

9 Aprile 2014
Starhotels President
Genova



SOCIETA' ITALIANA DI FARMACIA
OSPEDALIERA E DEI SERVIZI FARMACEUTICI
DELLE AZIENDE SANITARIE

FOCUS SU EPATITE C E TERAPIE DI NUOVA GENERAZIONE

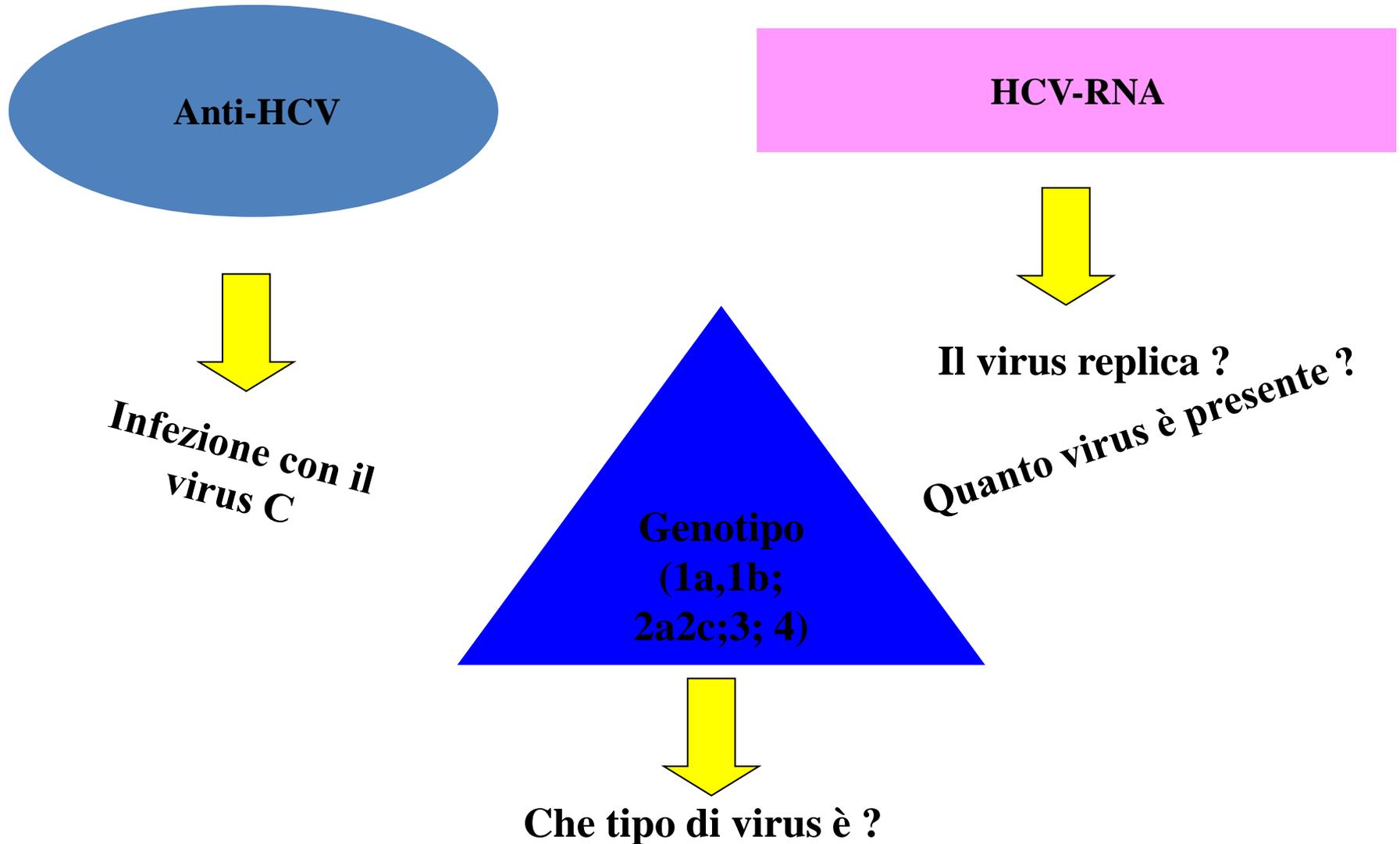
Diagnosi e terapia dell'epatite C

Antonino Picciotto
*U.O.s. "Diagnosi e terapia delle epatopatie"
e Ambulatorio Trapianto di fegato*
Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche
IRCCS A.U.O. San Martino IST Genova

Agenda

- Inquadramento del paziente con infezione da virus C
 - La sierologia
 - La clinica
 - La stadiazione morfologica
- La terapia oggi
 - Trattare o rimandare?

HCV: caratterizzazione virologica



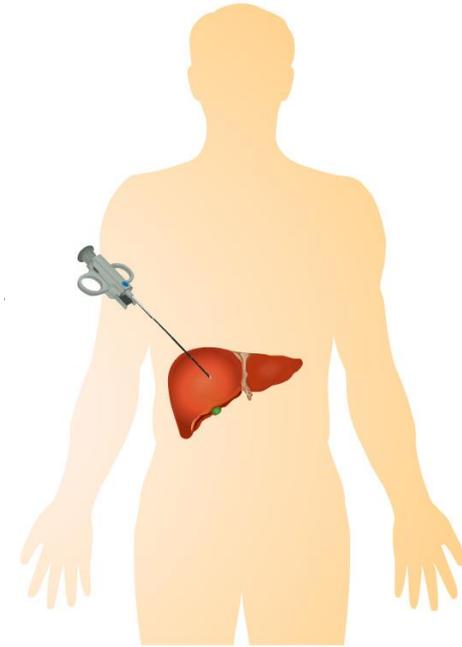
Valutazione del paziente con infezione da virus C

