



AISF

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998
Iscritta nell'Elenco di cui all'art. 1, comma 353, della Legge 23.12.2005 n. 266, D.P.C.M. 15.4.2011
Iscritta nell'Elenco di cui all'art. 14, comma 1, del D.L. 14.3.2005, n. 35, convertito nella Legge 14.5.2005 n. 80, D.P.C.M. 15.4.2011



PUBLIC AFFAIRS AWARDS

ECCELLENZA 2011

SOCIETA'
ASSOCIAZIONI
SCIENTIFICHE

Documento di indirizzo dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato per l'uso razionale di antivirali diretti di seconda generazione nelle categorie di pazienti affetti da epatite C cronica ammesse alla rimborsabilità in Italia

Documento pubblicato on line in data 17 Dicembre 2014

Commissione Consultiva sui nuovi farmaci per l'Epatite C

Alessio Aghemo, *Milano* - Raffaele Bruno (Coordinatore) *Pavia* - Barbara Coco, *Pisa*
Salvatore Petta, *Palermo*

Per la Commissione Permanente Trapianto

Pierluigi Toniutto (Coordinatore), *Udine*

Revisione interna ed advisory

Alfredo Aberti, *Padova* - Antonio Craxì, *Palermo*

Comitato Coordinatore AISF

Francesca Ceccherini Silberstein, *Roma* - Alessia Ciancio, *Torino*
Marco Marzioni (Segretario), *Ancona* - Maria Rendina, *Bari* - Marco Senzolo, *Padova*
Luca Valenti, *Milano*

RAZIONALE DEL DOCUMENTO

L'obiettivo di questo documento è quello di suggerire, alla luce delle evidenze scientifiche ad oggi disponibili, l'impiego clinico appropriato dei farmaci ad azione antivirale diretta di seconda generazione (DAA) nelle categorie di pazienti affetti da epatite C cronica, secondo i criteri di rimborsabilità approvati dall'Agenzia Italiana del Farmaco. Ciò allo scopo di massimizzare il beneficio clinico per i pazienti e per fare in modo che la corretta allocazione delle risorse favorisca, nel breve termine, l'accesso alla terapia con i DAA a tutti i pazienti affetti da epatite C cronica.

Nel documento vengono suggerite le opzioni terapeutiche ottimali per l'utilizzo del sofosbuvir (SOF) nelle categorie di pazienti per le quali è prevista la sua rimborsabilità in Italia. Viene anche considerata la sua combinazione con simeprevir (SMV), data per assunta la sua imminente disponibilità nella pratica clinica, in quanto tale farmaco per primo, tra i DAA, dovrebbe essere autorizzato alla prescrizione dopo il sofosbuvir. L'obiettivo finale è di fornire al clinico gli strumenti conoscitivi aggiornati per una valutazione delle indicazioni e delle modalità del trattamento, utilizzando gli schemi terapeutici più vantaggiosi per il paziente.

Il giudizio sui vari schemi terapeutici viene espresso come "ottimale", "subottimale" o "sconsigliato" tenendo in considerazione il beneficio che arreca al paziente, valutando cioè sia l'efficacia, la durata del trattamento e gli effetti indesiderati. Rimangono inalterate le considerazioni generali sulla gestione clinica del paziente epatopatico. In particolare, si raccomanda un attento monitoraggio del paziente dopo il termine di una terapia subottimale, se con malattia più avanzata e/o con pregresso scompenso per il rischio di danno epatico severo in caso di relapse con flare epatitico.

Il documento è stato redatto in base alle evidenze scientifiche ed in accordo all'art. 32 della Costituzione Italiana, che sancisce la tutela della salute come "diritto fondamentale dell'individuo e l'interesse della collettività"; non rappresenta una linea guida ma si allinea, per gli schemi terapeutici e le valutazioni di efficacia, alle correnti raccomandazioni EASL, oltre che ai precedenti documenti dell'Associazione. Il documento sarà periodicamente aggiornato in considerazione di eventuali nuove indicazioni, della disponibilità di altri farmaci utilizzabili singolarmente o in combinazioni.

