elevati a fronte di cicli abbreviati di trattamento (SOF/VEL 8 settimane). La guarigione dall'infezione è definita dal raggiungimento di HCV-RNA negatività a 12 settimane dalla fine del trattamento (SVR12) ma viene raccomandato il controllo della viremia 24 settimane dopo il termine (SVR24) a causa del riportato rischio di recidiva tardiva.



Sede legale: Via Giovanni Nicotera, 24 • 00195 Roma • Italy • Cod. Fisc. 97088670589

Segreteria A.I.S.F.: Viale Maresciallo Pilsudski, 118 • 00197 Roma • Italy

Tel. (+39) 06 86399303 • E-mail [info@webaisf.org](mailto:info@webaisf.org) • Website [www.webaisf.org](http://www.webaisf.org)



# ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO AISF

ENTE DEL TERZO SETTORE

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998

Iscritta nella sezione "Altri Enti del Terzo Settore" del Registro Unico Nazionale del Terzo Settore (rep. n. 27520)



PUBLIC AFFAIRS  
AWARDS

ECCELLENZA 2011

SOCIETÀ  
ASSOCIAZIONI  
SCIENTIFICHE

## FOLLOW-UP POST-TRATTAMENTO PER I PAZIENTI CON INFEZIONE DA HCV CHE HANNO OTTENUTO UNA RISPOSTA VIROLOGICA SOSTENUTA ALLA TERAPIA ANTIVIRALE

La negatività del HCV-RNA sierico, dopo almeno 12 settimane dal termine della terapia antivirale con DAA viene definita come risposta virologica sostenuta (SVR), ed equivale alla guarigione dall'infezione. Il raggiungimento della SVR si associa all'arresto della progressione di malattia epatica e, in alcuni casi, a regressione della fibrosi. Nei pazienti cirrotici che guariscono dall'infezione HCV, sono stati dimostrati la riduzione del rischio di sviluppo o progressione dei segni di ipertensione portale (es. varici esofagee, sanguinamento digestivo), la riduzione del rischio di carcinoma epatocellulare (HCC), di scompenso clinico (ascite, insufficienza epatica), di trapianto di fegato e di morte per eventi fegato-correlati. In alcuni pazienti con epatopatia scompensata pre-trattamento, l'ottenimento della SVR può comportare un miglioramento clinico (ricompenso epatico), misurabili sia attraverso il punteggio CPT che il punteggio MELD.

Tuttavia, i pazienti con fibrosi avanzata (F3) o cirrosi (F4) mantengono un rischio residuo di sviluppare HCC, che è funzione della severità di malattia pre-trattamento [es. ipertensione portale, valori di elastometria epatica] e della presenza (o insorgenza ex-novo) di comorbidità metaboliche (es. MASLD, MetALD, ALD).

### Sorveglianza dei pazienti con fibrosi avanzata o cirrosi che ottengono la SVR

I pazienti con fibrosi avanzata o cirrosi che ottengono la SVR devono continuare a essere seguiti presso centri specialistici, eventualmente in collaborazione con i Medici di Medicina Generale (MMG). Il monitoraggio clinico di questi pazienti è giustificato dal rischio residuo di complicanze fegato-correlate: HCC, varici esofagee o gastriche a rischio di sanguinamento e scompenso clinico.

- Nei pazienti con **fibrosi avanzata o cirrosi (F3-F4) pre-trattamento** deve essere impostata la sorveglianza ecografica semestrale per il **rischio residuo di HCC**. L'identificazione di tali pazienti può essere basata su dati istologici o clinici. Valori pre-DAA di LSM  $\geq 10$  kPa suggeriscono la presenza di fibrosi avanzata (F3), tuttavia il dato deve essere inquadrato alla luce delle alterazioni biochimiche (es. *flare* epatitico) e delle comorbidità, non solo epatiche. La sorveglianza, infatti, deve essere proseguita a vita, può essere associata alla misurazione regolare dei valori di AFP, e non deve essere modificata né dal tempo intercorso dalla guarigione virologica né dall'eventuale miglioramento dei test non invasivi di fibrosi (es. LSM);



Sede legale: Via Giovanni Nicotera, 24 • 00195 Roma • Italy • Cod. Fisc. 97088670589

Segreteria A.I.S.F.: Viale Maresciallo Pilsudski, 118 • 00197 Roma • Italy

Tel. (+39) 06 86399303 • E-mail [info@webaisf.org](mailto:info@webaisf.org) • Website [www.webaisf.org](http://www.webaisf.org)





# ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO AISF

ENTE DEL TERZO SETTORE

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998

Iscritta nella sezione "Altri Enti del Terzo Settore" del Registro Unico Nazionale del Terzo Settore (rep. n. 27520)



PUBLIC AFFAIRS  
AWARDS  
ECCELLENZA 2011  
SOCIETÀ  
ASSOCIAZIONI  
SCIENTIFICHE

FIB-4). Tale indicazione non deve essere modificata neppure in caso di evidente regressione istologica della fibrosi/cirrosi. Tuttavia, essa può essere rivalutata nel caso di soggetti potenzialmente non candidabili a trattamento di HCC, anche qualora diagnosticato nell'ambito di un programma di sorveglianza. In questi casi può essere eventualmente valutata la sospensione del follow-up epatologico presso il centro epatologico con riaffido al MMG.

