

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per l'epatite cronica C

Aggiornamento al 03 Maggio 2018 comprensivo dell'uso dei farmaci:

- *daclatasvir;*
- *dasabuvir;*
- *paritaprevir/ritonavir/ombitasvir;*
- *elbasvir/grazoprevir*
- *sofosbuvir/velpatasvir*
- *glecaprevir/pibrentasvir*
- *sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir*

dal 1° Giugno 2017 in fascia C (GU n.126 del 01-06-2017)

- *sofosbuvir;*
- *sofosbuvir/ledipasvir;*

A cura del gruppo di lavoro sull'epatite cronica C di supporto alla Struttura Commissariale.

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) è uno strumento di governo clinico che, attraverso un approccio per processi, consente di strutturare e integrare attività e interventi in un contesto in cui diverse specialità, professioni e aree d'azione (territorio, ospedale ecc...) sono coinvolte nella presa in cura del cittadino che presenta problemi di salute. Il PDTA

consente, inoltre, di valutare la appropriatezza delle attività svolte rispetto agli obiettivi, alle linee guida di riferimento e alle risorse disponibili conducendo, attraverso la misura delle attività e degli esiti, al miglioramento dell'efficacia e dell'efficienza di ogni intervento.

Epatite C- Elevato impatto epidemiologico nella nostra area

L'epatite cronica C rappresenta un problema sanitario di livello nazionale, sebbene una stima precisa del numero di persone infette in Italia non sia disponibile per la carenza di studi epidemiologici rigorosi. E' ben documentato un gradiente di prevalenza nord-sud, che colloca l'Italia meridionale tra le aree a più elevata prevalenza in Europa (Figura 1).

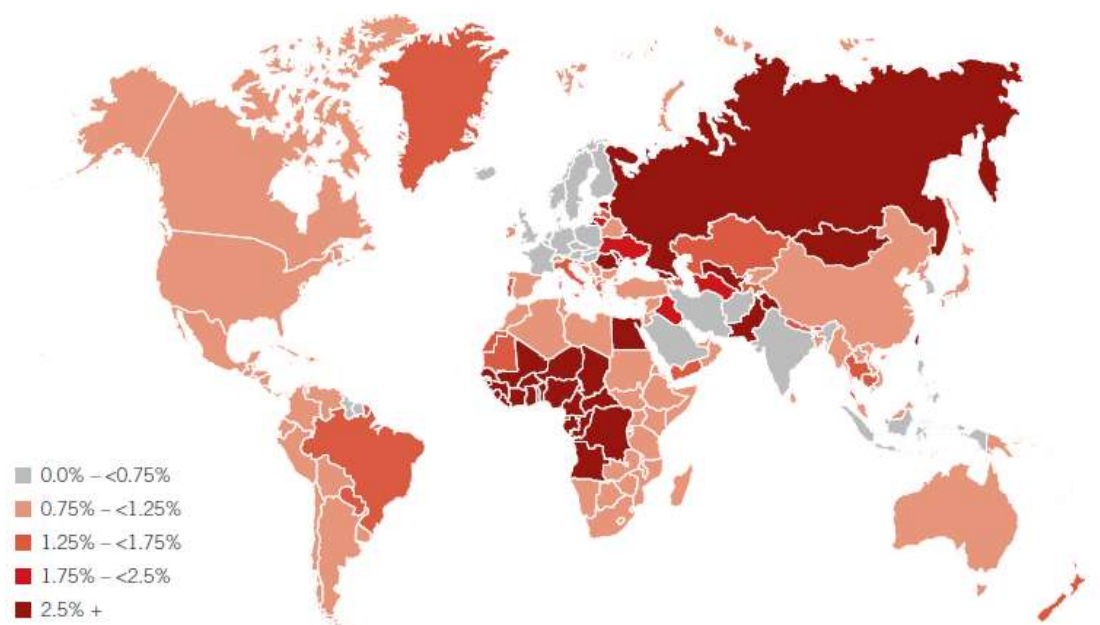
Un recente studio epidemiologico, condotto in Campania ed in particolare nell'area metropolitana di Napoli, indica una prevalenza di infezione attiva di circa il 2.3% della popolazione generale adulta, con un picco (8.2%) nelle fasce di età avanzata (60-70 anni), ed in relazione al livello socio-economico (*Morisco F, Loperto I, Stroffolini T, Lombardo FL, Cossiga V, Guarino M, De Feo A, Caporaso N. Prevalence and risk factors of HCV infection in a metropolitan area in Southern Italy: tail of a cohort infected in past decades. J Med Virol. 2017 Feb;89(2):291-297*). Da precisare che solo il 22 % dei pazienti positivi era inconsapevole di avere l'infezione.

L'epatite cronica C, se non trattata, può evolvere in cirrosi che, a sua volta, va incontro alle complicanze tardive della malattia, scompenso ascitico, carcinoma epatocellulare ed emorragia digestiva da rottura di varici. In Italia, il tasso di mortalità per cirrosi è pari a 20/100.000 ab/anno e quello per epatocarcinoma a 13/100.000 ab/anno; intorno al 70% di queste morti è da attribuire alla infezione da HCV.

Inoltre, l'infezione cronica da virus HCV è il principale agente eziopatogenetico della sindrome da crioglobulinemia mista, nonché è associata ad una serie di manifestazioni extraepatiche clinicamente significative.

