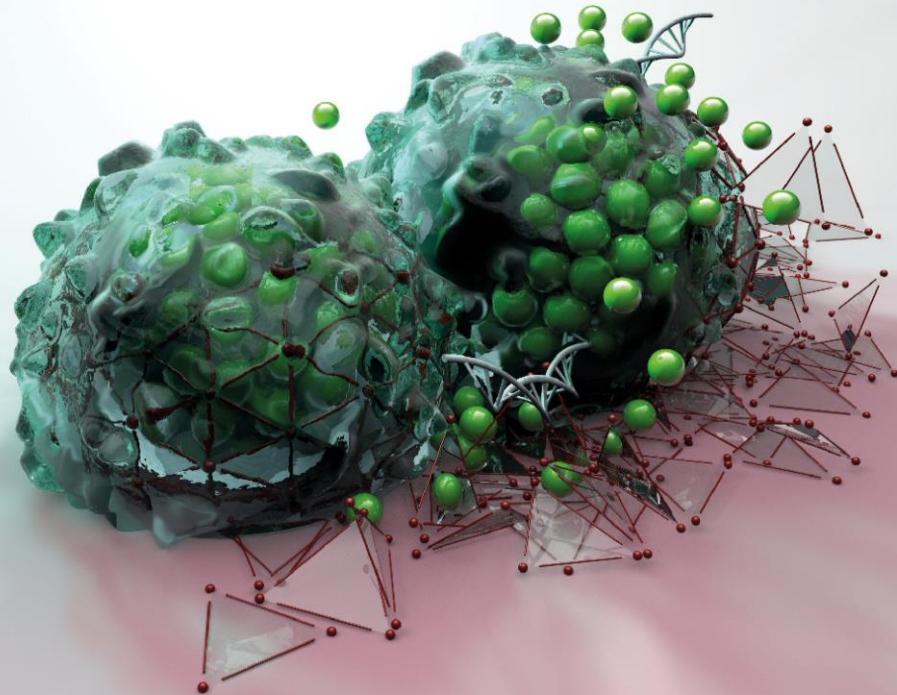


# LINEE GUIDA EUROPEE (EASL) PER IL TRATTAMENTO DELL'EPATITE C

APRIL 2014

## EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014



# EASL

European Association  
for the Study of the Liver

Coordinator: Jean-Michel Pawlotsky  
Panel members: Alessio Aghemo (EASL Governing Board)  
Geoffrey Dusheiko  
Xavier Forns  
Massimo Puoti  
Christophe Sarrazin

## SOMMARIO

---

<i>INTRODUZIONE</i>	1
1 Diagnosi dell'Epatite C Acuta e Cronica	1
2 Obiettivi e Punti di Arrivo della Terapia HCV	2
3 Accertamento Pre-Terapia	2
4 Controindicazioni alla Terapia	3
5 Medicinali disponibili (approvati da EMA entro fine 2014)	3
6 Trattamento dell'epatite C cronica	5
6.1 Trattamento dell'infezione HCV Genotipo 1	5
6.1.1 Genotipo 1, Opzione 1	6
6.1.2 Genotipo 1, Opzione 2	6
6.1.3 Genotipo 1, Opzione 3	7
6.1.4 Genotipo 1, Opzione 4	7
6.1.5 Genotipo 1, Opzione 5	8
6.1.6 Genotipo 1, Opzione 6	8
6.2 Trattamento dell'infezione HCV Genotipo 2	8
6.2.1 Genotipo 2, Opzione 1	9
6.2.2 Genotipo 2, Opzione 2	9
6.3 Trattamento dell'infezione HCV Genotipo 3	9
6.3.1 Genotipo 3, Opzione 1	9
6.3.2 Genotipo 3, Opzione 2	10
6.3.3 Genotipo 3, Opzione 3	10
6.4 Trattamento dell'infezione HCV Genotipo 4	10
6.4.1 Genotipo 4, Opzione 1	11
6.4.2 Genotipo 4, Opzione 2	11
6.4.3 Genotipo 4, Opzione 3	11
6.4.4 Genotipo 4, Opzione 4	12
6.4.5 Genotipo 4, Opzione 5	12
6.4.6 Genotipo 4, Opzione 6	12
6.5 Trattamento dell'infezione HCV Genotipo 5 o 6	13
6.5.1 Genotipo 5 o 6, Opzione 1	13

6.5.2	Genotipo 5 o 6, Opzione 2	13
7	Monitoraggio del Trattamento	14
7.1	monitoraggio dell'efficacia del trattamento	14
7.2	regole di cessazione (futilità) del trattamento	14
7.3	triplice terapia guidata dalla risposta virologica	15
7.4	monitoraggio della sicurezza del trattamento	15
8	Misure per migliorare l'aderenza al trattamento	16
9	Follow-up post terapia dei pazienti che ottengono SVR	17
10	Ri-trattamento pazienti senza risposta virologica sostenuta (non-SVR)	18
11	Trattamento di persone con malattia epatica grave	19
11.1	Cirrosi compensata	19
11.2	Pazienti con indicazione per trapianto del fegato	19
11.3	ricorrenza dell'infezione post trapianto del fegato	21
12	Trattamento per gruppi di popolazione speciali	22
12.1	Co-infezione da HBV	22
12.2	Trattamento di pazienti con malattie concomitanti	22
13	Follow-up per pazienti non trattati e pazienti con fallimento terapeutico	26
14	Trattamento dell'epatite C acuta	26

## INTRODUZIONE

---

L'infezione da virus dell'epatite C (HCV) è una delle principali cause di malattia cronica al fegato in tutto il mondo. L'impatto a lungo termine dell'infezione HCV è molto variabile, spazia da dei minimi cambiamenti istologici a fibrosi estesa e cirrosi con o senza carcinoma epatocellulare (HCC). Nel mondo, il numero di persone infette della forma cronica è stimato intorno ai 160 milioni, ma la maggior parte sono inconsapevoli di esserlo. L'implementazione di criteri di screening estesi per l'HCV, quali la coorte di nascita, è ambito di ampi dibattiti tra le varie parti in causa. L'assistenza clinica ai pazienti con malattie del fegato legate all'HCV ha fatto considerevoli passi avanti durante le ultime due decadi, grazie ad una migliore comprensione della fisiopatologia della malattia, e grazie agli sviluppi di procedure diagnostiche e migliori nelle terapie e nella prevenzione.

Queste Linee Guida EASL per la cura dell'epatite C sono volte ad assistere medici e personale sanitario, come pure pazienti e altri individui interessati, nel processo decisionale clinico, descrivendo la gestione ottimale del paziente con infezioni HCV acute e croniche. Queste linee guida si applicano alle terapie che saranno approvate entro meno di 6 mesi dal momento della pubblicazione.

## 1 DIAGNOSI DELL'EPATITE C ACUTA E CRONICA

---

### Raccomandazioni

---

- Gli anticorpi Anti-HCV sono il test diagnostico di prima linea per l'infezione HCV (**Raccomandazione A1**)
- In caso di sospetta epatite C acuta o nei pazienti immunosoppressi, il test HCV RNA dovrebbe essere parte della valutazione iniziale (**Raccomandazione A1**)
- Se si riscontrano anticorpi anti-HCV, l'HCV RNA dovrebbe essere determinato attraverso un metodo molecolare sensibile (**Raccomandazione A1**)
- Individui che sono positivi all'anti-HCV e negativi all'HCV RNA dovrebbero essere ritestati per HCV RNA 3 mesi più tardi per confermare l'effettiva convalescenza (**Raccomandazione A1**)

## 2 OBIETTIVI E PUNTI DI ARRIVO DELLA TERAPIA HCV

---

### Raccomandazioni

---

- L'obiettivo della terapia è eradicare l'infezione HCV per prevenire la cirrosi epatica, lo scompenso della cirrosi, l'HCC, e la morte. Il punto di arrivo della terapia è un HCV RNA non rilevabile attraverso un'analisi sensibile (<15 IU/ml) a 12 e a 24 settimane dopo la fine del trattamento (i.e. una SVR) **(Raccomandazione A1)**
- Nei pazienti cirrotici, la distruzione completa dell'HCV riduce il tasso di scompenso e ridurrà, anche se non eliminerà totalmente, il rischio di HCC. In questi pazienti la vigilanza per HCC dovrebbe essere portata avanti **(Raccomandazione A1)**