TERAPIA DEL PAZIENTE CON CIRROSI IN CLASSE DI CHILD-PUGH A o B e/o CON HCC CON RISPOSTA COMPLETA A TERAPIE RESETTIVE CHIRURGICHE O LOCO-REGIONALI, NON CANDIDABILI A TRAPIANTO EPATICO, NEI QUALI LA MALATTIA EPATICA SIA DETERMINANTE PER LA PROGNOSI

Genotipo 1a, 1b naive o experienced con cirrosi CHILD A con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF + SMV ± RBV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici. L'aggiunta della RBV è suggerita nei pazienti con precedenti fallimenti ad altre terapie.		

PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	Subottimale	
Questo profilo terapeutico è gravato da oggettive limitazioni rispetto alla terapia ottimale, rispetto alla quale garantisce una probabilità di eradicazione significativamente minore. La necessità dell'impiego del PegIFN comporta inoltre un aggravio in termini di effetti indesiderati. Può rappresentare una opzione da considerare solo nei pazienti in classe A5 di Child-Pugh eleggibili al PegIFN, nei quali si rilevi che la malattia epatica possa progredire prima che sia disponibile la terapia di combinazione ottimale con schema interferon-free, in particolare se naive o relapser a precedenti trattamenti.		

SOF + RBV 24 settimane	Subottimale	
Questo profilo terapeutico garantisce una probabilità di eradicazione significativamente minore rispetto alla terapia ottimale. Può rappresentare una opzione da considerare solo nei pazienti ineleggibili al PegIFN nei quali si rilevi che la malattia possa progredire prima che sia disponibile la terapia di combinazione ottimale.		

PegIFN + RBV + SMV 48 settimane	Sconsigliata	
La durata della terapia e la necessità dell'impiego di PegIFN non rendono utile questo profilo in questa categoria di pazienti.		

Genotipo 1a, 1b naive o experienced con cirrosi CHILD B con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

Il trattamento del paziente in classe B di Child-Pugh è suggerito in ogni caso sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica, in centri epatologici con comprovata esperienza nella gestione dei pazienti con malattia epatica avanzata, in quanto non è escluso che la malattia possa progredire pur in presenza dell'abbattimento della replicazione virale. Un attento monitoraggio è raccomandabile anche dopo la sospensione del trattamento antivirale, in considerazione del rischio di scompenso epatico in caso di recidiva con flare epatitico.

SOF + RBV 24 settimane	Ottimale	
Nei pazienti con cirrosi in classe B di CHILD questa terapia rappresenta la scelta ottimale in termini di efficacia e sicurezza.		

SOF + SMV ± RBV 12 settimane	Subottimale	
L'utilizzo di SMV in pazienti in classe B di CHILD non ha ottenuto ancora sufficienti dati di sicurezza per cui deve essere considerato con cautela.		

PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	Sconsigliata	
L'uso di PegIFN è sconsigliato in questo gruppo di pazienti per l'elevato rischio di complicanze infettive.		

PegIFN + RBV + SMV 48 settimane	Sconsigliata	
L'uso di PegIFN è sconsigliato in questo gruppo di pazienti per l'elevato rischio di complicanze infettive.		