In Campania la mortalità per cirrosi ed epatocarcinoma è più elevata della media italiana, perché, nei decenni tra gli anni '50 e '80, la non conoscenza della malattia e l'impiego estensivo di materiali sanitari non a perdere ha favorito la diffusione dell'infezione a larghi strati della popolazione. Si stima che oggi, in Campania, i soggetti portatori di infezione da HCV siano più di 100.000 e che l'infezione da HCV rappresenti la causa più importante di epatopatia, in quanto è riscontrabile nel 62% delle epatiti croniche e nel 73% degli epatocarcinomi.

FIG. 1.1. Global prevalence of viraemic HCV (reported and extrapolated)



Source: Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology of the hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2014; 61 (1 Suppl): S45–57 (2).

Figura 1: Prevalenza della infezione da HCV a livello globale – Global report on access to Hepatitis C treatment - October 2016 – WHO (Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology of the hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2014; 61 (1 Suppl): S45–57)

La storia naturale dell'infezione da HCV decorre per 10-30 anni senza sintomi e solo gli appropriati esami di laboratorio possono scoprire l'infezione. L'insorgenza di sintomi caratterizza le fasi avanzate della malattia (cirrosi, epatocarcinoma) quando l'intervento terapeutico è meno efficace.

In una strategia di case-finding, il MMG deve ricercare l'infezione da HCV in tutti i soggetti a rischio di aver contratto l'infezione, anche senza segni clinici e/o biochimici di possibile malattia epatica. Ad oggi nel nostro Paese non vi sono programmi di screening di popolazione per l'infezione da virus C, ma viene raccomandato lo screening dei soggetti a rischio (V. Tabella 1)

Tra i fattori che influenzano in senso peggiorativo l'espressività clinica e l'evoluzione della malattia da infezione del virus C vi sono quelli modificabili su cui deve concentrarsi l'attenzione del MMG. In particolare sono da ricordare l'anamnesi accurata per l'uso di alcol, farmaci, prodotti da erboristeria ed il rilievo di sovrappeso, dismetabolismo glucidico e/o lipidico e familiarità per tumore del fegato.

Tabella 1: Soggetti a rischio di infezione da HCV

- 1) Tutti i pazienti epatopatici
- 2) Soggetti con ipertransaminasemia da definirsi
- 3) Tossicodipendenza anche pregressa
- 4) Pazienti trasfusi o che hanno ricevuto emoconcentrati prima del 1992
- 5) Trapiantati d'organo
- 6) Partner o convivente di soggetto anti-HCV positivo
- 7) Pazienti emofilici
- 8) HIV positivi
- 9) Emodializzati (anche pregressa emodialisi)
- 10) Nati da madre anti-HCV positiva
- 11) Punture accidentali/ incidenti occupazionali
- 12) Pregressi ricoveri per TBC
- 13) Pregressi ripetuti ricoveri prima del 1992
- 14) Soggetto provenienti da aree geografiche ad elevata endemia
- 15) Soggetti con multipli partner sessuali
- 16) Detenuti
- 17) Soggetti sottoposti a tatuaggi in ambienti non controllati

Un aspetto che deve essere tenuto presente nell'epatopatico con infezione da HCV è che **una grande percentuale di pazienti presenta transaminasi normali** e in questi pazienti spesso l'attività degli enzimi epatici non corrisponde allo stadio della epatopatia, che può essere anche di grado severo in presenza di valori di transaminasi nella norma o poco alterati. Pertanto le transaminasi non rappresentano un test di screening efficiente.

Il test di screening per la diagnosi di infezione da HCV è la **ricerca degli anticorpi anti HCV**. La presenza di anticorpi anti-HCV può indicare pregressa infezione guarita o infezione in atto, quindi **deve essere ricercata la presenza di HCV RNA**, che ci consente di confermare la presenza di infezione da HCV attiva. L'assenza di HCV RNA è indicativa di infezione pregressa (V. Schema).



PAZIENTI HCV-RNA POSITIVI

Di fronte a un soggetto HCV RNA positivo compito dello specialista è di:

- 1) definire lo stadio della malattia
- 2) indicazioni, controindicazioni e tipo di trattamento.

Punto 1. Sono ammessi al trattamento con DAA tutti i pazienti con infezione da HCV di qualsiasi grado e genotipo, ma di età maggiore ai 18 anni e senza limiti di età.

Sono in corso gli studi per stabilire efficacia e sicurezza nella fascia pediatrica tra i 6-11 anni.

Un accurato esame obiettivo, anamnesi di precedenti trattamenti ed il tipo di risposta (relapser, partial, null), le indagini di laboratorio volte ad esplorare la funzione epatica, l'ecografia addominale, elastometria epatica, guideranno lo specialista nella scelta di eventuali indagini invasive (ad esempio biopsia), strumentali (EGDS) per valutare presenza di varici esofagee o di ulteriore diagnostica per immagini (TC, RM).

Punto 2. Il genotipo HCV deve essere determinato in tutti i pazienti con infezione da HCV prima del trattamento. La determinazione del genotipo di HCV non ha nessuna utilità nella valutazione prognostica della malattia in assenza di trattamento.

Si riconoscono almeno 6 genotipi principali di HCV (HCV 1-6) di rilevanza ai fini terapeutici e vari sottotipi degli stessi (a, b, c). La determinazione del genotipo di HCV ha rilevanti implicazioni

cliniche in quanto per alcuni degli attuali farmaci antivirali la durata del trattamento e le associazioni tra farmaci variano in relazione al genotipo.