- **Il laboratorio:**
 - I marcatori del virus C
 - I test epatici
(AST, ALT, fosfatasi alcalina, gamma-GT, bilirubina totale e frazionata
proteine totali con elettroforesi, T.Quick)
- **L' esame obiettivo:** Caratteri del fegato (volume, consistenza, margine)
Milza (volume)

- **Gli esami strumentali:**
 - Ecografia addome superiore
 - Biopsia epatica (“grading” della necrosi e della infiammazione; “staging” della fibrosi)
 - Elastografia epatica

Valutazione dell'epatopatia e impostazione della terapia

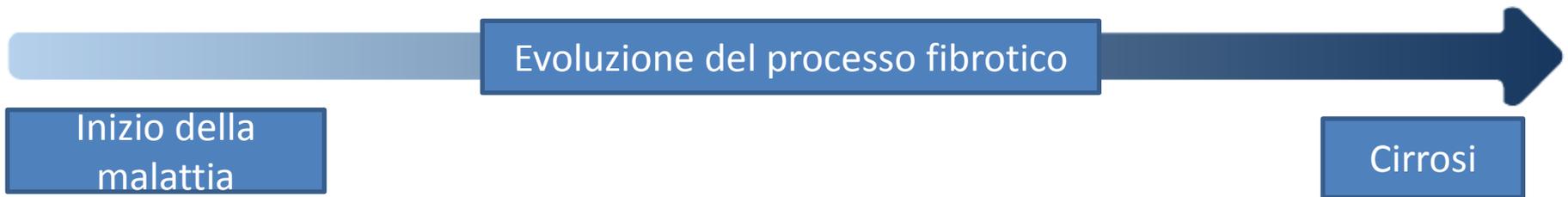
- L'identificazione dei pazienti con cirrosi è di particolare importanza perché:
 - ha impatto sulla diagnosi e sulla risposta alla terapia
 - rende necessario un monitoraggio per l'HCC.
- La valutazione della gravità dell'epatopatia dovrebbe essere condotta indipendentemente dalle concentrazioni di ALT dato che l'epatopatia può progredire anche con livelli di ALT persistentemente normali.
- La valutazione della gravità della fibrosi epatica è importante quando bisogna impostare la strategia terapeutica.
- La biopsia epatica è ancora considerata il metodo di riferimento per valutare il grado dell'infiammazione e lo stadio della fibrosi.



Grading e staging istologici

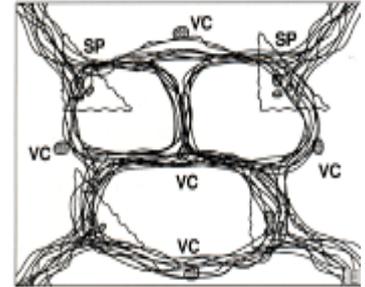
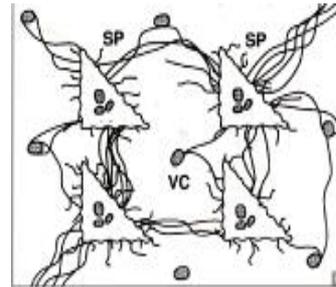
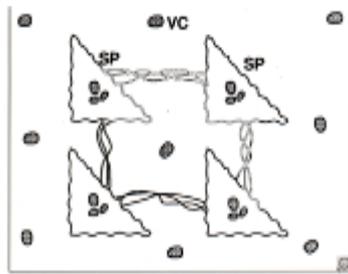
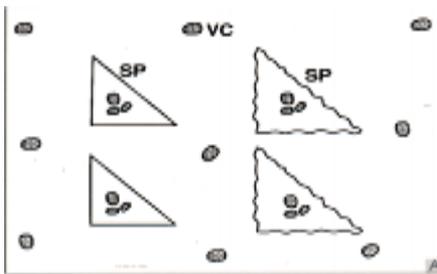
- Il grading e lo staging istologici consentono di valutare l'attività infiammatoria e l'evoluzione del processo fibrotico.

Staging: valutazione della fibrosi come indicatore del vero stadio di malattia

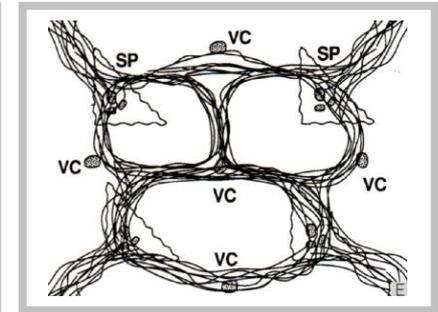
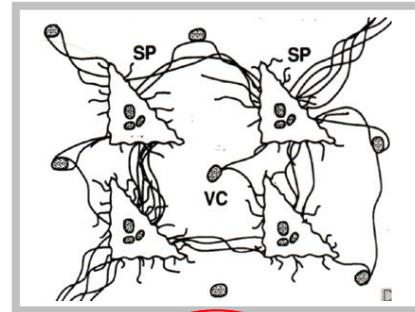
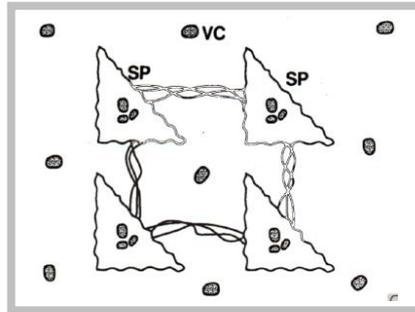
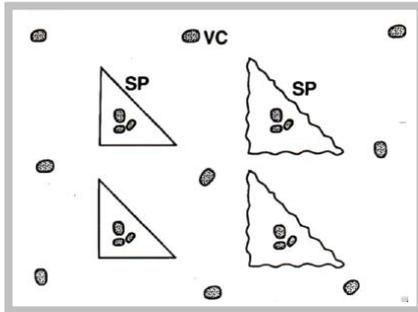


