

Linee guida terapeutiche /6

Trattamento della epatite cronica C nell'adulto

*con particolare riferimento
alle indicazioni di
Boceprevir e Telaprevir*

A cura del Gruppo multidisciplinare
sui Farmaci per l'epatite cronica C
Regione Emilia-Romagna

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Linee guida terapeutiche / 6

Trattamento della epatite cronica C nell'adulto

*con particolare riferimento
alle indicazioni di
Boceprevir e Telaprevir*

**A cura del Gruppo multidisciplinare
sui Farmaci per l'epatite cronica C
Regione Emilia-Romagna**

Gruppo di lavoro multidisciplinare sui farmaci per l'epatite cronica C RER

Epatologi/Infettivologi

Andreone P. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)
Arlotti M. (Azienda USL di Rimini)
Ballardini G. (Azienda USL di Rimini)
Cioni G. (Azienda USL di Modena)
Ferrari C. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma)
Massari M. (Azienda Ospedaliera di Reggio-Emilia)
Verucchi G. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)
Villa E. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena)

Farmacisti

Pasi E. (Azienda USL di Bologna)

Metodologia e coordinamento

Nonino F. (Agenzia sanitaria e sociale regionale RER)
Magrini N. (Agenzia sanitaria e sociale regionale RER)
Marata A.M. (Agenzia sanitaria e sociale regionale RER)

Supporto bibliografico

Bassi C. (Agenzia sanitaria e sociale regionale RER)

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali – Regione Emilia Romagna

Martelli L. (Servizio Politica del Farmaco)
Trapanese M. (Servizio Politica del Farmaco)

.....

Linee guida terapeutiche n.6 – maggio 2013

© Regione Emilia-Romagna 2013

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico dell'Area Valutazione del Farmaco dell'Agenzia Sanitaria e Sociale in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco.

Impaginazione: Barbara Paltrinieri, Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale

Il presente documento va citato come:

Gruppo multidisciplinare sui farmaci per l'epatite cronica C Regione Emilia-Romagna. *Trattamento dell'epatite cronica C nell'adulto con particolare riferimento alle indicazioni di boceprevir e telaprevir*. Linee guida terapeutiche n.6. *Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna, maggio 2013*.

Aggiornamento previsto: **aprile 2014**

Premessa

Lo scopo di questo documento è di individuare criteri condivisi di gestione terapeutica per i pazienti adulti affetti da epatite cronica C sulla base delle migliori evidenze disponibili e del profilo beneficio-rischio delle varie opzioni terapeutiche.

Il documento è in particolare focalizzato sul ruolo in terapia dei due nuovi farmaci antivirali inibitori delle proteasi (IP), boceprevir e telaprevir, in pazienti in cui è già stata posta l'indicazione al trattamento: pertanto non verranno analizzate le problematiche relative alla diagnosi della malattia, né alla analisi dei determinanti che conducono alla decisione di iniziare un trattamento farmacologico, pur riportando le definizioni relative alla valutazione della risposta al trattamento. Poiché i nuovi IP sono indicati in associazione a quelli attualmente disponibili per il trattamento della epatite C cronica (interferone peghilato e ribavirina), e non ne costituiscono una alternativa terapeutica, il Gruppo di Lavoro (GdL) ha concordato di valutare le strategie terapeutiche in cui si è già posta l'indicazione per una terapia farmacologica, e in cui va operata una scelta tra le alternative terapeutiche disponibili.

Il mandato del GdL è di definire quali pazienti o quali sottogruppi di pazienti con epatite C cronica necessitano di iniziare un trattamento farmacologico con i nuovi IP. In altre parole, definire gli usi appropriati secondo le evidenze disponibili tenendo conto dell'opportunità clinica anche in rapporto ad aspetti di equità e sostenibilità.

Nel formulare le raccomandazioni relative ai criteri per effettuare le scelte terapeutiche il GdL ha deciso di privilegiare le caratteristiche generali e istologiche dei pazienti, e in base a queste ha definito le condizioni in cui:

- è clinicamente appropriato iniziare subito un trattamento;
- la terapia farmacologica può essere dilazionata ed è attualmente preferibile un atteggiamento di "vigile attesa", anche in considerazione della storia naturale della malattia e del rapporto benefici/rischi (non favorevole o dubbio in alcune categorie di pazienti) dei farmaci attualmente disponibili.