Genotipo 2: naive o experienced con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF + RBV 12/16 settimane	Ottimale	
<p>Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici. Nel paziente con cirrosi e precedente fallimento a PegIFN e Ribavirina si consiglia l'estensione a 16 settimane di terapia. Il trattamento del paziente in classe B di Child-Pugh è suggerito in ogni caso sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica e in centri epatologici con comprovata esperienza nella gestione dei pazienti con malattia epatica avanzata, in quanto non è escluso che la malattia possa progredire pur in presenza dell'abbattimento della replicazione virale.</p>		

Genotipo 3: naive o experienced con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF + RBV 24 settimane	Ottimale	
<p>Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici. Il trattamento del paziente in classe B di Child-Pugh è suggerito in ogni caso sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica e in centri epatologici con comprovata esperienza nella gestione dei pazienti con malattia epatica avanzata, in quanto non è escluso che la malattia possa progredire pur in presenza dell'abbattimento della replicazione virale.</p>		

PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	Subottimale	
<p>Questo schema terapeutico mostra un profilo di efficacia sovrapponibile a quello di SOF + RBV 24 settimane, pur non essendo disponibili studi di confronto diretto. È tuttavia considerato subottimale per la necessità dell'utilizzo di PegIFN ed il suo impiego va limitato ai pazienti in classe A di Child-Pugh</p>		

Genotipo 4 naive o experienced con cirrosi CHILD A con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF + SMV ± RBV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, con elevato profilo di efficacia, per quanto i dati disponibili siano ancora limitati. L'aggiunta della RBV è suggerita nei pazienti con precedenti fallimenti ad altre terapie.		

SOF + RBV 24 settimane	Subottimale	
Questo profilo terapeutico mostra un profilo di efficacia sovrapponibile a quello di SOF + SMV ± RBV 12 settimane, pur non essendo disponibili studi di confronto diretto, tuttavia ha lo svantaggio rispetto allo schema precedente di avere una durata maggiore e di esporre il paziente al rischio di anemia.		

PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	Subottimale	
Questo profilo terapeutico mostra un buon profilo di efficacia, ma è da considerarsi subottimale nel paziente cirrotico in classe A di Child-Pugh per la necessità di somministrare PegIFN		

PegIFN + RBV + SMV 24/48 settimane	Sconsigliata	
La durata della terapia e la necessità dell'impiego di PegIFN non rendono utile questo profilo in questa categoria di pazienti.		

Genotipo 4 naive o experienced con cirrosi CHILD B con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

Il trattamento del paziente in classe B di Child-Pugh è suggerito in ogni caso sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica, in centri epatologici con comprovata esperienza nella gestione dei pazienti con malattia epatica avanzata, in quanto non è escluso che la malattia possa progredire pur in presenza dell'abbattimento della replicazione virale. Un attento monitoraggio è raccomandabile anche dopo la sospensione del trattamento antivirale, in considerazione del rischio di scompenso epatico in caso di recidiva con flare epatitico.

SOF + RBV 24 settimane	Ottimale	
Nei pazienti con cirrosi in classe B di CHILD questa terapia rappresenta la scelta ottimale in termini di efficacia e sicurezza.		

SOF + SMV ± RBV 12 settimane	Subottimale	
L'utilizzo di SMV in pazienti in classe B di CHILD non ha ottenuto ancora sufficienti dati di sicurezza per cui deve essere considerato con cautela.		

PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	Sconsigliata	
L'uso di PegIFN è sconsigliato in questo gruppo di pazienti per l'elevato rischio di complicanze infettive.		

PegIFN + RBV + SMV 48 settimane	Sconsigliata	
L'uso di PegIFN è sconsigliato in questo gruppo di pazienti per l'elevato rischio di complicanze infettive.		

TERAPIA DEL PAZIENTE CON RECIDIVA DI EPATITE DOPO TRAPIANTO DI FEGATO CON FIBROSI METAVIR ≥ 2 (O S3 ISHAK) O CON VARIANTE FIBROSANTE COLESTATICA

La valutazione clinica e la terapia antivirale del paziente trapiantato di fegato è da considerarsi di stretta pertinenza dello specialista epatologo con comprovata esperienza nella gestione delle problematiche mediche del paziente sottoposto a trapianto di fegato