Grading: valutazione dell'attività infiammatoria della malattia

F i b r o s i C i r r o s i



Biopsia epatica: "staging" della fibrosi



Knodell ⁽¹⁾
(HAI)

Bedossa ⁽²⁾
(Metavir)

Ishak ⁽³⁾
(HAI)

Fibrosi	Knodell ⁽¹⁾ (HAI)	Bedossa ⁽²⁾ (Metavir)	Ishak ⁽³⁾ (HAI)
Nulla	0	0	0
Fibrosi portale (alcuni)	1	1	1
Fibrosi portale (molti)	1	1	2
Setti fibrotici (pochi)	3	2	3
Setti fibrotici (molti)	3	3	4
Cirrosi incompleta	4	4	5
Cirrosi	4	4	6

1. *Hepatology* 1981; 2. *Hepatology* 1996; 3. *J Hepatol* 1995

• Test e metodiche non invasive per stadiare la fibrosi

- Tests sierologici (FibroTest, ActiveTest, APRI ...)
- Valutazione della “stiffness (rigidità)” epatica (Fibroscan®)
- Vantaggi
 - metodiche non invasive facili da ripetere nel tempo
 - costi relativamente contenuti del test rispetto alla biopsia (ma nel caso del Fibroscan® va ammortizzato il costo dell' apparecchio)
- Limitazioni
 - scarsa discriminazione degli stadi intermedi (identifica bene F3/F4 vs F0/F1 ma non F1 vs F2 o F2 vs F3)

Elastografia epatica (FibroScan)



Rapido (5 min)

Ambulatoriale

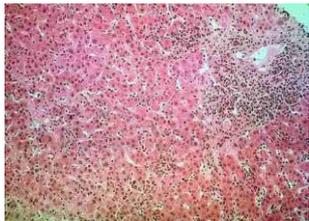
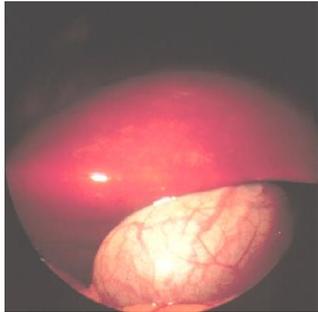
Risultato immediato

Breve training
per l'esecutore
(100 esami)

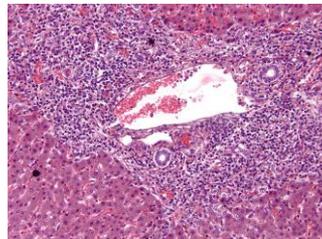
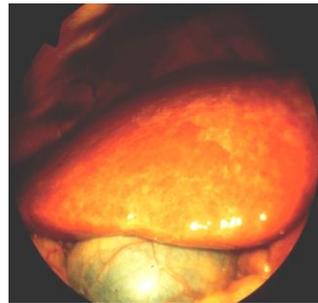


Storia naturale dell'epatite da virus C

Epatite acuta

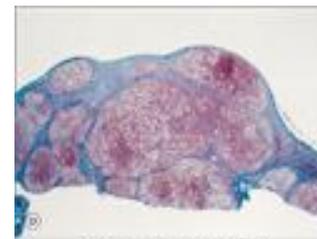
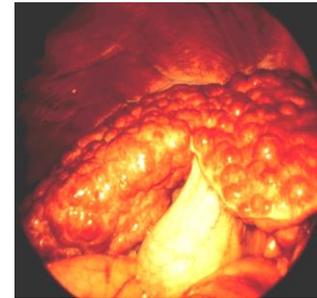


Epatite cronica



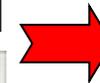
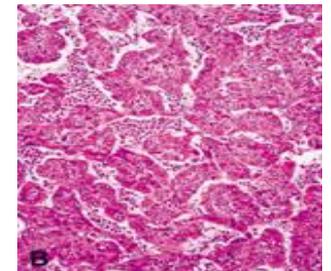
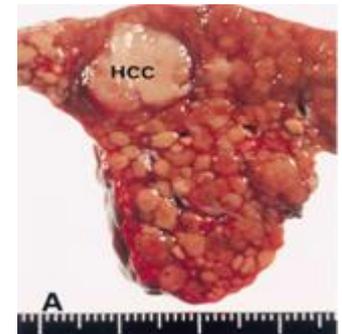
Δ%

Cirrosi



Δ%

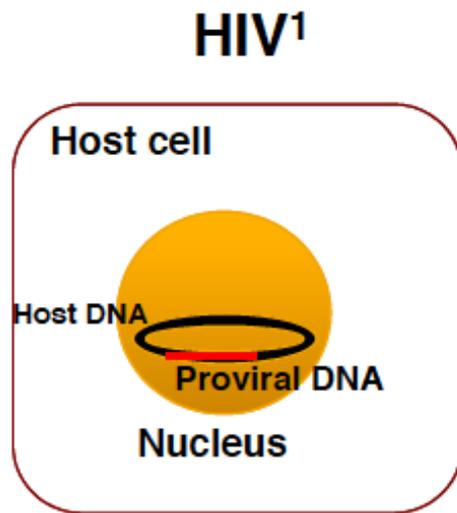
Epatocarcinoma



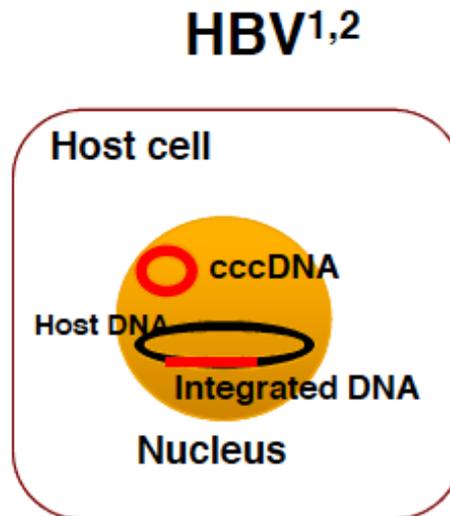
Δ%

© 2005 Elsevier Inc. All rights reserved.