I nuovi IP presentano un profilo di tollerabilità complesso che impone un attento monitoraggio. In particolare, entrambi i farmaci hanno mostrato tossicità ematologica (anemia, trombocitopenia e neutropenia) e tra i pazienti

trattati con telaprevir si sono osservati rash cutanei, in alcuni casi anche gravi. Inoltre, la cura con i nuovi IP risulta complessa anche per alcuni aspetti di natura farmacocinetica e farmacodinamica, come ad esempio:

- la possibile ridotta compliance alla terapia a causa del numero (10-18 cpr/die) e la frequenza delle somministrazioni;
- la necessità di somministrare farmaci con un pasto (grasso nel caso del telaprevir); per aumentarne la biodisponibilità;
- la schedula e la durata del trattamento;
- le numerose interazioni farmacologiche.

I nuovi IP hanno un costo elevato e un rapporto costo-efficacia e rischio-efficacia nei pazienti con epatite cronica C non ancora completamente chiarito.

Il GdL, pur concordando sulla necessità di non negare la terapia ad alcun paziente, ha quindi scelto di identificare:

- i pazienti ai quali - per le condizioni cliniche e per lo stadio istologico della malattia - deve essere offerta la triplice terapia in quanto possono trarre rilevanti benefici dall'iniziare subito il trattamento;
- i pazienti che per le condizioni cliniche ed il quadro istologico possono attendere in quanto il rapporto benefici/rischi dei farmaci attualmente disponibili è incerto anche in considerazione della storia naturale della malattia.

Il GdL ha inoltre considerato lo stato delle conoscenze sui farmaci antivirali (IP di seconda generazione, inibitori delle polimerasi, inibitori NS5A ed altri) attualmente in fase di sviluppo avanzato, prendendo atto che nell'arco di alcuni anni questi nuovi antivirali potrebbero rappresentare alternative efficaci e ben tollerate.

Le raccomandazioni prodotte sono limitate alle attuali indicazioni registrate di boceprevir e telaprevir. Il documento non considera i trattamenti per epatite C acuta e per epatite cronica e HCV di genotipo 2, 3 o 4 in quanto non compresi nelle indicazioni registrate. Il management della epatite cronica C nei pazienti affetti infezione post-trapianto di fegato, nei co-infetti HCV-HIV e HCV-HBV sarà oggetto di un documento *ad-hoc*.

I destinatari di questo documento sono i medici specialisti, tutti i professionisti coinvolti nel percorso assistenziale specialistico dei pazienti con epatite C cronica, le Direzioni e i servizi farmaceutici aziendali. Il documento si

articola in quesiti e risposte in forma di raccomandazioni d'uso o linee di indirizzo.

La complessità del trattamento della epatite cronica C con i nuovi IP ha reso necessaria una profonda riorganizzazione del sistema assistenziale che prevede una pluralità di approcci specialistici in collaborazione tra loro, allo scopo di garantire una adeguata risposta ai bisogni di salute dei singoli pazienti. In collaborazione con un Gruppo di lavoro regionale specifico, i cui membri sono anche parte di questo GdL, la Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna ha pertanto individuato i Centri regionali prescrittori di telaprevir e boceprevir, le U.O. e i singoli professionisti delle Aziende sanitarie regionali autorizzati alla prescrizione (nota del 28/2/2013, PG/2013/55131). Il processo di individuazione di tali centri ha seguito criteri di carattere organizzativo, logistico e di esperienza clinica nel trattamento della epatite cronica C, che vengono descritti dettagliatamente in *appendice 1*.

Indicatori di uso appropriato. Poiché il trattamento con i nuovi IP sarà offerto ad alcune categorie di pazienti, per monitorare l'implementazione delle raccomandazioni verranno definiti alcuni indicatori semplici e facilmente misurabili in cui il denominatore sarà rappresentato dal totale dei pazienti sottoposti ad un trattamento farmacologico con duplice o triplice terapia nel periodo oggetto di valutazione. L'obiettivo è di monitorare le scelte terapeutiche in tutti i pazienti candidati alla terapia, anche in quelli che (ad esempio per una mancata risposta al test di sensibilità all'interferone) interrompono prematuramente il ciclo terapeutico con associazione triplice.