È necessario accertarsi che la determinazione del genotipo sia effettuata con metodologia adeguata, sia recente e, in caso di incertezza, ripetuta con metodologie di sequenziamento diretto di ultima generazione.

La valutazione iniziale del paziente con infezione cronica da HCV da parte del centro specialistico deve includere:

1. Genotipo HCV e HCV RNA con tecnica real time che fornisca anche la quantizzazione;
2. Test ematochimici (bilirubina, protidogramma elettroforetico, attività protrombinica, transaminasi, emocromo completo, creatinina e calcolo eGFR (formula MDRD), uricemia;
3. Test virologici (anti-HIV, HBsAg, anti-HDV se HBsAg positivo);
4. Ecografia addominale;
5. Stadiazione della fibrosi epatica mediante biopsia epatica o elastometria epatica, eventualmente integrata da altre metodiche non invasive;
6. EGDS nel paziente con cirrosi;
7. Esami per immagine di secondo livello (TC, RM) in caso di presenza/sospetto di noduli epatici;
8. Ogni altro esame ritenuto indicato nel singolo paziente, a giudizio del medico, in particolare per valutare comorbidità, presenza di manifestazioni extraepatiche o eventuali controindicazioni.

E' indicata un'accurata anamnesi farmacologica in quanto i DAA, in particolare gli inibitori della proteasi NS3, sono implicati in numerose interazioni farmacologiche con farmaci di uso comune (anti-ipertensivi, anti-aritmici, statine, etc...). Si rimanda alle brochure informative dei singoli DAA e si raccomanda di consultare il sito www.hep-druginteractions.org costantemente aggiornato dalla Università di Liverpool.

Nei soggetti HBsAg positivi si raccomanda attento monitoraggio per eventuale riattivazione dell'infezione da HBV ed eventuale profilassi con analoghi.

I FARMACI ANTIVIRALI

Sono oggi disponibili in Italia:

- IFN-pegilato alfa2a; IFN-pegilato alfa2b
- Ribavirina

Antivirali diretti di seconda generazione

- Daclatasvir (Daklinza)
- Dasabuvir (Exviera)

Associazioni pre-costituite:

- Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir (Viekirax): 2D
- Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir (Viekirax) + Dasabuvir (Exviera): 3D
- Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier)
- Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa)
- Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret)
- Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi)

Antivirali diretti di seconda generazione in fascia C (GU n.126 del 1-6-2017)

- Sofosbuvir (Sovaldi) (Determinazione AIFA 959/2017 – 22/05/2017)
- Sofosbuvir/Ledipasvir (Harvoni) (Determinazione AIFA 960/2017 – 22/05/2017)

Terapia: obiettivi ed end-points

Obiettivo della terapia è eradicare l'infezione da HCV allo scopo di ridurre morbidità e mortalità per la malattia epatica e per le manifestazioni extraepatiche associate.

L'ottenimento della risposta virologica sostenuta (SVR) è definito come il mancato rilevamento di RNA di HCV nel siero a 12 settimane dal termine del trattamento (SVR12). Il raggiungimento della SVR12 equivale a stabile guarigione virologica in più del 99% dei pazienti e si associa ad una riduzione della mortalità e delle complicanze legata alla malattia epatica, con conseguente decremento significativo dei costi sanitari rispetto ai pazienti che non rispondono alla terapia.

La terapia deve essere indicata, prescritta e seguita dai centri prescrittori indicati dalla Regione Campania.

Caratteristiche dei DAA

Daclatasvir (Daklinza®) è un inibitore del NS5A. E' disponibile in compresse da 60 mg (dose standard) o da 30 mg. Deve essere somministrato in combinazione con Sovaldi nei genotipi 1,2,3,4. La somministrazione con Olysio nel genotipo 1 è subottimale.

Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir (Viekirax®) + **Dasabuvir** (Exviera®) è un'associazione precostituita (nota anche come 3D) comprendente un inibitore della proteasi NS3 boosterato con ritonavir (paritaprevir/r) + un inibitore di NS5A (ombitasvir) - Viekirax - assemblati in una unica compressa, da somministrarsi con un inibitore della polimerasi NS5B, (dasabuvir) - Exviera - in una compressa separata. La combinazione 3D è indicata nel genotipo 1, mentre nel genotipo 4 è indicata la terapia solo con paritaprevir/ritonavir/ombitasvir (Viekirax®).

Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier®) è una associazione precostituita comprendente un inibitore di NS5A (elbasvir) + un inibitore della proteasi NS3/4A (grazoprevir), indicata nel trattamento dei soggetti con infezione da HCV di genotipo 1 e 4.

Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®) è una associazione precostituita comprendente un inibitore nucleotidico uridinico della proteina NS5B del virus dell'epatite C che si lega al sito attivo della polimerasi virale (Sofosbuvir) ed un inibitore di NS5A (Velpatasvir), indicata nel trattamento di tutti i pazienti con infezione da HCV (azione pan-genotipica).

Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®) è un'associazione precostituita comprendente un inibitore di NS5A (pibrentasvir) ed un inibitore della proteasi NS3/4A (glecaprevir), indicata nel trattamento dei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 - 6 (azione pan-genotipica).

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi®) è una associazione precostituita comprendente un inibitore nucleotidico uridinico della proteina NS5B del virus dell'epatite C che si lega al sito attivo della polimerasi virale (Sofosbuvir), un inibitore di NS5A (Velpatasvir) ed un inibitore della proteasi NS3/4° (voxilaprevir), indicata nel trattamento dei pazienti adulti con infezione da HCV (azione pan-genotipica), con rimborsabilità limitata ai pazienti con precedente fallimento ai DAA, inclusi i soggetti falliti ad un inibitore dell'NS5A .