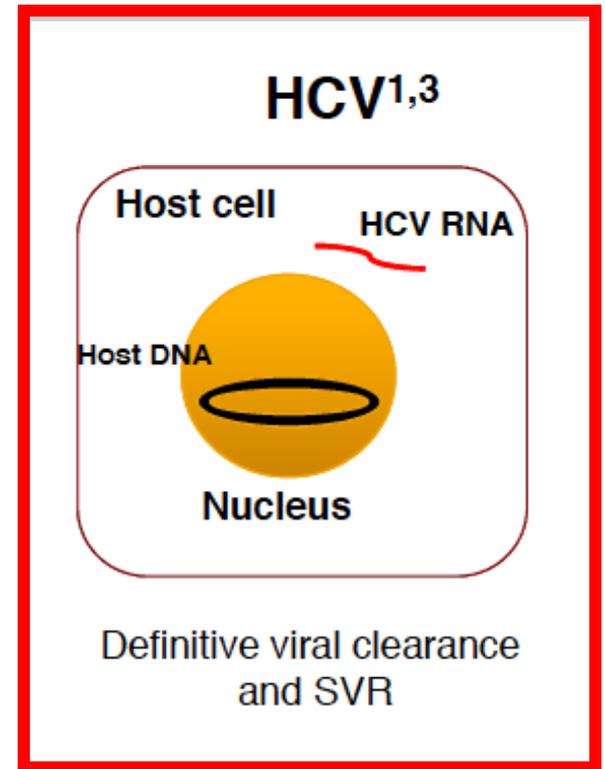
Treatment endpoints in HIV, HBV and HCV infections



Life-long suppression
of viral replication



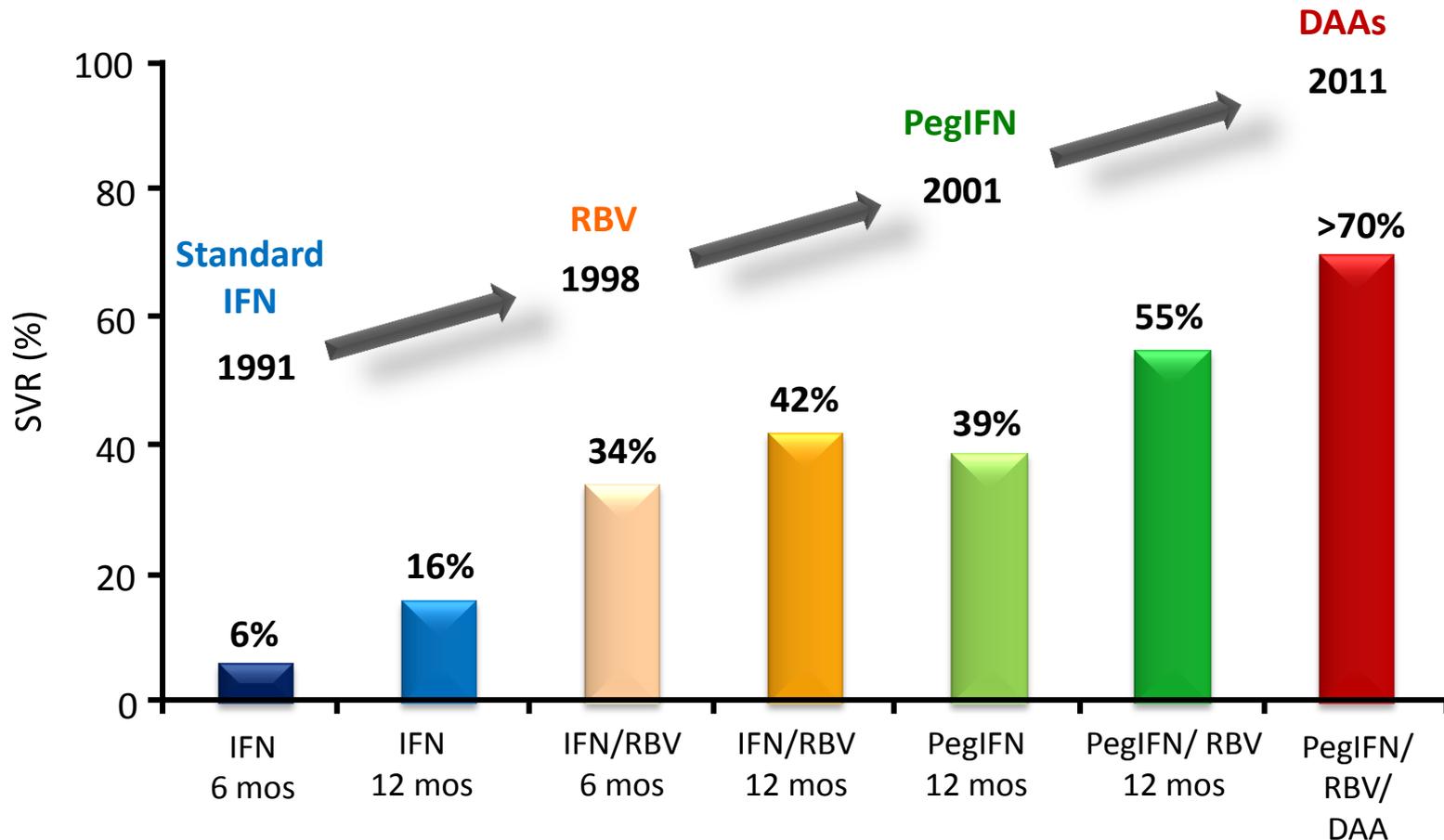
Long-term suppression
of viral replication