Indice

Introduzione	9
Quesito 1 Quali sono le definizioni di pazienti "naïve" e di pazienti "experienced" ? Quali i criteri e i metodi per determinare la viremia? Con quali metodi si definisce l'esistenza e l'entità della fibrosi epatica?	11
Quesito 2 Nei pazienti adulti affetti da epatite C cronica trattati con duplice terapia (Interferone peghilato + ribavirina) <ul style="list-style-type: none">• quali sono i parametri per definire una eventuale la risposta o non-risposta al trattamento e la guarigione?• quali i fattori prognostici di progressione di malattia?	14
Quesito 3 Nei pazienti adulti HCV positivi "naïve" in cui è stato deciso di iniziare un trattamento farmacologico quali sono i criteri sui quali basare una delle seguenti strategie: <ul style="list-style-type: none">• attesa oppure• associazione duplice (Interferone peghilato + ribavirina) oppure• associazione triplice (Interferone peghilato + ribavirina + boceprevir o telaprevir)? Quali sono le scelte terapeutiche raccomandabili?	16
Quesito 4 Nei pazienti adulti HCV positivi "experienced" quali sono i criteri sui quali basare una delle seguenti strategie: <ul style="list-style-type: none">• attesa oppure• trattamento con associazione triplice (Interferone peghilato + ribavirina + boceprevir o telaprevir)? Quali sono le scelte terapeutiche raccomandabili?	20
Quesito 5 Esistono criteri che consentono una scelta tra boceprevir e telaprevir in specifiche situazioni cliniche?	24
Bibliografia	27
Allegato 1. Criteri organizzativi, logistici e di esperienza clinica nel trattamento della epatite cronica C	29
Allegato 2. Inibitori delle proteasi registrati in Italia per il trattamento dell'epatite cronica C: indicazioni registrate e costi	31
Allegato 3. Regole di interruzione (<i>stopping rules</i>) e schedule della terapia dell'epatite cronica C con boceprevir e telaprevir	32

Introduzione

Numerosi studi epidemiologici hanno valutato la prevalenza in Italia della epatite C, che sembra avere un gradiente crescente nord-sud (ECDC 2010). Gli studi con la maggiore numerosità campionaria stimano nelle regioni settentrionali, tra cui l'Emilia Romagna, prevalenze medie comprese tra 2,4% (Alberti 2002) e 3,3% (Campello 2002, Mazzeo 2003) della popolazione generale. Una revisione di studi epidemiologici condotta su Europa, Canada e Israele mostra che nelle regioni settentrionali italiane si ha una prevalenza media aggiustata per età di 1,6% (centro: 6,1%, sud 7,3%, media nazionale 5,2%) (Cornberg 2011).

Stime su campioni relativamente ridotti di migranti mostrano una prevalenza di anti-HCV massima tra gli immigrati clandestini dall'Africa sub-Sahariana (2,2%) (Majori 2008) e inferiore all'1% tra altre minoranze etniche di rifugiati in Italia (Chironna 2000, Chironna 2001, Chironna 2003).

Sulla base dei dati sopra riportati si può stimare che in Regione Emilia Romagna le persone affette da epatite cronica HCV-correlata siano circa 130.000.

L'infezione da virus della epatite C è la più comune causa di malattia cronica epatica. L'evoluzione della malattia è generalmente lenta, dell'ordine di decenni. Gli esiti a lungo termine della epatite cronica C sono molto variabili, e vanno da alterazioni istologiche minime fino alla cirrosi e all'epatocarcinoma. Durante gran parte del decorso la malattia è asintomatica (50-90% dei casi) e la maggior parte delle persone non sanno di essere infette.

Le principali alterazioni istologiche dell'infezione cronica da virus C sono rappresentate da attività infiammatoria e fibrosi progressiva, indipendentemente dal genotipo e dalla carica virale. La progressione della fibrosi evolve generalmente nell'arco di decenni, e può essere accelerata da diversi cofattori, quali: consumo di alcolici, diabete mellito (al quale la stessa epatite cronica C sembra predisporre), età di infezione più avanzata, coinfezione con virus HIV o con un altro virus epatotropo. La fibrosi può evolvere in cirrosi nel 10-40% dei pazienti con epatite cronica C. La mortalità annua da complicanze della cirrosi HCV-associata è circa del 4% (EASL 2011).

Il carcinoma epatocellulare (HCC) rappresenta il 90% dei tumori maligni primitivi epatici,

e la cirrosi è tra i più importanti fattori di rischio. (Blum 1994, El-Serag 2012)

Tra i pazienti cirrotici l'incidenza annuale di HCC è compresa tra 1 e 4%, a seconda della gravità della malattia e della etnicità (El-Serag 2012, Fattovich 2004). A 5 anni, nei pazienti cirrotici, è stata osservata una incidenza cumulativa di HCC del 17% nei paesi occidentali e del 30% in Giappone (Fattovich 2004). La mortalità associata a HCC è del 33% nel primo anno dopo la diagnosi (EASL 2011).