## 3 ACCERTAMENTO PRE-TERAPIA

---

### Raccomandazioni

---

- Dovrebbe essere stabilita la relazione causale tra l'infezione HCV e la malattia epatica **(Raccomandazione A1)**
- Devono essere valutati i contributi delle condizioni co-morbide alla progressione della malattia epatica e implementare le misure correttive più appropriate **(Raccomandazione A1)**
- La gravità della malattia epatica deve essere valutata prima di iniziare la terapia. Identificare i pazienti cirrotici è particolarmente importante, visto che la loro prognosi è alterata e il regime di trattamento può essere adattato. **(Raccomandazione A1)**
- Lo stadio di fibrosi può essere valutato inizialmente attraverso metodi non invasivi, riservando la biopsia epatica per i casi dove ci sia incertezza o potenziali eziologie ulteriori **(Raccomandazione A1)**
- Il rilevamento e quantificazione dell'HCV RNA dovrebbe essere effettuato con un test diagnostico sensibile (limite minimo di rilevamento di <15 IU/ml) **(Raccomandazione A1)**
- Il genotipo HCV e per il genotipo 1 il sottotipo (1a o 1b) deve essere valutato prima di iniziare il trattamento e sarà determinante per la scelta di terapia **(Raccomandazione A1)**
- Il genotipo IL28B non ha alcun ruolo nelle indicazioni per il trattamento dell'epatite C con i nuovi DAA **(Raccomandazione A1)**

## 4 CONTROINDICAZIONI ALLA TERAPIA

---

### Raccomandazioni

---

- Tutti i pazienti mai trattati in precedenza e quelli con esperienza di trattamento che hanno una malattia compensata dovuta all'HCV dovrebbero essere considerati per la terapia. (**Raccomandazione A1**)
- Il trattamento dovrebbe essere prioritario per pazienti con fibrosi significative (valore METAVIR da F3 a F4) (**Raccomandazione A1**)
- Il trattamento è giustificato per pazienti con fibrosi moderata (valore METAVIR F2) (**Raccomandazione A2**)
- Per i pazienti senza o con lieve malattia epatica (valore METAVIR F0-F1), l'indicazione di terapia e la tempistica possono essere formulati individualmente. (**Raccomandazione B1**)
- I pazienti con cirrosi scompensata che sono in lista per un trapianto dovrebbero essere considerati per una terapia senza IFN, e idealmente anche senza Ribavirina. (**Raccomandazione A1**)

## 5 MEDICINALI DISPONIBILI (APPROVATI DA EMA ENTRO FINE 2014)

---

**IFN- $\alpha$ 2a Pegilato** dovrebbe essere usato nella dose di 180  $\mu$ g/settimana, mentre il **IFN- $\alpha$ 2b Pegilato** dovrebbe essere usato a un dosaggio basato sul peso di 1.5  $\mu$ g/kg/settimana. Il dosaggio di **Ribavirina** deve essere 1000 oppure 1200 mg/giorno, basato sul peso corporeo (<75 Kg oppure  $\geq$  75 kg, rispettivamente).

**Sofosbuvir** deve essere somministrato al dosaggio di 400 mg (1 compressa) una volta al giorno. Attualmente, nessuna raccomandazione di dosaggio può essere fornita per pazienti con disfunzione renale grave (velocità di filtrazione glomerulare stimata <30 ml/min./1.73m<sup>2</sup>) o per pazienti con malattia renale allo stadio finale a causa di esposizioni maggiori (fino a 20 volte) del metabolita predominante sofosbuvir.

Il sofosbuvir è ben tollerato per la durata di somministrazione di 12 o 24 settimane. Gli eventi avversi più comuni ( $\geq$ 20%) osservati in combinazione con la ribavirina sono stati stanchezza e mal di testa. Gli eventi avversi più comuni ( $\geq$ 20%) osservati in combinazione con IFN-  $\alpha$  pegilato e ribavirina sono stati stanchezza, mal di testa, nausea, insonnia e anemia.

Medicinali che sono potenti induttori di P-gp diminuiscono fortemente la concentrazione di sofosbuvir nel sangue e possono portare ad un effetto terapeutico ridotto. Quindi il sofosbuvir non dovrebbe essere somministrato insieme ad altri noti induttori di P-gp, quali la rifampicina, carbamazepina, fenitoina o l'erba di San Giovanni. Non è stata riportata nessun'altra

interazione significativa tra medicinali, in particolare con tutti gli agenti antiretrovirali testati inclusi emtricitabina, tenofovir, rilpivirina, efavirenz, darunavir/ritonavir e raltegravir, e non ci sono potenziali interazioni con i rimanenti antiretrovirali. L'AUC del sofosbuvir non cambia in modo significativo nei pazienti con lieve disfunzione epatica, ma aumenta di 2.3 volte in quelli con insufficienza epatica moderata.

**Simeprevir** dovrebbe essere somministrato con dosaggio di 150 mg (una capsula) una volta al giorno. Non si raccomanda il dosaggio per pazienti con cirrosi di classe B o C del Child-Pugh, a causa di esposizioni maggiore al simeprevir (particolarmente per pazienti con classe C) che potrebbe associarsi ad un aumento della frequenza di eventi avversi.

Simeprevir è ben tollerato. Reazioni avverse con almeno il 3% di frequenza maggiore nei pazienti che prendono simeprevir in combinazione con IFN-  $\alpha$  pegilato e ribavirina sono state eruzioni cutanee (rash, inclusa fotosensibilità), prurito e nausea. Siccome il simeprevir è un inibitore dei trasportatori OATP1B1 e MRP2, è stata osservata in circa il 10% dei casi una lieve e passeggera iperbilirubinemia non accompagnata da alterazioni degli altri parametri epatici.

La somministrazione di simeprevir combinata con sostanze che sono induttori o inibitori del citocromo P450 3A (CYP3A) forti o moderati non è raccomandata in quanto potrebbe indurre rispettivamente a esposizioni particolarmente più basse o più elevate di simeprevir. Una serie di componenti sono controindicati ai pazienti che prendono simeprevir, inclusi anticonvulsivanti (carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoina), antibiotici (eritromicina, claritromicina, telitromicina, rifampicina, rifabutina, rifapentina), antifungini sistemici (itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, fluconazolo, voriconazolo), desametasone somministrato per via sistemica, cisapride, prodotti di erboristeria (estratto di cardo mariano, erba di San Giovanni) e numerosi antiretrovirali, inclusi i regimi basati su cobicistat, efavirenz, delavirdina, etravirina, nevirapina, ritonavir, e qualsiasi inibitore della proteasi HIV incrementato o meno dal ritonavir. Raltegravir, maraviroc, rilpivirina, tenofovir, emtricitabina, lamivudina e abacavir non hanno interazioni con simeprevir e possono quindi essere usati con sicurezza dai pazienti che stanno prendendo queste medicine. Un aggiustamento del dosaggio è necessario con alcuni antiaritmici, warfarin, bloccanti del canale del calcio, inibitori della reduttasi HMG Co-A e sedativi/ansiolitici. Nessun aggiustamento del dosaggio è necessario quando usato in combinazione con immunosoppressori basati su s86iJg, come la ciclosporina e il tacrolimus.

**Daclatasvir** dovrebbe essere somministrato al dosaggio di 60 mg (una compressa) una volta al giorno. E' generalmente ben tollerato. Non sono necessari adeguamenti del dosaggio nei pazienti di classe Child B o C. Gli effetti collaterali del daclatasvir riportati più frequentemente sono stati stanchezza, mal di testa e nausea.

Sono state rilasciate poche informazioni circa le interazioni con medicinali. Il daclatasvir è un substrato del CYP3A4 e un substrato ed inibitore del P-gp. Il dosaggio dovrebbe essere adeguato a 30 mg al giorno nei pazienti con HIV che prendono atazanavir/ritonavir e a 90 mg al giorno per quelli che prendono efavirenz. Nessun adeguamento di dosaggio è necessario con il tenofovir. Non sono ancora disponibili informazioni circa altri antiretrovirali. Nessun adeguamento di dosaggio è necessario con la ciclosporina o il tacrolimus. L'AUC totale del

daclatasvir diminuisce del 40% e 43% rispettivamente nei pazienti con malattia epatica lieve o moderata. Tuttavia la frazione sciolta farmacologicamente attiva è invariata, quindi non è necessario adeguare il dosaggio nei pazienti con insufficienza epatica.