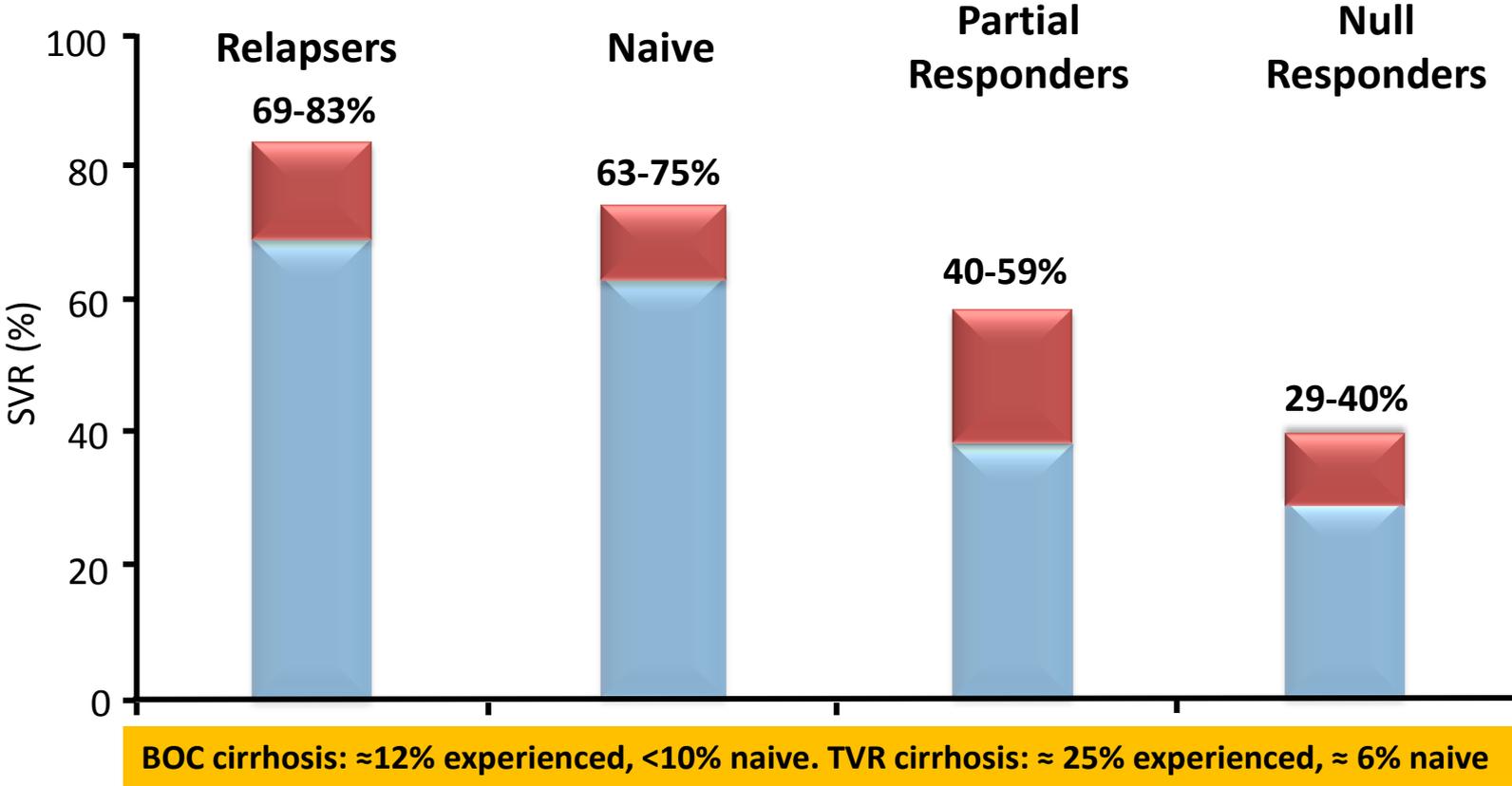
Definitive viral clearance
and SVR

Adapted from 1. Sorriano V, et al. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1-4. 2. Locarnini S and Zoulim F. *Antiviral Therapy* 2010;15 (suppl 3):3-14. 3. Sarrazin C and Zeuzem S. *Gastroenterology* 2010;138:447-462.

Milestones therapy of chronic hepatitis C



Risposta virologica sostenuta con PEG-IFN e BOC/TVR sulla base della storia terapeutica



Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011;364:1195-1206. Jacobson IM, et al. N Engl J Med. 2011;364: 2405-2416. Bacon BR, et al. N Engl J Med. 2011;364:1207-1217. Zeuzem S, et al. N Engl J Med. 2011;364: 2417-2428. Bronowicki JP, et al. EASL 2012. Abstract 11.