Farmaci in Fascia C – non rimborsabili dal 1° Giugno 2017 (GU n.126 del 1-6-2017)

Il **sofosbuvir** (Sovaldi®) è un farmaco ad azione antivirale diretta (DAA), inibitore nucleotidico uridinico della proteina NS5B del virus dell'epatite C che si lega al sito attivo della polimerasi virale. La sua efficacia nell'inibire la replicazione virale è indipendente dal genotipo di

HCV (**azione pan-genotipica**). La formulazione è in compresse da 400 mg, e si assume **per via orale** in unica somministrazione 1 volta al giorno con il cibo.

Ledipasvir è un inibitore di NS5A. E' disponibile solo in associazione precostituita con Sofosbuvir (Harvoni®) per il trattamento dei genotipi 1,4,5,6.

Le combinazioni terapeutiche ottimali e la durata della terapia variano in relazione al genotipo di HCV ed alla presenza di cirrosi. Le Tabelle 2-5 riassumono le raccomandazioni terapeutiche per l'uso delle combinazioni di antivirali nei genotipi 1,2,3 e 4; le medesime indicazioni sono valide anche per i pazienti HIV coinfecti.

Tabella 2. Terapia per il genotipo 1

	FASCIA A-PHT - RIMBORSABILI						FASCIA C – NON RIMBORSABILI	
PAZIENTE	ELB + GRZ		3 D ¹		SOF/VEL ²	GLE/PIB	SOF + DCV	SOF + LDV
Pazienti non cirrotici	G1a: - 12 settimane o - 16 settimane + RBV se HCV-RNA al basale >800.000 UI/ml e/o RAS**	G1b: 12 settimane	G1a: 12 settimane + RBV	G1b: 8 settimane** 12 settimane 12-24 settimane + RBV ³	12 settimane	8 settimane	12 settimane ± RBV 24 settimane ± RBV	8 settimane* 12 settimane ± RBV
Pazienti con cirrosi compensata (Child-Pugh A)	G1a: - 12 settimane o - 16 settimane + RBV se HCV-RNA al basale >800.000 UI/ml e/o RAS**	G1b: 12 settimane	G1a: 24 settimane + RBV	G1b: 12 settimane 12-24 settimane + RBV ³	12 settimane	12 settimane	12 settimane + RBV 24 settimane ± RBV	12 settimane + RBV 24 settimane
Pazienti con cirrosi di classe Child-Pugh B	CONTROINDICATO		NON RACCOMANDATO		12 settimane + RBV	NON RACCOMANDATO	12 settimane + RBV 24 settimane ± RBV	12 settimane + RBV 24 settimane
Pazienti con cirrosi di classe Child-Pugh C	CONTROINDICATO		CONTROINDICATO		NO ⁴	CONTROINDICATO	12 settimane + RBV 24 settimane ± RBV	12 settimane + RBV 24 settimane

(*) Il trattamento con Sofosbuvir + Ledipasvir per 8 settimane senza ribavirina può essere preso in considerazione nel paziente, non cirrotico, con genotipo 1, naïve al trattamento, con viremia < 6 mil UI.

(**) il trattamento con Viekirax + Exviera per 8 sett senza ribavirina può essere preso in considerazione per i pazienti con infezione da genotipo 1b non trattati in precedenza con fibrosi di intensità da minima a moderata

- 1) Nel paziente con insufficienza renale e GT1a può essere presa in considerazione la terapia a 24 settimane con o senza RBV anche nel paziente non cirrotico
- 2) Nel paziente post trapianto di fegato/organo solido può essere presa in considerazione la terapia a 12 settimane + RBV anche se non cirrotico
- 3) Il regime si riferisce solo al caso di pazienti post trapianto di fegato (24 settimane + RBV: SUBOTTIMALE) o di altro organo solido (12 settimane + RBV); in questi casi occorre valutare i singoli casi e fare riferimento alla scheda tecnica per il dosaggio della RBV.
- 4) Sof/Vel ± RBV per 12/24 settimane è una terapia che può essere utilizzata anche nel cirrotico di classe Child C, ma non è stata data indicazione da AIFA per l'utilizzo in questa categoria di pazienti (blocco scheda AIFA)

Tabella 3. Terapia nel genotipo 2

	FASCIA A-PHT - RIMBORSABILI		FASCIA C – NON RIMBORSABILI
PAZIENTE	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF + DCV
Pazienti non cirrotici	12 settimane	8 settimane	<i>12 settimane ± RBV</i>
Pazienti con cirrosi compensata (Child-Pugh A)	12 settimane	12 settimane	<i>12 settimane ± RBV 24 settimane ± RBV</i>
Pazienti con cirrosi di classe Child-Pugh B	12 settimane + RBV	NON RACCOMANDATO	<i>12 settimane + RBV 24 settimane ± RBV</i>
Pazienti con cirrosi di classe Child-Pugh C	NON INDICATO*	CONTROINDICATO	<i>12 settimane + RBV 24 settimane ± RBV</i>
* non è stata data indicazione da AIFA per l'utilizzo in questa categoria di pazienti (blocco scheda AIFA)			