Tra i pazienti che presentano HCC la prevalenza di positività per il virus dell'epatite C varia dal 64% al 75%. (ECDC 2010)

A differenza di quanto si osserva nei pazienti con epatite B, nei quali l'insorgenza di HCC si può avere anche in assenza di cirrosi, nei pazienti con epatite C il fattore di rischio maggiormente associato con lo sviluppo di HCC è la presenza di cirrosi (Kwon 2011).

I benefici della terapia con interferone (IFN), peghilato (Peg-IFN) o non-peghilato, da solo o associato con ribavirina (RBV) sulla mortalità globale o da cause epatiche e sulla morbilità in pazienti con cirrosi da epatite C sono oggetto di discussione, in quanto studi e revisioni sistematiche hanno fornito prove contrastanti in rapporto al tipo di esito clinico valutato.

Uno studio retrospettivo italiano su 124 pazienti trattati con IFN alfa in monoterapia suggerisce che in pazienti con cirrosi una risposta virale sostenuta (SVR) può ridurre la mortalità da cause epatiche, la probabilità di scompenso metabolico epatico e di insorgenza di HCC a 8 anni. (Bruno 2007) Un'altra analisi retrospettiva sulla stessa casistica, focalizzata su 149 pazienti con cirrosi sottoposti a monoterapia con IFN alfa, mostra che dopo 12 anni la probabilità di sviluppare varici esofagee è ridotta in chi ha avuto SVR. (Bruno 2010)

Una metanalisi ha cumulato i risultati di 8 RCT (prevalentemente in aperto) e 5 studi osservazionali su pazienti con cirrosi ed epatite C, mostrando che l'IFN in monoterapia riduce l'incidenza di HCC sia nei pazienti con SVR, sia in chi non presenta SVR. L'effetto è tuttavia più marcato nei pazienti con SVR (NNT = 8 in 6 anni) (Kimer 2012).

Nei pazienti con epatite C e cirrosi la terapia antivirale con IFN, peghilato o meno, riduce l'incidenza di HCC (Kimer 2012).

Diversi fattori condizionano la probabilità di ottenere una SVR dopo terapia con associazione duplice (IFN+RBV). In particolare sono da ricordare:

- quelli relativi all'ospite quali l'età, il sesso, la razza, il BMI, l'insulino resistenza, la steatosi epatica, lo status per la vitamina D, la depressione, l'abuso di alcool/droghe, entità della fibrosi, la presenza di infezioni (HIV, HBV), il polimorfismo IL28B
- quelli relativi al virus quali il genotipo e la viremia.

Una linea guida, che ha semplificato le conoscenze sui fattori che condizionano la SVR nei pazienti in triplice terapia, distingue tali fattori in principali e secondari. (Ramachandran 2012)

Tabella 1. Fattori che condizionano la SVR nei pazienti in triplice terapia. Fonte: Ramachandran P et al. 2012

Fattori principali
Alti livelli basali di HCV RNA (>800UI/ml nella maggior parte degli studi)
Fibrosi avanzata o cirrosi
Genotipo IL-28B non favorevole (CT/TT)
Nei pazienti experienced: «null responder»
Dopo l'inizio della terapia: riduzione della viremia <1log di HCV RNA dopo 4 settimane di Peginterferone + ribavirina
Fattori secondari
Età > 40-45 anni
Elevato BMI
Etnia (neri vs. non-neri)
Diabete mellito tipo2
Genotipo 1a
Nei pazienti experienced: «partial responder»

Quesito 1

- Quali sono le definizioni di **pazienti naïve** e **pazienti experienced** ?
- Quali i criteri e i metodi per determinare la viremia?
- Con quali metodi si definisce l'esistenza e l'entità della fibrosi epatica?

RACCOMANDAZIONI

Definizioni

Sulla base di quanto riportato nelle principali linee guida nazionali/internazionali il GdL concorda nel definire:

- **pazienti naïve** coloro che in passato non hanno mai effettuato cicli di terapia con antivirali.
- **pazienti experienced** coloro che in passato hanno effettuato un qualsiasi regime terapeutico con antivirali.