Terapia dell'epatite C oggi *(9 Aprile 2014)* in Italia

- Genotipo 1 : PegIFN e RBV \pm Telaprevir o Boceprevir
- Genotipi 2, 3, o 4: PegIFN e RBV

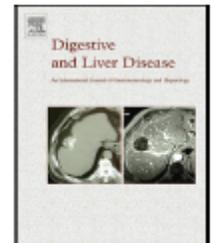


ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Digestive and Liver Disease

journal homepage: www.elsevier.com/locate/dld



Review article

Triple therapy with first-generation Protease Inhibitors for patients with genotype 1 chronic hepatitis C: Recommendations of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF)



Italian Association for the Study of the Liver (AISF)



Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C

The following regimens are NOT recommended for treatment-naive patients with HCV genotype 1.

- **PEG/RBV with or without telaprevir or boceprevir for 24 to 48 weeks**

Rating: Class IIb, Level A

- **Monotherapy with PEG, RBV, or a DAA**

Rating: Class III, Level A

The following regimens are NOT recommended for PEG/RBV (with or without an HCV protease inhibitor) nonresponder patients with HCV genotype 1:

- **PEG/RBV with or without telaprevir or boceprevir**

Rating: Class IIb, Level A

- **Monotherapy with PEG, RBV, or a DAA**

Rating: Class III, Level A

For nonresponder patients with genotype 1 and a history of decompensated cirrhosis (moderate or severe hepatic impairment; CTP class B or C), treatment is not indicated because of the risks of PEG and boceprevir and telaprevir in this population.



**Recommendations for Testing, Managing,
and Treating Hepatitis C**

Recommended regimen for treatment-naive patients with HCV genotype 1 who are eligible to receive IFN.

Daily sofosbuvir (400 mg) and weight-based RBV (1000 mg [<75 kg] to 1200 mg [≥ 75 kg]) plus weekly PEG for 12 weeks is recommended for IFN-eligible persons with HCV genotype 1 infection, regardless of subtype.

Rating: Class I, Level A

Recommended regimen for treatment-naive patients with HCV genotype 1 who are not eligible to receive IFN.

Daily sofosbuvir (400 mg) plus simeprevir (150 mg), with or without weight-based RBV (1000 mg [<75 kg] to 1200 mg [≥ 75 kg]) for 12 weeks is recommended for IFN-ineligible patients with HCV genotype 1 infection, regardless of subtype.

Rating: Class I, Level B



Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C

Recommended regimen for HCV genotype 1 PEG/RBV (without an HCV protease inhibitor) nonresponder patients:

Daily sofosbuvir (400 mg) plus simeprevir (150 mg), with or without weight-based RBV (1000 mg [<75 kg] to 1200 mg [≥ 75 kg]) for 12 weeks is recommended for retreatment of HCV genotype 1 infection, regardless of subtype or IFN eligibility

Rating: Class IIa, Level B

Alternative regimen for PEG/RBV (with or without an HCV protease inhibitor) nonresponder patients with HCV genotype 1 who are eligible to receive IFN.

Daily sofosbuvir (400 mg) for 12 weeks and weight-based RBV (1000 mg [<75 kg] to 1200 mg [≥ 75 kg]) plus weekly PEG for 12 to 24 weeks is an alternative for retreatment of IFN-eligible persons with HCV genotype 1 infection, regardless of subtype.

Rating: Class IIb, Level C



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**

Indicazioni e gestione dei trattamenti anti-HCV nei pazienti con epatite cronica: linee di indirizzo dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF)

Documento pubblicato on line in data 31 Marzo 2014

Terapia nel G1 “naive”

Stadio di malattia	Regime terapeutico	Durata della terapia (settimane)	SVR (%)	N° pazienti trattati	Referenze
Non cirrotico	PegIFN+RBV	48	57	1530	Manns MP, et al. Lancet. 2001;358:958-965.
	PegIFN+RBV*	48	83	161	Thompson A, Gastroenterology 2010;139:120-129.
	PegIFN+RBV+BOC	28 o 48	65	337	Poordad F, NEJM 2011;364:1195-206
	PegIFN+RBV+TVR	24 o 48	78	341	Jacobson IM, NEJMed 2011;364:2405-15
	PegIFN+RBV+SOF	12	92	273	Lawitz E., NEJM 2013; 368:1878-87
	SOF+RBV	24	73	33	Osinusi A, JAMA 2013; Lalezari L, EASL 2013
Cirrotico	PegIFN+RBV	48	44	1530	Manns MP, et al. Lancet. 2001;358:958-965.
	PegIFN+RBV"	48	88	9	Thompson A, Gastroenterology 2010;139:120-129.
	PegIFN+RBV+BOC	48	41	24	Poordad F, NEJM 2011;364:1195-206
	PegIFN+RBV+TVR	48	71	21	Jacobson IM, NEJMed 2011
	PegIFN+RBV+SOF	12	79	54	Lawitz E., NEJM 2013; 368:1878-87
	SOF+RBV°	24	38	13	Osinusi A, JAMA 2013