Tabella 4. Terapia nel genotipo 3

	FASCIA A-PHT - RIMBORSABILI		FASCIA C – NON RIMBORSABILI
PAZIENTE	SOF/VEL ¹	GLE/PIB	SOF + DCV
Pazienti non cirrotici	12 settimane	8 settimane 16 settimane²	<i>12 settimane ± RBV</i>
Pazienti con cirrosi compensata (Child-Pugh A)	12 settimane	12 settimane 16 settimane²	<i>24 settimane ± RBV</i>
Pazienti con cirrosi di classe Child-Pugh B	12 settimane ± RBV	NON RACCOMANDATO	<i>24 settimane ± RBV</i>
Pazienti con cirrosi di classe Child-Pugh C	NON INDICATO*	CONTROINDICATO	<i>24 settimane ± RBV</i>
1) Nel paziente con epatite ricorrente dopo trapianto di fegato o altro organo solido/in lista per trapianto di fegato ed experienced a precedente trattamento con INF/RBV, può essere presa in considerazione la terapia a 12 settimane + RBV / 24 settimane ± RBV 2) Per pazienti che non hanno risposto a una precedente terapia con peg-IFN + ribavirina +/- sofosbuvir, o sofosbuvir + ribavirina *Non è stata data indicazione da AIFA per l'utilizzo in questa categoria di pazienti (blocco scheda AIFA)			

Tabella 5. Terapia nel genotipo 4

	FASCIA A-PHT - RIMBORSABILI				FASCIA C – NON RIMBORSABILI	
PAZIENTE	ELB + GRZ	2 D	SOF/VEL*	GLE/PIB	SOF + DCV	SOF + LDV
Pazienti non cirrotici	12 settimane o 16 settimane se HCV RNA >800.000 UI/ml	12 settimane + RBV	12 settimane	8 settimane	<i>12 settimane ± RBV 24 settimane ± RBV</i>	<i>12 settimane ± RBV</i>
Pazienti con cirrosi compensata (Child-Pugh A)	12 settimane o 16 settimane se HCV RNA >800.000 UI/ml	12 settimane +RBV	12 settimane	12 settimane	<i>12 settimane +RBV 24 settimane ± RBV</i>	<i>12 settimane + RBV 24 settimane</i>
Pazienti con cirrosi di classe Child-Pugh B	CONTROINDICATO	NON RACCOMANDATO	12 settimane + RBV	NON RACCOMANDATO	<i>12 settimane +RBV 24 settimane ± RBV</i>	<i>12 settimane + RBV 24 settimane</i>
Pazienti con cirrosi di classe Child-Pugh C	CONTROINDICATO	CONTROINDICATO	NON INDICATO**	CONTROINDICATO	<i>12 settimane +RBV 24 settimane ± RBV</i>	<i>12 settimane + RBV 24 settimane</i>
<i>*Nel paziente con epatite ricorrente dopo trapianto di fegato o altro organo solido/in lista per trapianto di fegato ed experienced a precedente trattamento con INF/RBV, può essere presa in considerazione la terapia a 12 settimane + RBV</i> <i>** Sof/Vel ± RBV per 12/24 settimane è una terapia che può essere utilizzata anche nel cirrotico di classe Child C, ma non è stata data indicazione da AIFA per l'utilizzo in questa categoria di pazienti (blocco scheda AIFA)</i>						

Nei pazienti con genotipo 5 o 6, di raro riscontro, è indicato il trattamento con o SOF/VEL per 12 settimane o 12 settimane + RBV in caso di cirrosi scompensata (SOF+LDV o SOF+DCV non più rimborsabile a partire dal 1° Giugno 2017 G.U. n.126 del 1-6-2017) oppure il trattamento con GLE/PIB per 8 settimane o 12 settimane in caso di paziente con cirrosi di classe Child A (non raccomandato nei pazienti di classe Child B e controindicato per pazienti in cirrosi Child C).

Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri prescrittori specificatamente individuati dalla Regione, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di *follow-up*, applicando le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia, piattaforma web – all'indirizzo <https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/>.

Dovrà inoltre essere compilata obbligatoriamente la scheda di monitoraggio regionale, reperibile sul sito SANIARP, dalla prescrizione iniziale alla valutazione finale (SVR12).

Di seguito sono riportate le tipologie dei pazienti candidabili al trattamento con i nuovi DAA, in base all'urgenza clinica definita dalla Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA secondo le indicazioni del Tavolo tecnico AIFA sull'Epatite C.

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)

Criterio 4

Epatite cronica con fibrosi METAVIR 3 (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 ≥ 30 kg/m²), 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 ≥ 30 kg/m²), emoglobinopatie e coagulopatie congenite].*

Criterio 9

Operatori sanitari infetti.

Criterio 10

Epatite cronica o cirrosi epatica in paziente con insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico.

Criterio 11

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

N.B.

Si precisa che utilizzando l'elastometria epatica le soglie per la definizione di fibrosi F2, F3 o F4 sono, rispettivamente, 7.1, 10 e 13 Kpa (Bonino et al. Antivir Ther, 2010).

* **NOTA BENE:** La Regione Campania, con nota ufficiale (Prot.n. 2017-0330468 del 09/05/2017) ha comunicato ad AIFA che:” Per quanto riguarda i criteri 7 e 8, dove ai livelli di fibrosi Metavir F2, F1, F0 (o corrispondente Ishak) è indicato “e/o comorbidità”, il Gruppo di Lavoro sull'Epatite C (G.L.E.C.) di supporto alla struttura Commissariale, al cui tavolo siede anche una rappresentanza di EpaC, ha interpretato la frase come: “con e senza comorbidità” e quindi come volontà di non limitare il trattamento in rapporto alla presenza o meno di comorbidità.”