Genotipo 1a, 1b naive o experienced con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF + SMV ± RBV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici. L'aggiunta della RBV è suggerita nei pazienti con precedenti fallimenti ad altre terapie e/o con malattia avanzata. Il SMV possiede interazioni farmacologiche con la ciclosporina per cui è necessario un monitoraggio attento dei livelli plasmatici dell'immunosoppressore per un'eventuale modifica della sua posologia o la sua sostituzione con tacrolimus.		
SOF + RBV 24 settimane	Subottimale	
Questo schema terapeutico mostra un profilo di efficacia elevato ma inferiore rispetto alla terapia ottimale, pur non essendo disponibili studi di confronto diretto. Presenta lo svantaggio rispetto al trattamento precedente della durata più lunga e dell'uso della RBV la quale espone il paziente al rischio di anemia. Può rappresentare una opzione da considerare nei pazienti nei quali si rilevi che la malattia possa progredire prima che sia disponibile la terapia di combinazione ottimale o nei pazienti in cui le interazioni con gli immunosoppressori non siano adeguatamente gestibili.		
PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	Subottimale	
Questo profilo terapeutico mostra un profilo di efficacia inferiore rispetto alla terapia ottimale; può rappresentare una opzione da considerare nei pazienti candidabili alla terapia con PegIFN, nei quali si rilevi che la malattia possa progredire prima che sia disponibile la terapia di combinazione ottimale.		
PegIFN + RBV + SMV 48 settimane	Sconsigliata	
La durata della terapia e la necessità dell'impiego di PegIFN non rendono utile questo profilo in questa categoria di pazienti.		

Genotipo 2: naive o experienced con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF + RBV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici.		

Genotipo 3: naive o experienced con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF + RBV 24 settimane	Ottimale	
Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici.		

PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	Subottimale	
Questo profilo terapeutico mostra un profilo di efficacia sovrapponibile a quello di SOF + RBV 24 settimane, pur non essendo disponibili studi di confronto diretto. È tuttavia considerato subottimale per la necessità dell'utilizzo di PegIFN.		

Genotipo 4 naive o experienced con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF + SMV ± RBV 12 settimane	Ottimale	
<p>Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, con elevato profilo di efficacia, per quanto i dati disponibili siano ancora limitati. L'aggiunta della RBV è suggerita nei pazienti con precedenti fallimenti ad altre terapie. Il SMV possiede interazioni farmacologiche con la ciclosporina per cui è necessario un monitoraggio attento dei livelli plasmatici dell'immunosoppressore per un'eventuale modifica della sua posologia o la sua sostituzione con tacrolimus..</p>		
SOF + RBV 24 settimane	Subottimale	
<p>Questo profilo terapeutico mostra un profilo di efficacia sovrapponibile a quello di SOF + SMV ± RBV 12 settimane, pur non essendo disponibili studi di confronto diretto. Tuttavia presenta lo svantaggio rispetto al trattamento precedente della durata più lunga e dell'uso della RBV la quale espone il paziente al rischio di sviluppo di anemia. Può rappresentare una opzione da considerare nei pazienti nei quali si rilevi che la malattia possa progredire prima che sia disponibile la terapia di combinazione ottimale o nei pazienti con in cui le interazioni con gli immunosoppressori non siano adeguatamente gestibili.</p>		
PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	Subottimale	
<p>Questo profilo terapeutico mostra un buon profilo di efficacia, ma è da considerarsi subottimale per la necessità dell'utilizzo di PegIFN.</p>		
PegIFN + RBV + SMV 24/48 settimane	Sconsigliato	
<p>La durata della terapia e la necessità dell'impiego di PegIFN non rendono utile questo profilo in questa categoria di pazienti.</p>		

TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON GRAVI MANIFESTAZIONI EXTRA-EPATICHE HCV-CORRELATE (SINDROME CRIOGLOBULINEMICA CON DANNO D'ORGANO, SINDROMI LINFOPROLIFERATIVE A CELLULE B)