## 6 TRATTAMENTO DELL'EPATITE C CRONICA

---

### Raccomandazioni

---

- Le indicazioni per il trattamento dell'HCV nelle persone co-infette HCV/HIV sono identiche a quelle per pazienti con mono-infezione HCV (**Raccomandazione A1**)
- Gli stessi regimi terapeutici possono essere usati in pazienti co-infetti con HIV come nei pazienti senza infezione HIV, in quanto i risultati virologici della terapia sono identici (**Raccomandazione A1**)
- L'uso di regimi basati sul cobicistat, di efavirenz, delavirdina, etravirina, nevirapina, ritonavir e di qualsiasi inibitore della proteasi HIV, rinforzato o meno da ritonavir, non è raccomandato nei pazienti infetti con HIV che prendono simeprevir (**Raccomandazione A1**)
- La dose giornaliera di daclatasvir dovrebbe essere adeguata a 30 mg al giorno per pazienti infetti da HIV che prendono atazanavir/ritonavir e a 90 mg al giorno per quelli che prendono efavirenz (**Raccomandazione B2**)
- Nessuna interazione intra-medicinali è stata riportata tra sofosbuvir e medicine antiretrovirali. (**Raccomandazione A2**)

### 6.1 TRATTAMENTO DELL'INFEZIONE HCV GENOTIPO 1

Sono disponibili 6 opzioni di trattamento per i pazienti infetti da HCV Genotipo 1, incluse quelle con IFN/ribavirina e quelle senza interferone.

A prescindere dai rispettivi costi di queste opzioni, la combinazione triplice di IFN- $\alpha$  pegilato, ribavirina e sofosbuvir (opzione 1) risulta come la più efficace e la più facile da usare delle opzioni contenenti IFN, senza il rischio di selezionare virus resistenti in caso di fallimento terapeutico. La combinazione di sofosbuvir e simeprevir con o senza ribavirina (opzione 5), e la combinazione di sofosbuvir e daclatasvir con o senza rivabirina (opzione 6) risultano essere le più attraenti combinazioni senza IFN, alla data di aprile 2014. La combinazione di sofosbuvir e ribavirina (opzione 4) è subottimale nei pazienti infetti da HCV genotipo 1 e dovrebbe essere riservata ai casi per i quali non ci sono altre opzioni disponibili. In situazioni in cui nessuna di queste opzioni siano disponibili, rimane la combinazione triplice di IFN- $\alpha$  pegilato, ribavirina e telaprevir oppure boceprevir.



### 6.1.1 Genotipo 1, Opzione 1

#### Raccomandazioni

---

- I pazienti infetti da HCV genotipo 1 possono essere trattati con una combinazione di IFN- $\alpha$  pegilato settimanale, ribavirina giornaliera basata sul peso (1000 o 1200 mg per pazienti < 75kg o  $\geq$ 75 kg, rispettivamente) e sofosbuvir giornaliero (400 mg.) per 12 settimane (**Raccomandazione A1**)

### 6.1.2 Genotipo 1, Opzione 2

#### Raccomandazioni

---

- I pazienti infetti da HCV genotipo 1 possono essere trattati con una combinazione di IFN- $\alpha$  pegilato settimanale, ribavirina giornaliera basata sul peso (1000 o 1200 mg per pazienti < 75kg o  $\geq$ 75 kg, rispettivamente) e simeprevir giornaliero (150 mg.) (**Raccomandazione A1**)
- Questa combinazione non è raccomandata nei pazienti infetti con sottotipo 1a che hanno una sostituzione Q80K rilevabile nella sequenza di base della proteasi NS3, come valutato dal sequenziamento per popolazione (analisi della sequenza diretta) (**Raccomandazione A2**)
- Simeprevir dovrebbe essere somministrato per 12 settimane in combinazione con IFN- $\alpha$  pegilato e ribavirina. IFN- $\alpha$  pegilato e ribavirina dovrebbero poi essere somministrati da soli per 12 settimane aggiuntive (durata totale trattamento 24 settimane) ai pazienti mai trattati in precedenza e ai pazienti con precedenti ricadute, inclusi i cirrotici, e per 36 settimane aggiuntive (durata totale trattamento 48 settimane) nei pazienti che hanno avuto in precedenza risposte parziali o nulle, inclusi i cirrotici (**Raccomandazione B1**)
- Il livello HCV RNA dovrebbe essere monitorato durante il trattamento. Il trattamento deve essere sospeso se il livello HCV RNA è  $\geq$ 25 IU/ml alla settimana 4, 12 o 24 di trattamento. (**Raccomandazione A2**)

### 6.1.3 Genotipo 1, Opzione 3

#### Raccomandazioni

---

- I pazienti infetti da HCV genotipo 1, sottotipo 1b possono essere trattati con una combinazione di IFN- $\alpha$  pegilato settimanale, ribavirina giornaliera basata sul peso (1000 o 1200 mg per pazienti < 75kg o  $\geq$ 75 kg, rispettivamente) e daclatasvir giornaliero (60 mg.) per 24 settimane (**Raccomandazione B1**)
- Questa combinazione non dovrebbe essere proposta ai pazienti infetti da HCV genotipo 1, sottotipo 1a, visti i dati preliminari disponibili, in attesa dei risultati dagli studi in corso su vasta scala. (**Raccomandazione B1**)
- Il daclatasvir dovrebbe essere somministrato per 12 settimane in combinazione con IFN- $\alpha$  pegilato e ribavirina. Dovrebbe essere continuato in combinazione con IFN- $\alpha$  pegilato e ribavirina per 12 settimane aggiuntive (totale durata 24 settimane) nei pazienti che non raggiungono un livello HCV RNA <25 IU/ml alla settimana 4 e livello non rilevabile alla settimana 10. Il IFN- $\alpha$  pegilato e la ribavirina dovrebbero essere continuati da soli tra le 12 e 24 settimane (totale durata 24 settimane) nei pazienti che raggiungono un livello HCV RNA <25 IU/ml alla settimana 4 e livello non rilevabile alla settimana 10 (**Raccomandazione B2**)

### 6.1.4 Genotipo 1, Opzione 4

#### Raccomandazioni

---

- I pazienti infetti da HCV genotipo 1 che sono intolleranti o non idonei all'interferone, possono essere trattati con ribavirina giornaliera basata sul peso (1000 o 1200 mg per pazienti < 75kg o  $\geq$ 75 kg, rispettivamente) e sofosbuvir giornaliero (400 mg) per 24 settimane (**Raccomandazione B2**)
- Questa combinazione dovrebbe essere proposta a questi pazienti esclusivamente quando non ci sono altre opzioni senza IFN disponibili (**Raccomandazione B2**)

### 6.1.5 Genotipo 1, Opzione 5

#### Raccomandazioni

---

- I pazienti infetti da HCV genotipo 1 possono essere trattati con una combinazione senza IFN di sofosbuvir giornaliero (400 mg) e simeprevir giornaliero (150 mg) per 12 settimane (**Raccomandazione B1**)
- Risultati preliminari non indicano un vantaggio maggiore nell'aggiunta di ribavirina a questo regime. Tuttavia l'aggiunta di ribavirina giornaliera basata sul peso (1000 o 1200 mg per pazienti < 75kg o ≥75 kg, rispettivamente) dovrebbe essere considerata per pazienti con indizi di scarsa risposta alla terapia anti-HCV, specialmente pazienti che non hanno avuto alcuna risposta a trattamenti precedenti o pazienti con cirrosi. (**Raccomandazione B1**)

### 6.1.6 Genotipo 1, Opzione 6

#### Raccomandazioni

---

- I pazienti infetti da HCV genotipo 1 possono essere trattati con una combinazione senza IFN di sofosbuvir giornaliero (400 mg) e daclatasvir giornaliero (60 mg) per 12 settimane nei pazienti mai trattati o per 24 settimane nei pazienti con esperienza di trattamento, inclusi quelli che hanno fallito con la combinazione triplice di IFN- $\alpha$  pegilato, ribavirina e telaprevir o boceprevir (in attesa di dati sulla terapia di 12 settimane per pazienti con esperienza di trattamento) (**Raccomandazione B1**)
- Risultati preliminari non indicano un vantaggio maggiore nell'aggiunta di ribavirina a questo regime. Tuttavia l'aggiunta di ribavirina giornaliera basata sul peso (1000 o 1200 mg per pazienti < 75kg o ≥75 kg, rispettivamente) dovrebbe essere considerata per pazienti con indizi di scarsa risposta alla terapia anti-HCV, specialmente pazienti che non hanno avuto alcuna risposta a trattamenti precedenti o pazienti con cirrosi. (**Raccomandazione B1**)

## 6.2 TRATTAMENTO DELL'INFEZIONE HCV GENOTIPO 2

L'opzione di trattamento migliore per pazienti infetti da HCV genotipo 2 è la combinazione di sofosbuvir e ribavirina. Nei casi in cui questa opzione non fosse disponibile, la combinazione di IFN- $\alpha$  pegilato e ribavirina rimane accettabile.