Follow-up dei pazienti in trattamento

La determinazione della viremia quantitativa mediante un metodo di PCR real-time è indicata prima di iniziare la terapia, durante e dopo terapia secondo la tempistica indicata nella scheda AIFA di prescrizione dei farmaci.

E' consigliata la determinazione di ALT e della bilirubinemia frazionata prima di iniziare la terapia e ad intervalli di 1-3 mesi in corso di terapia, secondo esigenza clinica.

Si ricorda che l'uso della ribavirina è associata all'insorgenza di anemia e pertanto devono essere monitorati i valori di emoglobina ad intervalli di 1-4 settimane, secondo l'esigenza clinica. Negli studi che hanno utilizzato ribavirina una piccola percentuale di pazienti è andata incontro ad una riduzione del dosaggio della ribavirina per anemia, secondo scheda tecnica. L'uso di eritropoietina può essere preso in considerazione in casi individuali.

In caso di somministrazione di altri farmaci, è indispensabile monitorare il paziente per rilevare le possibili interferenze farmacologiche che possano insorgere.

COMORBIDITÀ: danno renale

Non esiste controindicazione al trattamento né indicazione ad aggiustamento di dose per i pazienti con eGFR > 30.

Per i pazienti con genotipi 1 e 4, con insufficienza renale grave ed eGFR <30 anche in dialisi è indicato il trattamento con paritaprevir/ritonavir/ombitasvir, dasabuvir, elbasvir/grazoprevir e glecaprevir/pibrentasvir secondo le normali schedule di trattamento così come riportate nelle tabelle precedenti, mentre per i pazienti con infezione da HCV di genotipo 2, 3, 5 e 6 è indicato solo il trattamento con Maviret, sempre secondo le schedule di trattamento riportate in precedenza.

Follow-up dei pazienti post-trattamento

I pazienti con malattia epatica da HCV vanno inseriti in programmi di follow-up, anche se l'infezione da HCV è stata eradicata. In particolare vanno controllati periodicamente i soggetti con fibrosi avanzata per il rischio di evoluzione della malattia e/o di insorgenza di HCC.

Nel dettaglio, secondo quanto indicato dalle società scientifiche nazionali (AISF-SIMG) ed internazionali (EASL, AASLD/ISDA) è indicato il seguente monitoraggio post-terapia:

- **Paziente F0-F2 (fibrosi da assente a moderata), in assenza di particolari comorbidità:**
 - *Controllo annuale di transaminasi*
 - *HCV-RNA ed ecografia addome*

per i primi 2 anni dal termine della terapia antivirale. **Successivamente non vi è indicazione ad ulteriori controlli**, salvo quanto espressamente indicato dallo specialista, in virtù delle necessità di monitoraggio dettate dalle condizioni cliniche del singolo paziente.

- **Paziente F3-F4** (in aggiunta agli esami previsti per i pazienti a fibrosi da assente a moderata):
 - o *ecografia epatica ripetuta ogni 6 mesi, per il monitoraggio di eventuale sviluppo di HCC*
- **Pazienti con particolari condizioni copatologiche:**
 - o *Secondo quanto indicato dallo specialista*

Resta ferma ogni eventuale altra cadenza indicata dallo specialista in virtù delle necessità di monitoraggio dettate dalle condizioni cliniche del singolo paziente.

Ritrattamenti

Per tutti i pazienti falliti ad un trattamento contenente DAA di I e II generazione si consiglia una opportuna rivalutazione del genotipo, onde confermare la genotipizzazione e soprattutto escludere una eventuale reinfezione; è opportuno inoltre ricercare la presenza di RAS mediante sequenziamento diretto di II generazione in tutti e 3 i geni target dei DAA (NS3, NS5A ed NS5B), prima di intraprendere un secondo trattamento, indipendentemente dalla terapia fallita, al fine di ottimizzare la strategia di ritrattamento.

Le raccomandazioni per il ritrattamento dopo fallimento di DAA di seconda generazione sono basate su poche evidenze dirette di efficacia, seguendo il concetto di ritrattare con una combinazione di farmaci che non abbia cross resistenza con i farmaci usati in precedenza e di utilizzare almeno un farmaco di una altra classe, assieme ad un farmaco ad alta barriera genetica di resistenza. Si consiglia, in questi casi, di preferire lo schema riservato ai pazienti più difficili per ciò che riguarda durata e necessità dell'uso di ribavirina.

In accordo alla Determina AIFA n. 500/2017 e le nuove schede tecniche aggiornate ad Aprile 2017, sono oggi diventate prescrivibili, ma attualmente non completamente rimborsabili, le combinazioni di Zepatier con Sovaldi, nonché di Viekirax ± Exviera con Sovaldi, e Daklinza + Olysio con Sovaldi, per il ritrattamento di pazienti con infezione da HCV di genotipo 1a, 1b o 4 che abbiano già fallito un trattamento con un regime a base di NS5A.