Determinazione della viremia

- Per determinare i livelli di viremia è indispensabile utilizzare una metodica sufficientemente accurata per quanto riguarda la definizione di LOQ e LOD.
- Il LOD è il valore maggiormente predittivo di SVR.
- Ciascun laboratorio dovrà indicare nel referto il valore di LOD di riferimento per la metodica impiegata. Nel caso in cui i valori di LOD e LOQ non siano equivalenti, il referto dovrà indicare anche il valore di LOQ e la risposta dovrà prevedere 3 situazioni: target non rilevabile; target rilevabile ma inferiore al LOQ; target quantificabile con indicazione dell'esatto valore rilevato

Esistenza ed entità della fibrosi epatica

- La biopsia epatica è la procedura diagnostica più accurata e considerata come "gold standard" per definire la presenza e l'entità della fibrosi epatica;
- La biopsia dovrebbe essere effettuata, salvo controindicazioni, nei pazienti che non l'hanno mai eseguita o in coloro che l'hanno eseguita oltre 5 anni prima;
- in presenza di sintomi, segni clinici e dati strumentali che consentano una diagnosi clinica di cirrosi, è superflua l'acquisizione della conferma istologica;
- i metodi più comunemente utilizzati per definire l'entità della fibrosi sono: METAVIR e ISHAK; il gruppo di lavoro concorda nel considerare il metodo ISHAK come quello di riferimento in quanto il più utilizzato nella RER; il GdL auspica che tutti i centri riportino anche il punteggio METAVIR, in quanto gli studi disponibili e la scheda di monitoraggio AIFA utilizzano questo metodo
- il Fibroscan® o le metodiche di elastografia combinabili con ecografia (metodica ARFI ed altre), presentano importanti limitazioni negli stadi intermedi di fibrosi (F1-F2, F2-F3). Il loro ruolo potrebbe essere di supporto decisionale quando non sia possibile eseguire la biopsia, e di alternativa alla biopsia durante il follow up.

Indicatore

Numeratore: pazienti trattati con associazione duplice o con IP che hanno eseguito biopsia epatica negli ultimi 5 anni.

Denominatore: totale dei pazienti trattati con associazione duplice o con IP

Risultato atteso: per >60% dei pazienti trattati con associazione duplice o con IP sarà disponibile il grado di fibrosi determinato mediante biopsia epatica

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Per quanto concerne le definizioni di risposta alla terapia con farmaci antivirali il Gruppo di Lavoro ha ritenuto appropriato fare riferimento a quelle riportate nelle linee guida europee della EASL (EASL 2011).

Viremia

La determinazione di HCV RNA è essenziale per le scelte diagnostiche e terapeutiche e per il monitoraggio della risposta clinica. I test più recenti si basano sull'utilizzo del "Real Time PCR", in grado di determinare quantità minime

Tabella 2 - HCV-Quantitativo per genotipo 1 (Metodo PCR real time)

Assay	Range dinamico UI/ml - LOQ	LOD UI/ml
Cobas TaqMan HCV test v2.0 - Roche estrazione manuale	25-3,9x10 ⁸	10
Cobas TaqMan HCV test - Roche ampliPrep-automatizz	43-6,9x10 ⁷	15
Cobas TaqMan HCV test v 2.0 - Roche ampliPrep-automatizz	15-1x10 ⁸	15
Abbott Real Time HCV - Semiautomatizzato	12-1x10 ⁸	12
Versant HCV-RNA PCR Kit - Siemens	15-1x10 ⁸	15

di HCV RNA (fino a 10-15 UI/ml) e di quantificare accuratamente livelli di viremia fino a circa 10⁸ UI/ml.

Il range dinamico di quantificazione soddisfa adeguatamente le attuali esigenze cliniche per la diagnosi e il monitoraggio. (EASL 2011) In base ai dati disponibili, la valutazione della viremia ai punti tempo determinanti per decidere la durata della terapia deve essere eseguita con un test di sensibilità sufficiente per assicurare una bassa soglia di quantificazione (LOQ) (<=25 UI/ml) e un limite di rilevazione (LOD) ancora più basso (<=10-15 UI/ml). Infatti, studi recenti (eseguiti utilizzando PCR real-time con LOQ e LOD distinte, pari rispettivamente a 25 e 10 UI/ml) mostrano come pazienti che nel corso della terapia raggiungano livelli di viremia al di sotto del limite minimo di rilevazione presentino risposte virologiche migliori rispetto a pazienti con viremie al di sotto del limite di quantificazione, ma ancora determinabili (fra 10 e 25 UI/ml). (Harrington 2012)

Presenza ed entità della fibrosi epatica

La fibrosi epatica è uno dei principali fattori predittivi di risposta terapeutica; è importante in questo senso stabilire il grado di fibrosi e l'eventuale presenza di cirrosi, per definire le modalità di monitoraggio nel tempo e la strategia terapeutica più appropriata.