### 6.2.1 Genotipo 2, Opzione 1

#### Raccomandazioni

---

- I pazienti infetti da HCV genotipo 2 devono essere trattati con ribavirina giornaliera basata sul peso (1000 o 1200 mg per pazienti < 75kg o ≥75 kg, rispettivamente) e sofosbuvir giornaliero (400 mg) per 12 settimane (**Raccomandazione A1**)
- La terapia dovrebbe essere estesa a 16 o a 20 settimane nei pazienti con cirrosi, specialmente se trattati in precedenza. (**Raccomandazione B1**)

### 6.2.2 Genotipo 2, Opzione 2

#### Raccomandazioni

---

- In alternativa, i pazienti cirrotici e/o trattati in precedenza, potrebbero essere trattati con IFN-α pegilato settimanale, ribavirina giornaliera basata sul peso (1000 o 1200 mg per pazienti < 75kg o ≥75 kg, rispettivamente) e sofosbuvir giornaliero (400 mg) per 12 settimane (**Raccomandazione B1**)

## 6.3 TRATTAMENTO DELL'INFEZIONE HCV GENOTIPO 3

Tre opzioni terapeutiche sono disponibili per pazienti infetti da HCV genotipo 3. Sulla base dei dati per gli altri genotipi e risultati preliminari per un piccolo gruppo di pazienti infetti da genotipo 3, la combinazione triplice di IFN-α pegilato, ribavirina e sofosbuvir (opzione 1) risulta la più efficace con una durata più breve rispetto alla combinazione di sofosbuvir e ribavirina (opzione 2) che è subottimale nei pazienti con cirrosi e che hanno fallito in precedenza con IFN e ribavirina. Nonostante pochi dati siano disponibili, la combinazione di sofosbuvir e daclatasvir, con o senza ribavirina, è un'opzione senza IFN interessante per pazienti infetti da HCV genotipo 3. Nei casi in cui nessuna di queste opzioni fosse disponibile, la combinazione di IFN-α pegilato e ribavirina rimane accettabile.

### 6.3.1 Genotipo 3, Opzione 1

#### Raccomandazioni

---

- I pazienti infetti da HCV genotipo 3 possono essere trattati con una combinazione di IFN-α pegilato settimanale, ribavirina giornaliera basata sul peso (1000 o 1200 mg per pazienti < 75kg o ≥75 kg, rispettivamente) e sofosbuvir giornaliero (400 mg) per 12 settimane (**Raccomandazione A2**)

### 6.3.2 Genotipo 3, Opzione 2

#### Raccomandazioni

---

- I pazienti infetti da HCV genotipo 3 possono essere trattati con ribavirina giornaliera basata sul peso (1000 o 1200 mg per pazienti < 75kg o ≥75 kg, rispettivamente) e sofosbuvir giornaliero (400 mg) per 24 settimane (**Raccomandazione A2**)
- Questa terapia è subottimale nei pazienti cirrotici trattati in precedenza, cui si dovrebbe proporre un'opzione terapeutica alternativa. (**Raccomandazione A2**)

### 6.3.3 Genotipo 3, Opzione 3

#### Raccomandazioni

---

- I pazienti infetti da HCV genotipo 3 possono essere trattati con una combinazione senza interferone di sofosbuvir giornaliero (400 mg) e daclatasvir giornaliero (60 mg) per 12 settimane nei pazienti mai trattati o per 24 settimane nei pazienti trattati in precedenza (in attesa di dati per la terapia di 12 settimane in pazienti già trattati in precedenza) (**Raccomandazione B1**)
- Risultati preliminari non indicano un impatto maggiore nell'aggiunta di ribavirina a questo regime. Tuttavia, l'aggiunta di ribavirina giornaliera basata sul peso (1000 o 1200 mg per pazienti < 75kg o ≥75 kg, rispettivamente) dovrebbe essere considerata per pazienti con indizi di scarsa risposta alla terapia anti-HCV, specialmente pazienti con risposta nulla a precedenti trattamenti e/o con cirrosi. (**Raccomandazione B1**)

## 6.4 TRATTAMENTO DELL'INFEZIONE HCV GENOTIPO 4

Sei opzioni terapeutiche sono disponibili per pazienti infetti da HCV genotipo 4, incluse quelle contenenti IFN/ribavirina e quelle senza IFN. A prescindere dai rispettivi costi di queste opzioni, la triplice combinazione di IFN- $\alpha$  pegilato, ribavirina e sofosbuvir (opzione 1) risulta essere l'opzione contenente IFN più efficace e più facile da usare, senza il rischio di selezionare virus resistenti in caso di fallimento terapeutico. La combinazione di sofosbuvir e simeprevir con o senza ribavirina (opzione 5) e la combinazione di sofosbuvir e daclatasvir con o senza ribavirina (opzione 6) risultano interessanti, ma per queste combinazioni mancano i dati per i pazienti infetti da HCV genotipo 4. Nei casi in cui nessuna di queste opzioni fosse disponibile, la combinazione di IFN- $\alpha$  pegilato e ribavirina rimane accettabile.

#### 6.4.1 Genotipo 4, Opzione 1

##### Raccomandazioni

---

- I pazienti infetti da HCV genotipo 4 possono essere trattati con una combinazione di IFN- $\alpha$  pegilato settimanale, ribavirina giornaliera basata sul peso (1000 o 1200 mg per pazienti < 75kg o  $\geq$ 75 kg, rispettivamente) e sofosbuvir giornaliero (400 mg) per 12 settimane (**Raccomandazione B1**)

#### 6.4.2 Genotipo 4, Opzione 2

##### Raccomandazioni

---

- I pazienti infetti da HCV genotipo 4 possono essere trattati con una combinazione di IFN- $\alpha$  pegilato settimanale, ribavirina giornaliera basata sul peso (1000 o 1200 mg per pazienti < 75kg o  $\geq$ 75 kg, rispettivamente) e simeprevir giornaliero (150 mg) (**Raccomandazione B1**)
- Simeprevir dovrebbe essere somministrato per 12 settimane in combinazione con IFN- $\alpha$  pegilato e ribavirina. IFN- $\alpha$  pegilato e la ribavirina dovrebbero poi essere somministrati da soli per 12 settimane aggiuntive (totale durata trattamento 24 settimane) nei pazienti mai trattati e i pazienti con precedenti recidive, inclusi i cirrotici, e per un addizionale periodo di 36 settimane (totale durata trattamento 48 settimane) nei pazienti con risposta nulla o parziale a precedenti trattamenti, inclusi i cirrotici. (**Raccomandazione B1**)
- I livelli di HCV RNA dovrebbero essere monitorati durante il trattamento. Il trattamento deve essere sospeso se il livello HCV RNA è  $\geq$ 25 IU/ml alla settimana di trattamento 4, 12 o 24 (**Raccomandazione A2**)