A tale scopo sarà molto importante caratterizzare tramite il sequenziamento dei tre geni (NS3, NS5A e NS5B), la presenza di resistenza e/o cross-resistenza al precedente fallimento per individuare i pazienti che davvero possano trarre maggior beneficio dall'uso di tali combinazioni (già raccomandate nelle ultime linee Guida EASL 2016), usando i possibili seguenti schemi terapeutici:

FALLIMENTO A TERAPIA SOFOSBUVIR +RBV±INF	FASCIA A-PHT - RIMBORSABILI						FASCIA C – NON RIMBORSABILI	
	GRA/ELB**	SOF/VEL	2D**	3D**	SOF/VEL+SIM	GLE/PIB	SOF ¹ +DACLA	SOF/LED ¹
GT1	12 SETT + RBV or 16 SETT + RBV*	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)	NO	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)	8-12 SETT ²	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)
GT2	NO	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)	NO	NO	NO ³	8-12 SETT ²	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)	NO
GT3	NO	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)	NO	NO	NO ³	16 SETT	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)	NO
GT4	12 SETT + RBV or 24 SETT + RBV*	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)	NO	NO ³	8-12 SETT ²	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)
GT5/6	NO	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)	NO	NO	NO ³	8-12 SETT ²	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)

*12 SETT + RBV per F0-F2 CON HCV RNA ≤800,000 (5.9 log) IU/ ml - oppure 16 SETT + RBV per F0-F2 con HCV RNA >800,000 (5.9 log) IU/ml e F3-F4

**Non adatto in pazienti con cirrosi di classe Child-Pugh B e C

1) In fascia "C" - LA NON RIMBORSABILITA' si riferisce a SOFOSBUVIR e SOF/LED

2) Il regime terapeutico a 12 SETTIMANE è indicato per i pazienti in cirrosi di classe Child A; non raccomandato nei pazienti in cirrosi di classe Child B e controindicato nei pazienti in cirrosi con classe Child C

3) Il simeprevir è indicato nel ritrattamento solo di pazienti con genotipo 1

FALLIMENTO A TERAPIA SIMEPREVIR+SOFOBUVIR	FASCIA A-PHT - RIMBORSABILI			FASCIA C – NON RIMBORSABILI	
	GRA/ELB*	3D*	SOF/VEL	SOF/LED ¹	SOF ¹ +DACLA
GT1	SCONSIGLIATO**	SCONSIGLIATO**	12 SETT + RBV (F0-F3) o 24 SETT + RBV (F4)	<i>12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)</i>	<i>12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)</i>
GT4	SCONSIGLIATO**	SCONSIGLIATO**	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)	<i>12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)</i>	<i>12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)</i>
GT5/6	NO	NO	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)	<i>12 SETT + RBV (F0-F3) or 24 SETT + RBV (F4)</i>	NO
* Non adatto in pazienti con cirrosi di classe Child-Pugh B e C **Non Non esistono studio a supporto dell'uso di questi regimi in tali pazienti 1) In fascia "C" - LA NON RIMBORASABILITA' si riferisce a SOFOBUVIR e SOF/LED					

FALLIMENTO A TERAPIA CON DAA, INCLUSI I FALLIMENTI A TERAPIA CON UN INIBITORE DELL'NS5A (ledipasvir, ombitasvir, daclatasvir, grazoprevir, glecaprevir)						
	FASCIA A-PHT - RIMBORSABILI			<i>FASCIA C – NON RIMBORSABILI</i>		
GENOTIPO	GRA/ELB¹	SOF/VEL*	SOF/VEL/VOX	<i>SOF/ LED⁵</i>	<i>SOF⁵+DAC</i>	<i>SOF⁵ + GRA/ELB¹</i>
GT1a	<i>12-24 SETTI+ RBV SCONSIGLIATO⁴</i>	<i>12-24 SETTI+ RBV SCONSIGLIATO²</i>	12 SETT	<i>24 SETT + RBV SCONSIGLIATO³</i>	<i>24 SETTI+ RBV SCONSIGLIATO³</i>	<i>24 SETTI + RBV</i>
GT1b	<i>12-24 SETTI+ RBV SCONSIGLIATO⁴</i>	<i>12-24 SETTI+ RBV SCONSIGLIATO²</i>	12 SETT	<i>12-24 SETTIMANE+ RBV SCONSIGLIATO³</i>	<i>12-24 SETTIMANE + RBV SCONSIGLIATO³</i>	<i>12 SETTI+ RBV (F0-F3) or 24 SETTI + RBV (F4)</i>
GT2	NO	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24SET + RBV(F4)	12 SETT	<i>NO</i>	<i>NO</i>	<i>NO</i>
GT3	NO	12 SETT + RBV (F0-F3) or 24SETTIMANE +RBV (F4)	12 SETT	<i>NO</i>	<i>NO</i>	<i>NO</i>
GT4	<i>12-24 SETTI + RBV SCONSIGLIATO⁴</i>	<i>12-24 SETTI+ RBV SCONSIGLIATO²</i>	12 SETT	<i>24 SETTIMANE + RBV SCONSIGLIATO³</i>	<i>24 SETTIMANE + RBV SCONSIGLIATO³</i>	<i>12 SETTI + RBV (F0-F3) or 24 SETTI+ RBV (F4)</i>
GT5/6	NO	12SETT (F0-F3) +RBV - 24SETT (F4)+ RBV	12 SETT	<i>NO</i>	<i>NO</i>	<i>NO</i>
1)Non adatto in pazienti con cirrosi di classe Child-Pugh B e C 2)In caso di paziente con <u>cirrosi scompensata Child-Pugh B</u> - nel quale l'utilizzo di inibitori dell'NS3 è controindicato- e <u>con urgenza terapeutica</u>, è possibile utilizzare lo schema a 24 sett + RBV 3)In caso di paziente con <u>cirrosi scompensata Child-Pugh B e C</u> - nel quale l'utilizzo di inibitori dell'NS3 è controindicato- e <u>con urgenza terapeutica</u>, è possibile utilizzare lo schema a 24 sett + RBV 4)Non esistono studio a supporto dell'uso di questi regimi in tali pazienti 5)Farmaco in fascia "C"- LA NON RIMBORASABILITA' si riferisce a SOFOSBUVIR e SOF/LED *Non vi sono dati clinici per supportare l'efficacia di sofosbuvir/velpatasvir per il trattamento dei pazienti nei quali è fallito un trattamento con un regime contenente un altro inibitore NS5A. Tuttavia, sulla base delle varianti associate alla resistenza (RAV) dell'NS5A, tipicamente presenti in pazienti nei quali è fallita la terapia con altri regimi contenenti un altro inibitore NS5A, della farmacologia in vitro di velpatasvir e degli esiti del trattamento con sofosbuvir/velpatasvir in pazienti naïve a NS5A con RAV dell'NS5A al basale arruolati negli studi ASTRAL, il trattamento con Eplusa + RBV per 24 settimane può essere considerato per pazienti nei quali è fallita la terapia con un regime contenente NS5A e che sono ritenuti ad alto rischio di progressione della malattia clinica e che non hanno opzioni di trattamento alternative.						