- In tutti i pazienti con **valori di LSM >20 kPa e/o un valore di piastrine <150.000 /mm<sup>3</sup> post-SVR** è raccomandata l'esecuzione di una esofago-gastrosopia (EGDS) per valutare l'eventuale presenza di varici esofagee. Tale indicazione deve essere valutata anche nei soggetti non cirrotici al momento del trattamento, tenendo in considerazione il rischio di progressione della fibrosi nonostante il raggiungimento della SVR (es. comorbidità epatiche) e/o di sottostima della fibrosi pre-terapia. In soggetti già sottoposti a profilassi (primaria o secondaria) del sanguinamento digestivo con beta-bloccante non selettivo (propranololo o, preferibilmente, carvedilolo) la ripetizione della EGDS non è necessaria.
- In tutti i pazienti con diagnosi pre-trattamento di cirrosi nei quali **post-SVR** si osservino **valori di LSM <20 kPa e/o un valore di piastrine >150.000 /mm<sup>3</sup>**, la ripetizione della EGDS per la ricerca di varici a rischio di sanguinamento non è raccomandata.
- Benché lo sviluppo di scompenso clinico della malattia epatica dopo l'ottenimento della SVR sia un evento raro, è ragionevole associare allo screening per HCC anche il monitoraggio della funzione di sintesi epatica, mediante l'esecuzione degli esami di laboratorio e la valutazione di parametri che permettano il calcolo dei punteggi CPT e MELD. La regolare esecuzione di ecografia addominale nell'ambito del programma di sorveglianza, peraltro, permette l'identificazione precoce di eventuale trombosi a carico dei vasi splancnici, e in particolare della vena porta, che possono precipitare eventi di scompenso ascitico.

## Sorveglianza dei pazienti con fibrosi assente, lieve o moderata che ottengono la SVR

- Nei pazienti con fibrosi epatica assente o lieve-moderata (F0-F2 o LSM <10 kPa) prima del trattamento, la gestione del follow-up post-SVR è influenzato dalla presenza di cofattori di danno epatico, tra cui quelli metabolici (MASLD, MetALD e ALD) rivestono un indubbio ruolo di rilievo.



Sede legale: Via Giovanni Nicotera, 24 • 00195 Roma • Italy • Cod. Fisc. 97088670589

Segreteria A.I.S.F.: Viale Maresciallo Pilsudski, 118 • 00197 Roma • Italy

Tel. (+39) 06 86399303 • E-mail [info@webaisf.org](mailto:info@webaisf.org) • Website [www.webaisf.org](http://www.webaisf.org)



# ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO AISF

ENTE DEL TERZO SETTORE

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998

Iscritta nella sezione "Altri Enti del Terzo Settore" del Registro Unico Nazionale del Terzo Settore (rep. n. 27520)



PUBLIC AFFAIRS  
AWARDS  
ECCELLENZA 2011  
SOCIETÀ  
ASSOCIAZIONI  
SCIENTIFICHE

- In assenza di cofattori di danno epatico e/o di comorbidità metaboliche, il basso rischio residuo di HCC non giustifica la sorveglianza ecografica. Questi pazienti possono essere riaffidati al MMG con l'indicazione al monitoraggio dell'insorgenza di cofattori di danno epatico che potrebbero necessitare di una modifica della gestione clinica post-guarigione virologica e della nuova presa in carico da parte dello specialista epatologo.
- In presenza di comorbidità di danno epatico (es. sindrome metabolica, obesità, steatosi epatica, uso di alcol, sovraccarico di ferro, autoimmunità, co-infezioni virali) i pazienti rimangono a rischio di progressione di malattia nonostante il raggiungimento della SVR. In questi casi, il monitoraggio non invasivo dell'eventuale progressione della fibrosi epatica può essere proposto annualmente mediante l'esecuzione di esami biochimici riguardanti la funzionalità epatica, dell'elastografia transiente (Fibroscan®) e dell'ecografia dell'addome annuale. Tali pazienti devono essere gestiti in ambito epatologico, possibilmente con approccio multidisciplinare, con l'obiettivo principale del controllo o della riduzione dei (co)fattori di danno epatico.
- I pazienti con manifestazioni extraepatiche da HCV (sindrome crioglobulinemica) non necessitano di follow-up in ambito specialistico epatologico, a meno che non abbiano un'indicazione dettata dallo stadio di fibrosi e dalle comorbidità epatiche. In caso di persistenza di crioglobulinemia post-SVR, si ritiene opportuna la valutazione e l'eventuale presa in carico da parte dello specialista immunologo o reumatologo a seconda dell'orientamento clinico.