#### 6.4.3 Genotipo 4, Opzione 3

##### Raccomandazioni

---

- I pazienti infetti da HCV genotipo 4 possono essere trattati con una combinazione di IFN- $\alpha$  pegilato settimanale, ribavirina giornaliera basata sul peso (1000 o 1200 mg per pazienti < 75kg o  $\geq$ 75 kg, rispettivamente) e daclatasvir giornaliero (60 mg) per 24 settimane (**Raccomandazione B1**)
- Il daclatasvir dovrebbe essere somministrato per 12 settimane in combinazione con IFN- $\alpha$  pegilato e ribavirina. Il daclatasvir dovrebbe essere continuato in combinazione con IFN- $\alpha$  pegilato e ribavirina per 12 settimane aggiuntive (totale 24 settimane) nei pazienti che non hanno ottenuto un livello HCV RNA < 25 IU/ml alla settimana 4 e un

livello non rilevabile alla settimana 10. IFN- $\alpha$  pegilato e ribavirina dovrebbero essere continuati da soli tra le 12 e 24 settimane (durata totale 24 settimane) nei pazienti che ottengono un livello HCV RNA < 25 IU/ml alla settimana 4 e un livello non rilevabile alla settimana 10. (**Raccomandazione B1**)

#### 6.4.4 Genotipo 4, Opzione 4

##### Raccomandazioni

---

- I pazienti infetti da HCV genotipo 4 che sono intolleranti o non idonei a IFN possono essere trattati con ribavirina giornaliera basata sul peso (1000 o 1200 mg per pazienti < 75kg o  $\geq$ 75 kg, rispettivamente) e sofosbuvir giornaliero (400 mg) per 24 settimane (**Raccomandazione C2**)

#### 6.4.5 Genotipo 4, Opzione 5

##### Raccomandazioni

---

- I pazienti infetti da HCV genotipo 4 possono essere trattati con una combinazione senza interferone di sofosbuvir giornaliero (400 mg) e simeprevir giornaliero (150 mg) per 12 settimane (**Raccomandazione B2**)
- Non vi sono dati sull'impatto dell'aggiunta di ribavirina a questo regime. Tuttavia, l'aggiunta di ribavirina giornaliera basata sul peso (1000 o 1200 mg per pazienti < 75kg o  $\geq$ 75 kg, rispettivamente) dovrebbe essere considerata per pazienti con indizi di scarsa risposta alla terapia anti-HCV, specialmente pazienti con risposta nulla a precedenti trattamenti e/o con cirrosi. (**Raccomandazione B2**)

#### 6.4.6 Genotipo 4, Opzione 6

##### Raccomandazioni

---

- I pazienti infetti da HCV genotipo 4 possono essere trattati con una combinazione senza interferone di sofosbuvir giornaliero (400 mg) e daclatasvir giornaliero (60 mg) per 12 settimane nei pazienti mai trattati e per 24 settimane nei pazienti trattati in precedenza (in attesa di dati sulla terapia da 12 settimane nei pazienti trattati in precedenza) (**Raccomandazione B2**)

- Non vi sono dati sull'impatto dell'aggiunta di ribavirina a questo regime. Tuttavia, l'aggiunta di ribavirina giornaliera basata sul peso (1000 o 1200 mg per pazienti < 75kg o ≥75 kg, rispettivamente) dovrebbe essere considerata per pazienti con indizi di scarsa risposta alla terapia anti-HCV, specialmente per pazienti con risposta nulla a precedenti trattamenti e/o con cirrosi. (**Raccomandazione B2**)

## 6.5 TRATTAMENTO DELL'INFEZIONE HCV GENOTIPO 5 O 6

L'unica opzione di trattamento per i pazienti infetti da HCV di genotipo 5 o 6 è la triplice combinazione di IFN- $\alpha$  pegilato, ribavirina e sofosbuvir. I pazienti che sono intolleranti o non idonei a terapie basate su interferone dovrebbero prendere la combinazione di sofosbuvir e ribavirina. Nei casi in cui nessuna di queste opzioni fosse disponibile, la combinazione di IFN- $\alpha$  pegilato e ribavirina rimane accettabile.

### 6.5.1 Genotipo 5 o 6, Opzione 1

#### Raccomandazioni

---

- I pazienti infetti da HCV genotipo 5 o 6 devono essere trattati con una combinazione di IFN- $\alpha$  pegilato settimanale, ribavirina giornaliera basata sul peso (1000 o 1200 mg per pazienti < 75kg o ≥75 kg, rispettivamente) e sofosbuvir giornaliero (400 mg) per 12 settimane (**Raccomandazione B1**)

### 6.5.2 Genotipo 5 o 6, Opzione 2

#### Raccomandazioni

---

- I pazienti infetti da HCV genotipo 5 o 6 che sono intolleranti o non idonei a IFN possono essere trattati con ribavirina giornaliera basata sul peso (1000 o 1200 mg per pazienti < 75kg o ≥75 kg, rispettivamente) e sofosbuvir giornaliero (400 mg) per 24 settimane (**Raccomandazione C2**)



## 7 MONITORAGGIO DEL TRATTAMENTO

---

### 7.1 MONITORAGGIO DELL'EFFICACIA DEL TRATTAMENTO

#### Raccomandazioni

---

- Per monitorare i livelli HCV RNA, durante e dopo la terapia, dovrebbe essere usato un esame basato su PCR in tempo reale con un limite minimo di rilevamento di <15 UI/ml. **(Raccomandazione A1)**
- Per i pazienti trattati con la triplice combinazione di IFN- $\alpha$  pegilato, ribavirina e sofosbuvir per 12 settimane, l'HCV RNA dovrebbe essere misurato alla base, alle settimane 4, 12 (fine trattamento), e 12 o 24 settimane dopo la fine della terapia. **(Raccomandazione A2)**
- Per i pazienti trattati con la triplice combinazione di IFN- $\alpha$  pegilato, ribavirina e simeprevir (12 settimane più 12 o 36 settimane di IFN- $\alpha$  pegilato e ribavirina da soli), l'HCV RNA dovrebbe essere misurato alla base, alle settimane 4, 12, 24 (fine trattamento per i pazienti mai trattati o con precedenti recidive), alla settimana 48 (fine trattamento nei pazienti con precedente risposta parziale o nulla) e 12 o 24 settimane dopo la fine della terapia. **(Raccomandazione A2)**
- Per i pazienti trattati con la triplice combinazione di IFN- $\alpha$  pegilato, ribavirina e Daclatasvir per 24 settimane (12 settimane più 12 settimane di IFN- $\alpha$  pegilato e ribavirina da soli, oppure 24 settimane di triplice), l'HCV RNA dovrebbe essere misurato alla base, alle settimane 4, 10, 24 (fine trattamento) e 12 o 24 settimane dopo la fine della terapia. **(Raccomandazione A2)**
- Per i pazienti trattati con un regime senza IFN (sofosbuvir più simeprevir con o senza ribavirina per 12 settimane, sofosbuvir più daclatasvir con o senza ribavirina per 12 o 24 settimane, sofosbuvir più ribavirina per 12 o 24 settimane), l'HCV RNA dovrebbe essere misurato alla base, alle settimane 2 (valutazione dell'aderenza alla terapia), 4, 12 o 24 (fine trattamento) e 12 o 24 settimane dopo la fine della terapia. **(Raccomandazione A2)**

### 7.2 REGOLE PER LA SOSPENSIONE (FUTILITÀ) DEL TRATTAMENTO

#### Raccomandazioni

---

- Con la triplice combinazione di IFN- $\alpha$  pegilato, ribavirina e simeprevir, il trattamento dovrebbe essere sospeso se il livello HCV RNA è  $\geq 25$  IU/ml alla settimana di trattamento 4, 12 o 24. **(Raccomandazione A2)**
- Nessuna regola di futilità è stata definita per gli altri regimi terapeutici. **(Raccomandazione A1)**

### 7.3 TRIPLICE TERAPIA GUIDATA DALLA RISPOSTA VIROLOGICA

#### Raccomandazioni

---

- Con la triplice combinazione di IFN- $\alpha$  pegilato, ribavirina e daclatasvir, i pazienti che non ottengono un livello HCV RNA <25 IU/ml alla settimana 4 di trattamento e livello non rilevabile alla settimana 10 dovrebbero prendere i 3 medicinali per 24 settimane. I pazienti che ottengono un livello HCV RNA <25 IU/ml alla settimana 4 e livello non rilevabile alla settimana 10 dovrebbero sospendere il daclatasvir alla settimana 12 e continuare con IFN- $\alpha$  pegilato e ribavirina da soli fino alla settimana 24.  
**(Raccomandazione A2)**
- Nessun'altra terapia guidata dalla risposta è usata negli altri regimi terapeutici  
**(Raccomandazione A1)**