* Riferito a pazienti F0-F2 ed applicabile se RVR

" Riferito a pazienti F3-F4 ed applicabile se RVR

° Riferito a pazienti F3-F4

Terapia nel G1 già trattato con PEG-IFN e RBV

Risposta al trattamento precedente	Stadio di malattia	Regime terapeutico	Durata della terapia (settimane)	SVR (%)	N° pazienti trattati	Referenze
Relapser	Non cirrotico	PegIFN+RBV+BOC	48	81	101	Bruno S J hepatol 2013; Vierling J Hepatol in press
		PegIFN+RBV+TVR	48	83	81	Zeuzem NEJM 2011
	Cirrotico	PegIFN+RBV+BOC	48	85	20	Bruno S J Hepatol 2013; Vierling J Hepatol in press
		PegIFN+RBV+TVR	48	84	84	Zeuzem NEJM 2011
PartialResponder	Non cirrotico	PegIFN+RBV+BOC	48	62	112	Bruno S J Hepatol 2013; Vierling J Hepatol in press
		PegIFN+RBV+TVR	48	75	24	Zeuzem NEJM 2011
	Cirrotico	PegIFN+RBV+BOC	48	64	25	Bruno S J Hepatol 2013; Vierling J Hepatol in press
		PegIFN+RBV+TVR	48	44	25	Zeuzem NEJM 2011
NullResponder	Non cirrotico	PegIFN+RBV+BOC	48	42	45	Vierling J Hepatol in press
		PegIFN+RBV+TVR	48	31	29	Zeuzem NEJM 2011
		SOF+RBV	12	10	10	Gane NEJM 2013
	Cirrotico	PegIFN+RBV+BOC	48	42	3	Vierling J Hepatol in press
		PegIFN+RBV+TVR	48	28	43	Zeuzem NEJM 2011

Terapia nel G2

Risposta al trattamento precedente	Stadio di malattia	Regime terapeutico	Durata della terapia (settimane)	SVR (%)	N° pazienti trattati	Referenze
Naive	Tutti	PegIFN+RBV	24	89	143	Prati GM et al, J Hepatol. 2012
	Non cirrotico	SOF+RBV	12	97	59	Lawitz E., NEJM 2013
	Cirrotico	SOF+RBV	12	91	11	Lawitz E., NEJM 2013
Experienced	Non cirrotico	SOF+RBV	12	96	26	Jacobson IM, NEJM 2013
		SOF+RBV	12	91	33	Zeuzem S., AASLD 2013
		SOF+RBV	16	100	23	Jacobson IM, NEJM 2013
		PegIFN+RBV+SOF	12	100	9	Lawitz E, AASLD 2013
	Cirrotico	SOF+RBV	12	60	10	Jacobson IM, NEJM 2013
		SOF+RBV	12	88	8	Zeuzem S., AASLD 2013
		SOF+RBV	16	78	9	Jacobson IM, NEJM 2013
		PegIFN+RBV+SOF	12	93	14	Lawitz E, AASLD 2013

Terapia nel G3

Risposta al trattamento precedente	Stadio di malattia	Regime terapeutico	Durata della terapia (settimane)	SVR (%)	N° pazienti trattati	Referenze
Naive	Non cirrotico	PegIFN+RBV	24	79	179	Prati GM et al, J Hepatol. 2012
		SOF+RBV	12	61	145	Lawitz E., NEJM 2013
		SOF+RBV	24	94	92	Zeuzem S., AASLD 2013
	Cirrotico	PegIFN+RBV	24	33	30	Prati GM et al, J Hepatol. 2012
		SOF+RBV	12	34	38	Lawitz E., NEJM 2013
		SOF+RBV	24	92	13	Zeuzem S., AASLD 2013
Experienced	Non cirrotico	SOF+RBV	12	37	122	Jacobson IM., NEJM 2013
		SOF+RBV	16	63	40	Jacobson IM., NEJM 2013
		SOF+RBV	24	87	100	Zeuzem S., AASLD 2013
		PegIFN+RBV+SOF	12	83	12	Lawitz E., AASLD 2013
	Cirrotico	SOF+RBV	12	19	40	Jacobson IM., NEJM 2013
		SOF+RBV	16	61	23	Jacobson IM., NEJM 2013
		SOF+RBV	24	60	45	Zeuzem S., AASLD 2013
		PegIFN+RBV+SOF	12	83	12	Lawitz E., AASLD 2013

Terapia nel G4

Risposta al trattamento precedente	Stadio di malattia	Regime terapeutico	Durata della terapia (settimane)	SVR (%)	N° pazienti trattati	Referenze
Naive	Tutti	PegIFN+RBV	48	49	103	De Nicola, Hepatology 2012
	Tutti	PegIFN+RBV+SOF	12	96	28	Lawitz E., NEJM 2013
	Non cirrotico	SOF+RBV	12	91	11	Ruane PJ., AASLD 2013
		SOF+RBV	24	100	11	Ruane PJ., AASLD 2013
	Cirrotico	SOF+RBV	12	33	3	Ruane PJ., AASLD 2013
		SOF+RBV	24	100	3	Ruane PJ., AASLD 2013
Experienced	Non cirrotico	SOF+RBV	12	62	13	Ruane PJ., AASLD 2013
		SOF+RBV	24	91	11	Ruane PJ., AASLD 2013
	Cirrotico	SOF+RBV	12	50	4	Ruane PJ., AASLD 2013
		SOF+RBV	24	100	4	Ruane PJ., AASLD 2013