In considerazione delle scarse evidenze di efficacia dei DAA attualmente disponibili in pazienti con precedente fallimento terapeutico, ma soprattutto in considerazione della disponibilità prevista tra fine 2017- inizio 2018 della combinazione farmaceutica di 3° generazione (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) con indicazioni specifiche per il ritrattamento di tali pazienti, il GdL ha convenuto che, ferma restando la valutazione del medico specialista in funzione del singolo paziente, sia opportuno:

- Attendere la disponibilità di regimi terapeutici idonei al ritrattamento per quei pazienti in cui non venga rilevata urgenza di trattamento e per il quale non sia disponibile attualmente una strategia ottimale di cura.
- Procedere con il ritrattamento nei pazienti in cui sussista un'urgenza clinica; in tali casi si ribadisce e sottolinea l'invito ai medici specialisti di:
 - o valutare attentamente le eventuali varianti che possano conferire resistenza all'azione dei farmaci;
 - o utilizzare lo schema terapeutico riservato sia per durata che per utilizzo di RBV ai pazienti più "complessi";
 - o utilizzare il farmaco o la combinazione farmaceutica potenzialmente più efficace, ricorrendo se necessario alla prescrizione di combinazioni farmaceutiche solo parzialmente a carico del SSN.

In riferimento a quanto indicato, in virtù di quanto espresso nel capitolo precedente relativo alla rimborsabilità dei DAA, si sottolinea come le combinazioni terapeutiche illustrate, eccezion fatta per sofosbuvir/velpatasvir e glecaprevir/pibrentasvir, risultano ad oggi prescrivibili secondo le modalità imposte da scheda AIFA, ma rimborsabili solo ed esclusivamente per i farmaci posizionati in classe di rimborsabilità A-PHT.

Si rimanda alla brochure illustrative dei prodotti per un esteso esame dei dati di tollerabilità.

Link alle schede tecniche di AIFA:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Zepatier_HCV_05.04.2017.zip

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Viekirax_Exviera_HCV_05.04.2017.zip

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Daklinza_HCV_05.04.2017.zip

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Olysio_HCV_05.04.2017.zip

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Sovaldi_HCV_05.04.2017.zip

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Epclusa_HCV2017_%2029.05.2017.zip

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/scheda_MAVIRET_HCV_scheda_clinica_28.09.2017.zip

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Scheda_Vosevi_19.04.2018.zip

Nota 1

Da parte dei centri non prescrittori vi è l'obbligo di indirizzare i pazienti a tali centri per un giudizio finale di indicazione al trattamento e l'eventuale prescrizione e follow-up dello stesso.

Nota 2

Nel contesto del progetto di eliminazione dell'Epatite C - fortemente sostenuto dalla Regione Campania, come dimostrato dall'encomiabile impegno profuso e dalla stretta collaborazione instauratasi tra Istituzioni, Clinici e pazienti – ed in particolare in riferimento alla rilevazione ed inserimento di tutti i pazienti in percorsi diagnostico-terapeutici efficaci, il GdL ha sottolineato il ruolo chiave che il **Medico di Medicina Generale (MMG)** riveste.

In virtù di una più efficace, attiva e partecipe integrazione dei MMG nella rete di cura dei pazienti HCV, nonché nell'ottica di sempre migliorare e facilitare il percorso di accesso alle cure per tutti i pazienti, percorso che vede nella diagnosi e indirizzamento ai centri specialistici autorizzati i primi e fondamentali elementi di risposta al bisogno di salute dei cittadini, **il GdL sta elaborando le modalità tecniche per poter consentire ai MMG di “interagire” con la rete di gestione del paziente HCV, in particolare definendo, semplificando e standardizzando la procedura di accesso alla piattaforma SANIARP per il caricamento dei pazienti e inserimento nel percorso diagnostico terapeutico idoneo. Inoltre, sono in programma una serie di azioni tese a diffondere informazione relativamente alle nuove possibilità terapeutiche ed alle modalità di accesso alle stesse, rivolte proprio ai MMG e alla popolazione, attraverso la realizzazione e la distribuzione presso studi medici di MMG e farmacie, di opuscoli informativi contenenti tutte le informazioni fondamentali per iniziare il percorso di cura.**