### 7.4 MONITORAGGIO DELLA SICUREZZA DEL TRATTAMENTO

#### Raccomandazioni

---

- I pazienti che prendono IFN- $\alpha$  pegilato e ribavirina dovrebbero essere valutati per gli effetti collaterali clinici ad ogni visita, mentre gli effetti collaterali ematologici dovrebbero essere valutati alle settimane 2 e 4 della terapia ed, in seguito, a intervalli da 4 a 8 settimane **(Raccomandazione A1)**
- La funzione renale deve essere controllata regolarmente nei pazienti che prendono sofosbuvir **(Raccomandazione B1)**
- Con il simeprevir, possono presentarsi eruzioni cutanee ed aumento della bilirubina **(Raccomandazione A1)**
- Durante il trattamento dovrebbero essere monitorate l'efficacia e la tossicità di medicinali concomitanti somministrati per comorbidità e potenziali interazioni tra i medicinali **(Raccomandazione A1)**

## 8 MISURE PER MIGLIORARE L'ADERENZA AL TRATTAMENTO

---

### Raccomandazioni

---

- Il trattamento HCV dovrebbe essere fornito in un ambito multidisciplinare, con esperienza di valutazione e terapia dell'HCV (**Raccomandazione A1**)
- I pazienti infetti da HCV dovrebbero essere consigliati sull'importanza dell'aderenza alla terapia per ottenere un SVR (**Raccomandazione A1**)
- Servizi di assistenza sociale dovrebbero essere una componente della gestione clinica dell'HCV per i pazienti con difficoltà socioeconomiche e per i lavoratori migranti (**Raccomandazione B2**)
- Nelle persone che stanno facendo attivamente uso di droghe per via endovenosa, è obbligatorio l'accesso a programmi di riduzione del danno (**Raccomandazione A1**)
- Il sostegno tra pari (peer support) dovrebbe essere considerato un mezzo per migliorare la gestione clinica dell'HCV (**Raccomandazione B2**)
- I pazienti devono essere consigliati ad astenersi dall'alcool durante la terapia antivirale. I pazienti che fanno uso continuativo di alcool durante il trattamento dovrebbero ricevere ulteriore supporto durante la terapia antivirale (**Raccomandazione A1**)
- Il trattamento HCV può essere considerato anche per i pazienti che stanno facendo attivamente uso di droga, purché essi desiderino ricevere il trattamento e intendano e siano in grado di mantenere gli appuntamenti regolari. Inoltre, deve essere presa in considerazione la potenziale interazione con medicinali (prescritti o meno) (**Raccomandazione A1**)

## 9 FOLLOW-UP POST TERAPIA DEI PAZIENTI CHE OTTENGONO SVR

---

### Raccomandazioni

---

- I pazienti non cirrotici con SVR dovrebbero essere ri-testati per ALT e HCV RNA 48 settimane post trattamento, poi essere dimessi se l'ALT è nella norma e l'HCV RNA è negativo (**Raccomandazione C2**)
- I pazienti cirrotici con SVR dovrebbero sottoporsi a vigilanza per HCC ogni 6 mesi attraverso un'ecografia (**Raccomandazione B1**)
- Dovrebbero essere implementate linee guida per la gestione dell'ipertensione portale e delle varici, anche se l'indice di sanguinamento varicoso è visto raramente in pazienti a basso rischio dopo aver ottenuto SVR (a meno che non siano presenti e persistano altre cause di danno epatico costante) (**Raccomandazione A2**)
- I pazienti che fanno costante abuso di droga non dovrebbero essere esclusi dal trattamento HCV sulla base del rischio percepito di re-infezione (**Raccomandazione B1**)
- A seguito di SVR, dovrebbe essere intrapreso il monitoraggio per eventuale re-infezione da HCV attraverso una valutazione HCV RNA annuale per persone che fanno uso di droga per via endovenosa (PWID) e per maschi che hanno rapporti sessuali con maschi (MSM) che continuano ad avere comportamenti a rischio (**Raccomandazione B2**)

## 10 RI-TRATTAMENTO DI PAZIENTI SENZA RISPOSTA VIROLOGICA SOSTENUTA (NON-SVR)

---

### Raccomandazioni

---

- I pazienti che hanno fallito con un regime contenente sofosbuvir come unico DAA possono essere ri-trattati con una combinazione di sofosbuvir e simeprevir (solo genotipi 1 o 4), oppure una combinazione di sofosbuvir e daclatasvir (tutti i genotipi) **(Raccomandazione B1)**
- I pazienti che hanno fallito con un regime contenente simeprevir, telaprevir o boceprevir come unico DAA possono essere ri-trattati con una combinazione di sofosbuvir e daclatasvir **(Raccomandazione B1)**
- I pazienti che hanno fallito con un regime contenente daclatasvir come unico DAA possono essere ri-trattati con una combinazione di sofosbuvir e simeprevir (solo genotipi 1 o 4) **(Raccomandazione B1)**
- I pazienti che hanno fallito con un regime contenente sofosbuvir e simeprevir possono essere ri-trattati con una combinazione di sofosbuvir e daclatasvir **(Raccomandazione B1)**
- I pazienti che hanno fallito con un regime contenente sofosbuvir e daclatasvir possono essere ri-trattati con una combinazione di sofosbuvir e simeprevir (solo genotipi 1 o 4) **(Raccomandazione B1)**
- In alternativa, i pazienti che hanno fallito uno qualsiasi dei nuovi regimi terapeutici inclusi sofosbuvir, simeprevir e/o daclatasvir possono attendere fino a quando nuove combinazioni saranno disponibili se non hanno bisogno urgente di terapia **(Raccomandazione B1)**
- E' al momento sconosciuta l'utilità del test per la resistenza HCV (es. la determinazione della sequenza della regione target del DAA) prima di un ri-trattamento dei pazienti che hanno fallito uno qualsiasi dei nuovi regimi terapeutici inclusi sofosbuvir, simeprevir, e/o daclatasvir **(Raccomandazione B2)**

## 11 TRATTAMENTO DI PERSONE CON MALATTIA EPATICA GRAVE

---

### 11.1 CIRROSI COMPENSATA

#### Raccomandazioni

---

- I pazienti con cirrosi compensata dovrebbero essere trattati, salvo controindicazioni, al fine di prevenire complicazioni nel breve o medio termine. (**Raccomandazione A1**)
- Per pazienti con cirrosi compensata, si dovrebbero preferire le combinazioni di regimi senza interferone (**Raccomandazione B1**)
- Se un regime da 12-24 settimane di DAA basato su interferone è considerato tollerabile dai pazienti con cirrosi compensata e con buona funzionalità epatica e senza citopenia, questi pazienti possono essere trattati come suindicato per i vari genotipi (**Raccomandazione B1**)
- I pazienti con cirrosi dovrebbero essere sottoposti a vigilanza per HCC, indipendentemente dalla SVR (**Raccomandazione A1**)

### 11.2 PAZIENTI CON INDICAZIONE PER TRAPIANTO DEL FEGATO

#### Raccomandazioni

---

- La terapia antivirale è indicata per i pazienti in attesa di trapianto del fegato perché previene infezioni da trapianto se l'HCV RNA è non-rilevabile per almeno 30 giorni prima del trapianto (**Raccomandazione A1**)
- I pazienti con funzionalità epatica conservata (Child-Pugh classe A), per i quali l'indicazione per il trapianto è l'HCC, dovrebbero essere trattati con ribavirina giornaliera basata sul peso (1000 o 1200 mg per pazienti < 75kg o ≥75 kg, rispettivamente) e sofosbuvir giornaliero (400 mg) fino al trapianto del fegato (**Raccomandazione A1**)
- I pazienti con funzionalità epatica conservata (Child-Pugh classe A) per i quali l'indicazione per il trapianto è l'HCC, possono essere trattati anche con una combinazione di IFN- $\alpha$  pegilato settimanale, ribavirina giornaliera basata sul peso

