

**Bando FIN-RER
Sinossi dello Studio**

Titolo dello studio: Programma di ricerca sanitaria finalizzata dell'Emilia-Romagna (FIN-RER): Risultati sul medio e lungo termine nei pazienti eradicati del virus dell'HCV in rapporto allo stadio di malattia al momento del trattamento

Responsabile scientifico: Prof.ssa Erica Villa

AZIENDA/IRCCS: Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Modena

Studio multicentrico **Si X** **No**

Elenco dei centri partecipanti

Denominazione U. O	AZIENDA/IRCCS
SC Gastroenterologia	AOU Policlinico di Modena
Malattie Infettive	AUSL di Reggio Emilia
Malattie Infettive ed Epatologia	AOU di Parma
Gastrologia ed Epatologia	AUSL di Piacenza
Malattie Infettive	Policlinico S. Orsola di Bologna
Gastroenterologia e Endoscopia digestiva	AOU di Ferrara
Medicina Interna OC Faenza	AUSL Romagna
Gastroenterologia ed endoscopia digestiva	AUSL Romagna – Ospedale G Morgani-Pierantoni Forlì; Ospedale M Bufalini Cesena
Dip Internistico Rimini, Medicina Interna	AUSL Romagna

Background e Razionale (massimo 3000 caratteri): Descrivere brevemente lo stato dell'arte sull'argomento ed il razionale che giustifica l'esecuzione dello studio

L'infezione da virus dell'epatite C (HCV) è stata per molti anni la principale causa di malattia epatica cronica e di tumore epatocellulare (HCC) e di conseguenza, anche di trapianto di fegato. Per molto tempo la terapia si è basata pressoché esclusivamente sugli interferoni, prima normali, poi peghilati (usati da soli o in associazione con gli inibitori delle proteasi di prima generazione), che, oltre ad avere scarsa tollerabilità, non ottenevano più del 30-35% di risposta a lungo termine (SVR). (1) L'avvento dei nuovi farmaci antivirali diretti (DAA) ormai quasi 10 anni fa ha completamente cambiato lo scenario, sia dal punto di vista della straordinaria tollerabilità e mancanza di effetti collaterali (che ne hanno reso possibile l'uso anche in pazienti con condizioni cliniche non ottimali)

che da quello dei risultati (2). Anche con i primi farmaci resisi disponibili, sicuramente non così potenti come quelli attualmente in uso, le risposte a lungo termine superavano il 70%. Attualmente, grazie ai DAAs di ultima generazione, la SVR anche nei casi caratterizzati dai genotipi come il 3 più difficili da trattare o in presenza di malattia cirrotica avanzata (condizione clinica che rende più difficile ottenere l'eliminazione virale) o di co-morbidità importanti sfiora il 100% (3). Il bilancio costo-beneficio di questi trattamenti, se si valuta la SVR, è quindi sicuramente positivo (anche perché il loro prezzo è drasticamente diminuito negli ultimi due anni). Rimangono tuttavia alcuni quesiti non totalmente risolti. Uno di questi è legato alla valutazione del reale impatto a medio e lungo termine della risposta sostenuta o del fallimento dei DAAs sulla prevenzione della progressione di malattia e dello scompenso nei soggetti con cirrosi epatica, con l'ovvia ricaduta in termini di un ipotetico miglioramento di sopravvivenza. L'altro quesito è connesso alla dibattuta controversia se l'utilizzo dei DAAs favorisca o no l'insorgenza di carcinoma epatico primitivo (HCC) (4,5). I dati disponibili in merito non sono univoci. Essi sembrano indicare l'esistenza di fattori predisponenti (quali lo stato di cirrosi avanzata, soprattutto dal punto di vista dell'ipertensione portale) che concentrano in una frazione dei soggetti trattati il rischio di sviluppare HCC (6). Dall'inizio della disponibilità dei DAA (dicembre 2014), in Emilia-Romagna sono stati trattati circa 18.000 soggetti HCV-positivi, inizialmente con malattia molto avanzata, poi progressivamente meno severa, in periodi temporali chiaramente identificabili, perché corrispondenti ai successivi allargamenti dei criteri di trattamento dettati da AIFA. Questo offre una possibilità unica di valutare se esista un differente guadagno prognostico a seconda dello stadio di malattia e se questi gruppi omogenei di pazienti abbiano un rischio diverso di sviluppare HCC, potenzialmente in relazione con lo stadio di malattia ed il livello di ipertensione portale