Terapia nella coinfezione HCV-HIV

Regime terapeutico	Regime terapeutico	Durata della terapia (settimane)	SVR (%)	N° pazienti trattati	Referenze	Note
Genotipo 1 naive	PegIFN+RBV+BOC	48	62	99	Sulkowski MS et al., Lancet Infect Dis. 2013	F0-2 29 (85%) 54 (84%) F3-4 2 (6%) 6 (9%) Missing 3 (9%) 4 (6%)"
Genotipo 1 naive	PegIFN+RBV+TVR	48	72	62	Sulkowski MS, et al. AnnInternMed. 2013	Non cirrotico (60) Cirrotico (2)
Genotipo 1 Relapser	PegIFN+RBV+TVR	48-72	90	27	Cotte L et al CROI 2014	F3-F4 39% Null Responders 50% dei non responders
Genotipo 1 Non responder	PegIFN+RBV+TVR	48-72	83	42		
Genotipo 1 Relapser	PegIFN+RBV+BOC	48-72	53	20	Izopet Martin I et al. CROI 2014	F3-F4 40% Null Responders 48% dei non responders
Genotipo 1 Non responder	PegIFN+RBV+BOC	48-72	38	42		
Genotipo 1 naive	PegIFN+RBV+SOF	12	89	19	Rodriguez Torres M et al IDSA week 2013	Non riportata stadiazione
Genotipo 1 naive	SOF+RBV	24	76	223	Sulkowski MS, et al. AASLD 2013; Sulkowski MS, et al. CROI 2014	4% G1 cirrotico 4% G2 cirrotico 14% G3 cirrotico
Genotipo 2 naive	SOF+RBV	12	88			
Genotipo 3 naive	SOF+RBV	12	67			
Genotipo 2 experienced	SOF+RBV	24	92			
Genotipo 3 Experienced	SOF+RBV	24	94			

Terapia nei pazienti con cirrosi scompensata in lista per OLT

Regime terapeutico	Regime terapeutico	Durata della terapia	SVR** (%)	SVR mantenuta post OLT (%)	N° pazienti trattati	Referenze
1-4, 5, 6	PegINF+RBV*	fino al trapianto	20	20	46	Carrion et al. J Hepatol. 2009
	PegINF+RBV°	fino al trapianto	52	22	31	Everson et al. Hepatology. 2013
	SOF+RBV§	fino a 48sett. o al trapianto	92	69	46	Curry et al. Hepatology 2013
2, 3	PegINF+RBV*	fino al trapianto	100	20	5	Carrion et al. J Hepatol. 2009
	PegINF+RBV°	fino al trapianto	67	29	32	Everson et al. Hepatology. 2013
	SOF+RBV§	fino a 48sett. o al trapianto	92	69	15	Curry et al. Hepatology 2013

** HCV-RNA negativo al momento del trapianto (%)

*Child A-C

°CTP 7 ± 1.5

§ MELD ≤7 con HCC entro criteri Milano

Terapia nei pazienti con recidiva di epatite C post-OLT

Stadio di malattia	Regime terapeutico	Durata della terapia	SVR (%)	N° pazienti trattati	Referenze
Pre-emptive (10-26 sett. post trapianto)	PegINF + RBV	12 mesi	22	55	Bzowej et al. LiverTranspl 2011, 17:528-38
Ricorrenza stabilizzata di malattia (media 15-63 mesi post trapianto)	PegINF +RBV	6-12 mesi	28-45	20-81	Dumortier et al. J Hepatol 2004, 40(4):669-74, Oton et al. Am J Transplant 2006, 6(10):2348-55, Angelico et al. J Hepatol 2007, 46(6):1009-17, Carrion et al. Gastroenterology 2007, 132(5):1746-56, Picciotto et al. J Hepatol 2007, 6(3):459-65, Hanouneh et al. LiverTranspl 2008, 14(1):53-8
Ricorrenza stabilizzata di malattia	PegINF+RBV+BOC°	12 mesi	71	18	Coilly et al. Journal of Hepatology 2014, 60:78-86
	PegINF+RBV+TVR°	12 mesi	20	19	Coilly et al. Journal of Hepatology 2014, 60:78-86
	PegINF+RBV+SOF*	12 mesi	56	9	Forns et al. Hepatology, Nov, (58, S1):1084
	SOF+RBV*	12 mesi	74	36	Forns et al. Hepatology, Nov, (58, S1):1084
	SOF+RBV**	6 mesi	77	40	Charlton et al. Hepatology, Nov, (58, S1):LB-2

°F_≥2 METAVIR o epatite fibrosante colestatica

*F4 METAVIR o epatite fibrosante colestatica, MELD score mediano 13

**Epatite ricorrente con CTP score ≤7 e MELD score ≤17

Treat now or wait: issues to consider

Treat now

- Triple therapy increases SVR
- Earlier treatment has higher success rates
- Successful treatment may arrest progression of liver disease
- Uncertainty about timelines for approval and reimbursement of new DAAs

Defer

- First-generation PIs complex, associated with adverse events
- Potential for higher SVR, including difficult populations
- Potential for simpler regimens, QD or BID, fewer adverse effects, eventually IFN-free
- Activity in non-genotype 1



Nel periodo di tempo che intercorre sino alla disponibilità di farmaci con maggiore efficacia si ritiene che alcune categorie di pazienti non debbano essere differiti, ma piuttosto ricevere un trattamento con i regimi basati su PegIFN/RBV ± TVR/BOC:

1. Pazienti con elevate probabilità di guarigione:

- **pazienti naive con genotipo 1 e 4, con genotipo IL28 CC e/o RVR, bassa carica virale (HCV<400000 UI/ml);**
- **pazienti con genotipo 2/3 naive con segni di malattia;**
- **pazienti genotipo 1 relapsers non cirrotici.**

2. Pazienti naive con cirrosi epatica compensata senza segni diretti e indiretti di ipertensione portale (con valori di piastrine >100.000/mm³ e livelli sierici di albumina >35 gr/L) solo in centri con epatologi specializzati nella terapia antivirale di pazienti con malattia epatica avanzata e/o con epatologi esperti nell'ambito del trapianto di fegato

3. Riceventi naive con epatite ricorrente post trapianto epatico con severità ≥F2 soprattutto se verificatasi entro il primo anno post trapianto, solo in centri con epatologi esperti nella gestione dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato e in ogni caso in stretta collaborazione con l'epatologo di riferimento del centro trapianti

4. Pazienti naive con manifestazione extra-epatiche di HCV, specialmente con sindrome crioglobulinemica sintomatica