(1000 o 1200 mg per pazienti < 75kg o ≥75 kg, rispettivamente) e sofosbuvir giornaliero (400 mg) per 12 settimane (**Raccomandazione B1**)

- L'aggiunta di un altro medicinale ad azione antivirale attiva diretta è probabile migliori la prevenzione della ricorrenza di HCV post trapianto nei pazienti con funzionalità epatica conservata (Child-Pugh classe A) per i quali l'indicazione per il trapianto è l'HCC. Quindi, i pazienti in attesa di trapianto del fegato con genotipi da 1 a 4 possono essere trattati con ribavirina giornaliera basata sul peso (1000 o 1200 mg per pazienti < 75kg o ≥75 kg, rispettivamente), sofosbuvir giornaliero (400 mg) e daclatasvir giornaliero (60 mg) per 12 settimane antecedenti il trapianto (**Raccomandazione B1**)
- I pazienti con cirrosi scompensata in attesa di trapianto (Child-Pugh classe B e C) possono essere trattati con ribavirina giornaliera basata sul peso (1000 o 1200 mg per pazienti < 75kg o ≥75 kg, rispettivamente) e sofosbuvir giornaliero (400 mg) fino al trapianto del fegato in un centro clinico esperto e sotto stretto monitoraggio. L'interferone è controindicato a questi pazienti. (**Raccomandazione B1**)
- L'aggiunta di un altro antivirale ad azione diretta è probabile migliori la prevenzione della ricorrenza di infezioni HCV post trapianto. Quindi, i pazienti con cirrosi scompensata in attesa di trapianto del fegato con genotipi da 1 a 4 possono essere trattati con ribavirina giornaliera basata sul peso (1000 o 1200 mg per pazienti < 75kg o ≥75 kg, rispettivamente), sofosbuvir giornaliero (400 mg) e daclatasvir giornaliero (60 mg) fino al trapianto del fegato in un centro clinico esperto e sotto stretto monitoraggio. (**Raccomandazione B1**)
- Ai pazienti con cirrosi scompensata non in lista di attesa per trapianto, si dovrebbe proporre solo un regime senza interferone all'interno di uno studio clinico, di un programma con vasto accesso o in un centro esperto, perché l'efficacia, la sicurezza ed i risultati non sono ancora stati stabiliti per questo gruppo di pazienti (**Raccomandazione B1**)

### 11.3 RICORRENZA DELL'INFEZIONE POST TRAPIANTO DEL FEGATO

#### Raccomandazioni

---

- I pazienti in cui si ripete l'infezione HCV post trapianto dovrebbero essere considerati per la terapia. Fibrosi significativa o ipertensione portale un anno dopo il trapianto sono predittivi di progressione rapida della malattia e perdita del trapianto, e indicano la necessità più urgente di trattamento antivirale (**Raccomandazione B2**)
- I pazienti con HCV genotipo 2 devono essere trattati con ribavirina giornaliera basata sul peso (1000 o 1200 mg per pazienti < 75kg o ≥75 kg, rispettivamente), e sofosbuvir giornaliero (400 mg) per 12 - 24 settimane, in attesa di dati ulteriori per questa popolazione (**Raccomandazione B1**)
- I pazienti con HCV genotipo 1, 3, 4, 5 o 6 possono essere trattati con sofosbuvir giornaliero (400 mg) e daclatasvir giornaliero (60 mg), per 12-24 settimane, con o senza ribavirina giornaliera basata sul peso (1000 o 1200 mg per pazienti < 75kg o ≥75 kg, rispettivamente), in attesa di dati ulteriori per questa popolazione (**Raccomandazione B1**)
- I pazienti con HCV genotipo 1 o 4 possono essere trattati con sofosbuvir giornaliero (400 mg) e simeprevir giornaliero (150 mg) per 12-24 settimane, con o senza ribavirina giornaliera basata sul peso (1000 o 1200 mg per pazienti < 75kg o ≥75 kg, rispettivamente), in attesa di dati ulteriori per questa popolazione (**Raccomandazione B1**)
- Non è necessario alcun adeguamento dei dosaggi per il tacrolimus o la ciclosporina in alcuna di queste combinazioni. E' tuttavia importante effettuare un monitoraggio attento in assenza di dati sulla sicurezza per questa popolazione (**Raccomandazione B1**)



## 12 TRATTAMENTO PER GRUPPI DI POPOLAZIONE SPECIALI

---

### 12.1 CO-INFEZIONE DA HBV

#### Raccomandazioni

---

- I pazienti dovrebbero essere trattati con gli stessi regimi, seguendo le stesse regole fornite per i pazienti mono infetti da HCV. (**Raccomandazione B1**)
- Se l'HBV si replica a livelli significativi prima, durante o dopo la clearance dell'HCV, è indicato intraprendere una terapia HBV parallela con analoghi dei nucleosidi/nucleotidi (**Raccomandazione B1**)

### 12.2 TRATTAMENTO DI PAZIENTI CON MALATTIE CONCOMITANTI

#### Raccomandazioni

---

- I pazienti in emodialisi, particolarmente quelli che sono candidati al trapianto renale, dovrebbero essere considerati per la terapia antivirale. (**Raccomandazione B1**)
- I pazienti in emodialisi dovrebbero ricevere un regime senza interferone, e se possibile senza ribavirina. Tuttavia non sono disponibili per questa popolazione dati sul dosaggio sicuro e l'efficacia, come pure non sono conosciuti gli eventuali adeguamenti del dosaggio di sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir. Questi medicinali dovrebbero quindi essere usati con estrema cautela e sofosbuvir non dovrebbe essere somministrato a pazienti con una velocità di filtrazione glomerulare stimata  $<30\text{ml}/\text{min.}/1.73\text{m}^2$  o con uno stadio finale di malattia renale fino a quando dati ulteriori non saranno disponibili (**Raccomandazione B2**)

## Raccomandazioni

---

- La terapia HCV prima di un trapianto di reni potrebbe evitare la mortalità dei pazienti post trapianto dovuta al fegato, e potrebbe prevenire cause di disfunzione del trapianto renale causate da HCV. Dove possibile, la terapia antivirale dovrebbe essere fornita a potenziali beneficiari di trapianto prima di metterli in lista per trapianto del rene. Questi pazienti dovrebbero ricevere un regime senza interferone, e se possibile senza ribavirina. Tuttavia, non ci sono dati sulla sicurezza ed efficacia per questa popolazione di pazienti, né si è a conoscenza della necessità di dover adeguare i dosaggi di sofosbuvir, simeprevir e Daclatasvir. Questi medicinali dovrebbero quindi essere usati con estrema cautela e sofosbuvir non dovrebbe essere amministrato a pazienti con una velocità di filtrazione glomerulare stimata  $<30\text{ml /min./}1.73\text{m}^2$  o in uno stadio finale di malattia renale, fino a quando dati ulteriori non saranno disponibili (**Raccomandazione A2**)
- Tra i trapiantati di organo solido non-epatico, i pazienti con indicazione di terapia anti HCV dovrebbero ricevere un regime senza interferone (**Raccomandazione A2**)
- I pazienti con HCV genotipo 2 devono essere trattati con ribavirina giornaliera basata sul peso (1000 o 1200 mg per pazienti  $< 75\text{kg}$  o  $\geq 75\text{kg}$ , rispettivamente) e sofosbuvir giornaliero (400 mg) per 12-24 settimane, in attesa di dati ulteriori per questa popolazione (**Raccomandazione B1**)
- I pazienti con HCV genotipo 1, 3, 4, 5 o 6 possono essere trattati con sofosbuvir giornaliero (400 mg) e daclatasvir giornaliero (60 mg) per 12-24 settimane, con o senza ribavirina giornaliera basata sul peso (1000 o 1200 mg per pazienti  $< 75\text{kg}$  o  $\geq 75\text{kg}$ , rispettivamente) in attesa di ulteriori dati sulla sicurezza per questa popolazione (**Raccomandazione B1**)
- I pazienti con HCV genotipo 1 o 4 possono essere trattati con sofosbuvir giornaliero (400 mg) e simeprevir giornaliero (150 mg) per 12-24 settimane, con o senza ribavirina giornaliera basata sul peso (1000 o 1200 mg per pazienti  $< 75\text{kg}$  o  $\geq 75\text{kg}$ , rispettivamente) in attesa di dati ulteriori per questa popolazione (**Raccomandazione B1**)
- Non è necessario alcun adeguamento dei dosaggi per tacrolimus o ciclosporina in alcuna di queste combinazioni. E' tuttavia importante un monitoraggio attento, in assenza di dati sulla sicurezza per questa popolazione (**Raccomandazione B1**)