1. Pecoraro V, Villa E, Trenti T. Optimisation of triple therapy for patients with chronic hepatitis C: a systematic review. *Eur J Clin Invest.* 2016;46(8):737-48. doi: 10.1111/eci
2. Aghemo A, Villa E. Effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in chronic hepatitis C patients: Results of the Italian cohort of a post-marketing observational study. *Dig Liver Dis.* 2020 Sep 8:S1590-8658(20)30401-1. doi: 10.1016/j.dld.2020.08.007.
3. Biliotti E, Villa E, Taliani G. HCV cirrhotic patients treated with DAAs: detection of tubular dysfunction and resolution after viral clearance. *Liver Int.* 2020. doi: 10.1111/liv.14672
4. Waziry R, et al. HCC risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression *J Hepatol.* doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.025
5. Galati G, Villa E, Trevisani F. Occurrence of hepatocellular carcinoma after direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection: literature review and risk analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18:603-610. doi: 10.1080/14740338.2019.1617272
6. Faillaci F, Villa E. Liver Angiopoietin-2 Is a Key Predictor of De Novo or Recurrent Hepatocellular Cancer After Hepatitis C Virus Direct-Acting Antivirals. *Hepatology.* 2018;68(3):1010-1024. doi: 10.1002/hep.29911.

Obiettivi dello studio (massimo 3000 caratteri): Endpoint primario; Endpoint secondari; Obiettivi esplorativi

Primari:

Valutare, sul medio e lungo termine, la percentuale di pazienti che dopo terapia con farmaci antivirali diretti (DAA) per il trattamento dell'HCV, in rapporto allo stato di malattia all'inizio del trattamento, hanno:

- sviluppato SVR
- in caso di fallimento terapeutico al primo trattamento, hanno risposto al ritrattamento
- avuto un miglioramento o un peggioramento della condizione di malattia di base, valutata sia dal punto di vista funzionale, che della stiffness epatica
- avuto una regressione di uno stato di scompenso (soprattutto in termini di scompenso ascitico): i dati relativi a questo obiettivo sono molto scarsi in letteratura, perché i pazienti con malattia avanzata sono stati inclusi solo in pochissimi studi e) contratto nuovamente l'infezione HCV ed in che percentuale rispetto alla popolazione trattata

Valutare la percentuale di soggetti che hanno sviluppato un carcinoma epatico primitivo (HCC) o una recidiva dello stesso, dopo trattamento con i DAA. Se gli antivirali diretti facilitino o meno l'insorgenza di HCC è uno dei punti ancora maggiormente sub judice. Poiché dati pubblicati di uno dei centri prescrittori della RER suggeriscono che i DAA agiscano come scatenanti l'HCC solo nei soggetti con severa ipertensione portale, la possibilità di fare una verifica su grandi numeri in soggetti con tutte le gradazioni di ipertensione portale potrà permettere di valutare l'effettivo rischio pro-carcinogeno. Come riferimento di confronto per valutare l'incidenza dei vari eventi, utilizzeremo i dati dello studio Uni-Rer_2 (vedi addendum a Metodologia e analisi statistica). L'incidenza di HCC nella coorte Uni-Rer_2_HCV è stata del 1.85 % dei cirrotici arruolati nel intervallo nei primi 3 anni dall'arruolamento (in cui i pazienti non sono stati trattati con i DAAs). Questo significherebbe un numero atteso di circa 100 casi di HCC nei 5000 cirrotici nella coorte del presente studio se i DAAs non avessero azione negativa ma un numero molto maggiore, raddoppiato, se i DAAs giocassero un ruolo sfavorevole.

Secondario: Valutare se, a parità di percentuale di risposta virale sostenuta nei due sessi, ci sia un simile impatto sulla prognosi. Poiché non è noto se i DAA agiscano diversamente sul rischio tumorale nei due sessi sarebbe di particolare interesse la valutazione del rischio di sviluppo di HCC nei due sessi; nella fascia di età di picco dei trattamenti (50-70 anni) il rischio tumorale, che per la donna in età pre-menopausale è molto più basso che nell'uomo, e diventa non significativamente differente da quello dell'uomo. I dati dello studio Uni-Rer_2 confermano che la correttezza dell'assunto, indicando un'incidenza di HCC del 2.2% e del 3.2% nei maschi e dello 0.44% e dell'1.7% nelle donne prima e dopo l'età assimilabile alla menopausa.