## Strategie da adottare in caso di incremento dei valori di transaminasi dopo l'ottenimento della SVR

- In tutti i pazienti che presentano un incremento dei valori di transaminasi dopo aver ottenuto la SVR è consigliabile effettuare un test per la determinazione di HCV-RNA, al fine di documentare una possibile reinfezione. In caso di negatività di HCV-RNA la reinfezione è esclusa e pertanto devono essere cercate altre cause di alterazione enzimatica.
- In caso di reinfezione, è indicato un ritrattamento con DAA unitamente al *counseling*, al fine di ridurre sia il rischio di contagio ad altre persone nell'immediato che quello di ulteriori reinfezioni nel tempo.



Sede legale: Via Giovanni Nicotera, 24 • 00195 Roma • Italy • Cod. Fisc. 97088670589

Segreteria A.I.S.F.: Viale Maresciallo Pilsudski, 118 • 00197 Roma • Italy

Tel. (+39) 06 86399303 • E-mail [info@webaisf.org](mailto:info@webaisf.org) • Website [www.webaisf.org](http://www.webaisf.org)



# ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO AISF

ENTE DEL TERZO SETTORE

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998

Iscritta nella sezione "Altri Enti del Terzo Settore" del Registro Unico Nazionale del Terzo Settore (rep. n. 27520)



PUBLIC AFFAIRS  
AWARDS  
ECCELLENZA 2011  
SOCIETÀ  
ASSOCIAZIONI  
SCIENTIFICHE

- Nei pazienti che ottengono la SVR ma presentano fattori di rischio noti per una reinfezione da HCV (es. tossicodipendenti attivi, MSM o soggetti con esposizione di altro tipo) è consigliabile eseguire una volta l'anno il controllo del HCV-RNA sierico al fine di escludere una reinfezione, indipendentemente dalla severità del danno epatico.

## Bibliografia essenziale

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

Reiberger T, Lens S, Cabibbo G, et al. EASL position paper on clinical follow-up after HCV cure. J

Hepatol 2024;81:326-344



Sede legale: Via Giovanni Nicotera, 24 • 00195 Roma • Italy • Cod. Fisc. 97088670589

Segreteria A.I.S.F.: Viale Maresciallo Pilsudski, 118 • 00197 Roma • Italy

Tel. (+39) 06 86399303 • E-mail [info@webaisf.org](mailto:info@webaisf.org) • Website [www.webaisf.org](http://www.webaisf.org)



# ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO AISF

ENTE DEL TERZO SETTORE

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998

Iscritta nella sezione "Altri Enti del Terzo Settore" del Registro Unico Nazionale del Terzo Settore (rep. n. 27520)



PUBLIC AFFAIRS  
AWARDS

ECCELLENZA 2011

SOCIETÀ  
ASSOCIAZIONI  
SCIENTIFICHE

## Dichiarazione di conflitto di interessi

Estensore/Revisore	Aziende Farmaceutiche/Diagnostiche	Relazione
Vincenza Calvaruso	Advanz, Alfasigma, Gilead Sciences, GSK, Ipsen, Mirum, Roche	Advisory board, speaker bureau
Roberta D'Ambrosio	AbbVie, Gilead Sciences, Madrigal, Takeda	Advisory board, speaker bureau
Giacomo Germani	Chiesi, Alfasigma	Speaker bureau
Stefano Gitto	Gilead Sciences	Advisory board, speaker bureau
Vincenzo La Mura	Gore, Alfasigma, Biomarin, CSL Behring, Pfizer, Sanofi, Takeda	Advisory board, speaker bureau
Giuseppe Marrone	IPSEN, MSD-EISAI	Advisory board, speaker bureau



Sede legale: Via Giovanni Nicotera, 24 • 00195 Roma • Italy • Cod. Fisc. 97088670589

Segreteria A.I.S.F.: Viale Maresciallo Pilsudski, 118 • 00197 Roma • Italy

Tel. (+39) 06 86399303 • E-mail [info@webaisf.org](mailto:info@webaisf.org) • Website [www.webaisf.org](http://www.webaisf.org)