Genotipo 1a, 1b naive o experienced con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF + SMV ± RBV 12 settimane	Ottimale	
<p>Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici. L'aggiunta della RBV è suggerita nei pazienti con precedenti fallimenti e, qualora possibile, nei pazienti con malattia avanzata.</p>		

PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	Subottimale	
<p>Questo profilo terapeutico è gravato dalla necessità dell'impiego del PegIFN che comporta un aggravio in termini di effetti indesiderati. Può essere indicata per pazienti eleggibili a PEG-IFN, in particolare se naive o relapser, nei quali la severità della patologia rende rischioso attendere la disponibilità di SMV.</p>		

SOF + RBV 24 settimane	Subottimale	
<p>Questo profilo terapeutico garantisce una probabilità di eradicazione significativamente minore rispetto alla terapia ottimale ed anche alla terapia con PegIFN. Può essere considerata in quei pazienti in cui si ritenga che la malattia epatica o le manifestazioni extraepatiche possano progredire prima che sia disponibile la terapia di combinazione ottimale e nel paziente non candidabile alla terapia con PegIFN.</p>		

PegIFN + RBV + SMV 48 settimane	Sconsigliata	
<p>La durata della terapia e la necessità dell'impiego di PegIFN non rendono utile questo profilo in questa categoria di pazienti.</p>		

Genotipo 2: naive o experienced con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF + RBV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici.		

Genotipo 3: naive o experienced con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF + RBV 24 settimane	Ottimale	
Rappresenta la terapia ottimale in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici.		

PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	Subottimale	
Questo profilo terapeutico mostra un profilo di efficacia sovrapponibile a quello di SOF + RBV 24 settimane, pur non essendo disponibili studi di confronto diretto. Questo profilo terapeutico è tuttavia gravato dalla necessità dell'impiego del PegIFN che comporta un aggravio in termini di effetti indesiderati		

Genotipo 4 naive o experienced con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF + SMV ± RBV 12 settimane	Ottimale	
<p>Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, con elevato profilo di efficacia, per quanto i dati disponibili siano ancora limitati. L'aggiunta della RBV è suggerita nei pazienti experienced e, qualora possibile, nei pazienti con malattia avanzata.</p>		
SOF + RBV 24 settimane	Ottimale	
<p>Questo profilo terapeutico mostra un profilo di efficacia sovrapponibile a quello di SOF + SMV ± RBV 12 settimane, pur non essendo disponibili studi di confronto diretto.</p>		
PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	Subottimale	
<p>Questo profilo terapeutico mostra un buon profilo di efficacia, ma è da considerarsi subottimale per la necessità dell'utilizzo di PegIFN che non si associa ad un' aumentata efficacia rispetto a regimi privi di PegIFN.</p>		
PegIFN + RBV + SMV 24/48 settimane	Sconsigliata	
<p>Questo profilo terapeutico mostra un buon profilo di efficacia, ma è da considerarsi subottimale per la necessità dell'utilizzo di PegIFN che non si associa ad un' aumentata efficacia rispetto a regimi privi di PegIFN, e per la durata complessiva del trattamento.</p>		

TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON FIBROSI METAVIR F3 (O CORRISPONDENTE ISHAK)

Genotipo 1a, 1b naive o experienced con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF + SMV ± RBV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici. L'aggiunta della RBV è suggerita nei pazienti con precedenti fallimenti.		
PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	Subottimale	
Questo profilo terapeutico è gravato dalla necessità dell'impiego del PegIFN che comporta un aggravio in termini di effetti indesiderati. Può rappresentare una opzione da considerare nei pazienti eleggibili al PegIFN, nei quali si rilevi che la malattia epatica possa progredire prima che sia disponibile la terapia di combinazione ottimale con schema interferon-free, in particolare se naive o relapser a precedenti trattamenti.		
PegIFN + RBV + SMV 24 settimane	Subottimale	
La durata protratta della terapia e la necessità dell'impiego di PegIFN non rendono ottimale questo profilo terapeutico. in questa categoria di pazienti. Può rappresentare una opzione da considerare nei pazienti eleggibili al PegIFN, nei quali si rilevi che la malattia epatica possa progredire prima che sia disponibile la terapia di combinazione ottimale con schema interferon-free, in particolare se di genotipo 1b, naive o relapser a precedenti trattamenti.		
SOF + RBV 24 settimane	Sconsigliata	
Questo profilo terapeutico garantisce una probabilità di eradicazione significativamente minore rispetto alla terapia ottimale.		
PegIFN + RBV + SMV 48 settimane	Sconsigliata	
La durata della terapia e la necessità dell'impiego di PegIFN non rendono utile questo profilo in questa categoria di pazienti.		