Disegno dello studio: Indicare la tipologia di studio [Osservazionale (prospettico/retrospettivo/retroprospettivo), interventistico (randomizzato/non randomizzato, in aperto/in cieco, controllato con placebo/con comparatore attivo/non controllato), studio su campioni biologici]

Lo studio prevede di raccogliere i dati dei soggetti con Epatite HCV-positiva trattati secondo linee guida AIFA con DAAs. Lo studio è retrospettivo e non prevede inclusione di soggetti appartenenti a categorie vulnerabili.

I dati di esito saranno raccolti in tutte le UO che costituiscono la rete HCV regionale e che coprono l'intero territorio regionale ma il coordinamento dei 3 WPs (Work Packages) sarà affidato a gruppi di 3 UO, per competenza specifica.

- WP1: punto critico per la buona riuscita del progetto è che la raccolta dati sia capillare, esaustiva e che sia in grado di raccogliere con precisione i dati di esito della terapia di ogni caso che è già stato arruolato. Questo implica un convinto coinvolgimento di tutte le Unità Operative che hanno trattato i pazienti con infezione da HCV. Per facilitare la raccolta dati verrà implementata una eCRF uguale per ogni Centro. Ogni Centro inserirà dati dei propri pazienti ed elaborerà i dati

autonomamente in modo da ottenere i dati di outcome in modo aggregato. Il Centro Coordinatore collezionerà tutti i dati aggregati ricevuti dai singoli Centri prima di avviare le indagini statistiche.

La eCRF dovrà quindi essere in grado di gestire il gran numero di casi inseriti (ammontanti a circa 18.000 pazienti a tutt'oggi) e di poter essere immediatamente riversata in un programma statistico per l'analisi, effettuata autonomamente da parte di ogni centro prescrittore, che poi fornirà alle UO deputate all'analisi statistica i dati aggregati. La messa a punto dell'eCRF e l'analisi statistica sarà a cura delle UO 1-3, che contribuiranno anche ovviamente alla raccolta dei dati dei pazienti afferenti alla UO 1-3, sulla scorta delle indicazioni fornite dalle UO afferenti ai WP 2 e 3.

- WP2: questo WP elaborerà in modo specifico i dati relativi al rischio di sviluppo di HCC de novo o di recidiva dopo terapia con DAA. Il tema è ancora molto dibattuto in quanto solo pochi studi hanno avuto la possibilità di esaminare un numero elevato di Pazienti, trattati con protocolli di accesso uniformi come è stato fatto nella RER (UO 4-6).
- WP3: Questo WP sarà dedicato a valutare l'esito della terapia nei soggetti co-infetti HCV-HIV e HCV/HBV, sfruttando la presenza nella rete esistente di numerose UO di Malattie Infettive. Acquisire il dato di esito nei Pazienti co-infetti con HIV o con HBV è grandemente rilevante in quanto la malattia HCV/HIV decorre in modo più veloce e ha una prognosi più severa della monoinfezione HCV mentre le co-infezione con HBV potrebbe aumentare il rischio tumorale (UO 7-9)

Popolazione dello studio: Condizione/malattia; Numero di pazienti da arruolare; Criteri di inclusione; Criteri di esclusione; Se non applicabile riportare NA.

Soggetti con Epatite HCV-positiva trattati secondo linee guida AIFA con DAAs nel periodo 2015 ad oggi che sono stati trattati con DAA in Emilia Romagna (circa 18.000 soggetti HCV+)

Se studio Interventistico specificare l'intervento; se non applicabile riportare NA.

NA

Tempistica dello studio: Durata dello studio per paziente; Durata dell'arruolamento; Durata dello studio in toto; se non applicabile riportare NA.

Durata Prevista: 36 Mesi

Per la dichiarazione dei conflitti d'interesse si rinvia al relativo documento presentato e valutato dal Comitato Etico di competenza ai sensi di legge.