## Raccomandazioni

---

- Le persone che fanno uso di droghe per via endovenosa (di seguito solo PWID) dovrebbero essere testate di routine e su base volontaria per gli anticorpi HCV e se risultano negativi, ogni 6-12 mesi (**Raccomandazione B1**)
- Alle PWID si dovrebbe fornire attrezzatura per iniezioni pulita e accesso a terapia di sostituzione degli oppiacei come parte di un vasto e completo programma di riduzione del danno, incluso nei penitenziari. (**Raccomandazione B1**)
- L'educazione pre-terapia dovrebbe includere discussioni sulla trasmissione dell'HCV, i fattori di rischio per la progressione della fibrosi, il trattamento, i rischi di re-infezione e strategie per la riduzione del danno. (**Raccomandazione B1**)
- Alle PWID si dovrebbero consigliare di moderare l'uso di alcolici, o ad astenersi se ci fosse evidenza di malattia epatica avanzata (**Raccomandazione A1**)
- Alle PWID si dovrebbero consigliare di moderare l'uso di cannabis, o ad astenersi se ci fosse evidenza di malattia epatica avanzata. (**Raccomandazione B2**)
- Il trattamento anti HCV per le PWID dovrebbero essere considerato su base individuale e fornito in ambito multidisciplinare (**Raccomandazione A1**)
- La valutazione pre-terapia dovrebbe includere le condizioni abitative, l'educazione, gli aspetti culturali, la funzionalità sociale e assistenza, condizioni economiche, nutrizione e abuso di alcool o di stupefacenti. Le PWID dovrebbero essere collegate con servizi sociali e gruppi di autoaiuto, se disponibili (**Raccomandazione A1**)
- Una storia di tossicodipendenza (per via endovenosa) e uso recente di droga all'inizio del trattamento non sono associate ad una ridotta SVR e la decisione di trattare deve essere presa caso per caso (**Raccomandazione B1**)
- I tossicodipendenti e alcolisti o qualsiasi altro paziente con disadattamento sociale e/o storia di malattia psichiatrica, e chi fa uso più frequente di stupefacenti durante la terapia, sono a rischio di minore aderenza e ridotta probabilità di ottenere SVR. Vanno monitorati più strettamente durante la terapia e necessitano supporto interdisciplinare più intensivo. (**Raccomandazione B1**)
- E' necessaria la valutazione della sicurezza ed efficacia dei nuovi regimi con o senza interferone per le PWID. (**Raccomandazione C1**)
- Il sofosbuvir e il simeprevir possono essere usati da PWID in terapia sostitutiva nella dipendenza da oppiacei. Non richiedono specifici adeguamenti di dosaggio per il metadone o buprenorfina, ma si dovrebbe intraprendere un monitoraggio per segnali di tossicità oppiacea o di astinenza. Sono necessari ulteriori dati per quanto riguarda il daclatasvir (**Raccomandazione B2**)
- Considerazioni speciali per le PWID circa la terapia con o senza interferone dovrebbero essere prese su base individuale, ma quelle con malattia epatica allo stadio iniziale possono essere consigliate di attendere la disponibilità di dati ulteriori e/o il potenziale sviluppo di terapie perfezionate (**Raccomandazione B2**)

- I regimi anti HCV da usare per le PWID sono gli stessi che per le non-PWID (**Raccomandazione B1**)
- Si dovrebbe sensibilizzare chi ha una storia di uso di stupefacenti per via endovenosa che il trapianto del fegato è una opzione terapeutica (**Raccomandazione B1**)
- La terapia sostitutiva nella dipendenza da oppiacei non è una controindicazione per il trapianto del fegato e chi la sta prendendo non dovrebbero essere consigliato di ridurla o interromperla (**Raccomandazione B2**)

### Raccomandazioni

---

- Le indicazioni di terapia HCV sono le stesse nei pazienti con e senza emoglobinopatie (**Raccomandazione A1**)
- Visto che entrambi i medicinali causano anemia, l'uso di IFN- $\alpha$  pegilato e ribavirina dovrebbe essere evitato nei pazienti con emoglobinopatie, se possibile. Quando l'uso di ribavirina è necessario, si raccomanda un attento monitoraggio e potrebbero essere necessarie trasfusioni di sangue (**Raccomandazione A2**)
- I pazienti con emoglobinopatie e con HCV di genotipo 2 possono essere trattati con ribavirina giornaliera basata sul peso (1000 o 1200 mg per pazienti < 75kg o  $\geq$ 75 kg, rispettivamente) e sofosbuvir giornaliero (400 mg) per 12-24 settimane (in attesa di dati ulteriori per questa popolazione) (**Raccomandazione B2**)
- I pazienti con emoglobinopatie e con HCV di genotipo 1,3,4,5 o 6 possono essere trattati con una combinazione senza interferone di sofosbuvir giornaliero (400 mg) e daclatasvir giornaliero (60 mg) per 12 settimane nei pazienti mai trattati e 24 settimane nei pazienti già trattati in precedenza (**Raccomandazione B2**)
- I pazienti con emoglobinopatie e con HCV di genotipo 1 o 4 possono essere trattati con una combinazione senza interferone di sofosbuvir giornaliero (400 mg) e simeprevir giornaliero (150 mg) per 12 settimane (**Raccomandazione B2**)

### Raccomandazioni

---

- Le indicazioni di terapia HCV sono le stesse per i pazienti con o senza alterazioni della coagulazione (**Raccomandazione A1**)
- La potenziale interazioni tra medicinali nei pazienti co-infetti con HCV-HIV che prendono agenti antiretrovirali richiede un'attenta selezione degli agenti (**Raccomandazione A1**)

## 13 FOLLOW-UP PER PAZIENTI NON TRATTATI E PAZIENTI CON FALLIMENTO TERAPEUTICO

---

### Raccomandazioni

---

- I pazienti con epatite C cronica non trattati e quelli per cui precedenti trattamenti hanno fallito dovrebbero essere seguiti regolarmente (**Raccomandazione A1**)
- Metodi non invasivi per misurare lo stadio di fibrosi sono i più adatti per valutazioni di follow-up ad intervalli regolari (**Raccomandazione A2**)
- La vigilanza per HCC deve essere portata avanti indefinitamente nei pazienti con cirrosi (**Raccomandazione A1**)

## 14 TRATTAMENTO DELL'EPATITE C ACUTA

---

### Raccomandazioni

---

- La monoterapia con IFN- $\alpha$  pegilato (IFN- $\alpha$ 2 $\alpha$  pegilato 180  $\mu$ g/settimana o IFN- $\alpha$ 2b pegilato 1.5  $\mu$ g/kg/settimana) per 24 settimane può essere usata per pazienti con epatite C acuta, otterranno SVR fino al 90% dei casi (**Raccomandazione A1**)
- IFN- $\alpha$  pegilato (IFN- $\alpha$ 2 $\alpha$  pegilato 180  $\mu$ g/settimana o IFN- $\alpha$ 2b pegilato 1.5  $\mu$ g/kg/settimana) dovrebbe essere combinato con ribavirina giornaliera basata sul peso (1000 o 1200 mg per pazienti < 75kg o  $\geq$ 75 kg, rispettivamente) per 24 settimane per i pazienti con epatite C acuta che sono co-infetti con HIV (**Raccomandazione B1**)
- Anche se non ci sono ancora dati disponibili, i regimi senza interferone possono in teoria essere usati per questi pazienti e si prevede ottengano tassi elevati di SVR. Lo stesso dosaggio e durata del trattamento dei pazienti con epatite C cronica può essere applicato, fino a che nuovi dati indichino se un trattamento più breve o meno intensivo sia sufficiente per ottenere tassi di guarigione elevati (**Raccomandazione B1**)