Genotipo 2: naive o experienced con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF + RBV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici.		

Genotipo 3: naive o experienced con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF + RBV 24 settimane	Ottimale	
Rappresenta la terapia ottimale in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici.		

PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	Subttimale	
Questo profilo terapeutico mostra un profilo di efficacia sovrapponibile a quello di SOF + RBV 24 settimane, pur non essendo disponibili studi di confronto diretto. Questo profilo terapeutico è tuttavia gravato dalla necessità dell'impiego del PegIFN che comporta un aggravio in termini di effetti indesiderati.		

Genotipo 4 naive o experienced con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF + SMV ± RBV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, con elevato profilo di efficacia, per quanto i dati disponibili siano ancora limitati. L'aggiunta della RBV è suggerita nei pazienti experienced e, qualora possibile, nei pazienti con malattia avanzata.		
SOF + RBV 24 settimane	Ottimale	
Questo profilo terapeutico mostra un profilo di efficacia sovrapponibile a quello di SOF + SMV ± RBV 12 settimane, pur non essendo disponibili studi di confronto diretto.		
PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	Subottimale	
Questo profilo terapeutico mostra un buon profilo di efficacia, ma è da considerarsi subottimale per la necessità dell'utilizzo di PegIFN che non si associa ad un' aumentata efficacia rispetto a regimi privi di PegIFN.		
PegIFN + RBV + SMV 24 settimane	Subottimale	
La durata protratta della terapia e la necessità dell'impiego di PegIFN non rendono ottimale questo profilo terapeutico. Può rappresentare una opzione da considerare nei pazienti eleggibili al PegIFN, nei quali si rilevi che la malattia epatica possa progredire prima che sia disponibile la terapia di combinazione ottimale con schema interferon-free nei pazienti naive o relapser a precedenti trattamenti.		
PegIFN + RBV + SMV 48 settimane	Sconsigliata	
Questo profilo terapeutico mostra un buon profilo di efficacia, ma è da considerarsi subottimale per la necessità dell'utilizzo di PegIFN che non si associa ad un' aumentata efficacia rispetto a regimi privi di PegIFN, e per la durata complessiva del trattamento.		

TERAPIA DEL PAZIENTE IN LISTA PER TRAPIANTO EPATICO CON CIRROSI MELD <25 e/o CON HCC ALL'INTERNO DEI CRITERI DI MILANO CON LA POSSIBILITA' DI ATTESA IN LISTA DI ALMENO 2 MESI

L'indicazione e la gestione della terapia antivirale nei pazienti in lista di attesa per trapianto è raccomandata solo per epatologi esperti nella gestione del paziente con malattia di fegato avanzata, operanti o in stretta collaborazione con gli epatologi referenti dei centri di trapianto epatico. Al fine di ottenere una efficace prevenzione della ricorrenza della epatite HCV relata post trapianto è necessario mantenere il paziente con una soppressione della replica virale di almeno 30 giorni continuativi prima del trapianto. Per questa motivazione, la scelta del paziente da candidare alla terapia antivirale pre-trapianto deve tenere conto del raggiungimento di tale obiettivo.

Genotipo 1a, 1b naive o experienced con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF + RBV fino al momento del trapianto o per un massimo di 48 settimane	Ottimale	
Rappresenta la terapia di scelta nei pazienti con cirrosi epatica in classe A di CPT nell'attesa della disponibilità di SMV e nei pazienti con malattia epatica scompensata in classe B o C di CPT o con MELD <25.		
SOF + SMV ± RBV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta la terapia di scelta nei pazienti con cirrosi epatica in classe A di CPT, in quanto con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici. L'aggiunta della RBV è suggerita nei pazienti con precedenti fallimenti ad altre terapie.		
PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	Subottimale	
Questo profilo terapeutico è potenzialmente considerabile solo nei pazienti con cirrosi epatica in perfetto compenso clinico in classe CPT A5. Lo svantaggio rispetto ai sopracitati schemi di terapia è legato alla necessità dell'impiego del PegIFN e ai maggiori effetti collaterali.		
PegIFN + RBV + SMV 48 settimane	Sconsigliata	
Questo profilo terapeutico è gravato dalla necessità dell'impiego del PegIFN e dalla lunga durata di trattamento che non lo rende competitivo in termini di efficacia e durata con nessuno degli schemi precedenti.		

Genotipo 2: naive o experienced con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF + RBV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici.		

Genotipo 3: naive o experienced con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF + RBV 24 settimane	Ottimale	
Rappresenta la terapia ottimale in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici.		

PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	Subottimale	
Questo profilo terapeutico nonostante offra il vantaggio della più breve durata rispetto al precedente, è gravato dalla necessità dell'impiego del PegIFN. Può essere considerato nei pazienti con cirrosi epatica in perfetto compenso clinico e in classe CPT A5.		

Genotipo 4 naive o experienced con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF + SMV ± RBV 12 settimane	Ottimale	
<p>Rappresenta la terapia di scelta nei pazienti con cirrosi epatica in classe A di CPT, in quanto con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici. L'aggiunta della RBV è suggerita nei pazienti con precedenti fallimenti ad altre terapie.</p>		
SOF + RBV fino al momento del trapianto o per un massimo di 48 settimane	Ottimale	
<p>Rappresenta la terapia di scelta nei pazienti con cirrosi epatica in classe A di CPT nell'attesa della disponibilità di SMV e nei pazienti con malattia epatica scompensata in classe B o C di CPT o con MELD <25.</p>		
PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	Subottimale	
<p>Questo profilo terapeutico è potenzialmente considerabile solo nei pazienti con cirrosi epatica in perfetto compenso clinico in classe CPT A5. Lo svantaggio rispetto ai sopracitati schemi di terapia è legato alla necessità dell'impiego del PegIFN e ai maggiori effetti collaterali, rendendolo non competitivo in termini di efficacia e durata con lo schema SOF + SMV ± RBV per 12 settimane.</p>		
PegIFN + RBV + SMV 48 settimane	Sconsigliata	
<p>Questo profilo terapeutico è gravato dalla necessità dell'impiego del PegIFN e dalla lunga durata di trattamento che non lo rende competitivo in termini di efficacia e durata con nessuno degli schemi precedenti.</p>		

TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA DOPO TRAPIANTO DI ORGANO SOLIDO (NON FEGATO) O DI MIDOLLO CON FIBROSI METAVIR ≥ 2 (O CORRISPONDENTE ISHAK)

Genotipo 1a, 1b naive o experienced con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF + SMV \pm RBV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici. L'aggiunta della RBV è suggerita nei pazienti con precedenti fallimenti e, qualora possibile, nei pazienti con malattia avanzata.		

SOF + RBV 24 settimane	Subottimale	
Questo profilo terapeutico garantisce una probabilità di eradicazione significativamente minore rispetto alla terapia ottimale.		

PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	Sconsigliata	
Questo profilo terapeutico è gravato dalla necessità dell'impiego del PegIFN che è controindicato in pazienti sottoposti a trapianto d'organo solido		

PegIFN + RBV + SMV 48 settimane	Sconsigliata	
Questo profilo terapeutico è gravato dalla necessità dell'impiego del PegIFN che è controindicato in pazienti sottoposti a trapianto d'organo solido		

Genotipo 2: naive o experienced con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF + RBV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici.		

Genotipo 3: naive o experienced con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF + RBV 24 settimane	Ottimale	
Rappresenta la terapia ottimale in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici.		

PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	Sconsigliata	
Questo profilo terapeutico è gravato dalla necessità dell'impiego del PegIFN che è controindicato in pazienti sottoposti a trapianto d'organo solido		

Genotipo 4 naive o experienced con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF + SMV ± RBV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, con elevato profilo di efficacia, per quanto i dati disponibili siano ancora limitati. L'aggiunta della RBV è suggerita nei pazienti experienced e, qualora possibile, nei pazienti con malattia avanzata.		

SOF + RBV 24 settimane	Ottimale	
Questo profilo terapeutico mostra un profilo di efficacia sovrapponibile a quello di SOF + SMV ± RBV 12 settimane, pur non essendo disponibili studi di confronto diretto.		

PegIFN + RBV + SOF 12 settimane	Sconsigliata	
Questo profilo terapeutico è gravato dalla necessità dell'impiego del PegIFN che è controindicato in pazienti sottoposti a trapianto d'organo solido		

PegIFN + RBV + SMV 48 settimane	Sconsigliata	
Questo profilo terapeutico è gravato dalla necessità dell'impiego del PegIFN che è controindicato in pazienti sottoposti a trapianto d'organo solido		

Conflict of Interest Statement

Esempi: Advisory boards, consulting fees, research grants, speakers bureau, economical support for meeting organization.

Estensore/Revisore	Aziende Farmaceutiche/ Diagnostiche	Relazione
Alessio Aghemo	AbbVie, Gilead Sciences, Janssen Cilag AbbVie, Gilead Sciences, MSD, Janssen Cilag	Advisory boards Speaker Bureau
Barbara Coco	Nessuna	Nessuna
Raffaele Bruno	AbbVie, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, Janssen Cilag, MSD, Roche	He acted as an advisor and/or lecturer
Salvatore Petta	AbbVie, Janssen Cilag, MSD	Advisory boards, consulting fees
Pierluigi Toniutto	AbbVie, Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, MSD, Novartis Farma, Roche	Advisory boards, Speakers Bureau
Alfredo Alberti	AbbVie, Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, MSD, Novartis Farma, Janssen Cilag, Roche	Advisory boards, Speakers bureau, research grants, support for sponsored meetings
Antonio Craxì	Abbott, AbbVie, Achillion, Bayer, Bristol Myers Squibb, Genentech, Gilead Sciences, Janssen Cilag, MSD, Novartis Farma, Roche	Consultancy, advisory boards, research grants
Francesca Ceccherini Silberstein	AbbVie, Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, MSD, ViiV, Roche	Advisory boards, consulting, research grants, speakers bureau/lectures, support for meeting organization
Alessia Ciancio	1-Roche, 2-MSD, 3-Bristol Myers Squibb, 4-Gilead Sciences, 5-Janssen Cilag, 6-AbbVie	Advisory boards: 4, 6 Speakers bureau: 1,2,3,4,5,6
Marco Marzioni	Nessuna	Nessuna
Maria Rendina	1-Roche, 2-MSD, 3-Bristol Myers Squibb, 4-Gilead Sciences, 5-Biotest Italia, 6-Kedrion, 7-Grifols Italia 8-AbbVie	Advisory boards: 1,2,6,8 Speakers bureau: 1,2,3,4,5,6,7 Consulting fees: 6,7
Marco Senzolo	Novartis, Astellas, Biotest, Alexion	Economical support in meeting organization
Luca Valenti	Nessuna	Nessuna