Esiste inoltre notevole concordanza in letteratura nel considerare la fibrosi come un parametro dotato di buona riproducibilità inter e intraosservatore, soprattutto se paragonata alla rilevazione della attività necro-infiammatoria, che va comunque considerata nel caso sia di grado moderato-grave.

I metodi disponibili per determinare il grado di fibrosi epatica sono la biopsia o altri metodi non invasivi. La biopsia epatica è la procedura diagnostica più accurata e considerata come "gold standard"; tuttavia la sua invasività (pur in presenza di una incidenza di complicanze molto bassa, 1/1.000-1/10.000% (EASL 2011)) pone alcune limitazioni. Salvo i pazienti con cirrosi, le decisioni terapeutiche (primi trattamenti o ritrattamenti) dovrebbero essere supportate dalla definizione istologica del gra-

do di fibrosi. La biopsia dovrebbe essere effettuata, salvo controindicazioni, nei pazienti che non l'hanno mai eseguita o in coloro che l'hanno eseguita oltre 5 anni prima.

Il grado di fibrosi sul campione istologico prelevato mediante biopsia può essere determinato con diversi metodi, i più comunemente utilizzati sono: METAVIR (Bedossa 1996) e ISHAK, (Ishak 1995) entrambi ritenuti validi per determinare lo stadio istologico di malattia. La maggior parte degli studi sui nuovi antivirali hanno utilizzato il metodo METAVIR, mentre nei laboratori della nostra regione il metodo comunemente usato è Ishak. La figura 1 mostra la conversione dal metodo Ishak a METAVIR.

Lo scopo principale della biopsia epatica è quello di identificare lo stadio di malattia, che condiziona prognosi e scelte terapeutiche. È accettato che in presenza di sintomi e segni clinici, e di dati strumentali (ecografia, EGDS, ecc.) che consentano una diagnosi clinica di cirrosi, sia superflua l'acquisizione della conferma istologica.

Sono stati sviluppati diversi approcci per identificare lo stadio di malattia senza ricorrere alla biopsia.

La valutazione strumentale della consistenza/elasticità (*stiffness*) del fegato (metodica non rimborsata dal SSN e non diffusa in modo uniforme nelle realtà ospedaliere della nostra Regione) può essere effettuata con strumenti dedicati (Fibroscan®) o con metodiche di elastografia combinabili con ecografia (metodica ARFI ed altre). Sono stati inoltre elaborati indicatori derivati dalla combinazione di indagini di uso corrente (ad esempio rapporto AST su piastrine APRI) e di test non convenzionali, compreso il dosaggio ematico di componenti collageniche in diverse combinazioni.

Ishak	0	1	2	3	4	5	6
Metavir	0	1	1	2	3	4	4

Figura 1 - Conversione tra score di Ishak e Metavir per i gradi di fibrosi epatica. Fonte: Goodman 2007

Pur con diversa affidabilità (maggiore per le metodiche strumentali) tutte le metodiche sopra elencate sono in grado di identificare con buona affidabilità la fibrosi avanzata e l'assenza di fibrosi nello stadio iniziale della malattia, ma presentano importanti limitazioni negli stadi intermedi di fibrosi (F1-F2, F2-F3) che sono peraltro molto importanti nel processo decisionale ai fini della terapia. Il loro ruolo potrebbe essere di supporto decisionale quando non sia possibile eseguire la biopsia, e di alternativa alla biopsia durante il follow up dei pazienti in cui si è deciso un temporaneo atteggiamento di attesa.

Polimorfismo IL28

In pazienti naïve l'esecuzione di un test genetico per determinare il polimorfismo sul cromosoma 19 in prossimità del gene interferon lambda 3 (IL28B) è stato utilizzato per prevedere quale sarà la probabilità di risposta alla terapia con Peg-IFN e RBV, in quanto è stata osservata una forte associazione tra SVR e un particolare assetto genetico.

La distribuzione dei polimorfismi del gene IL28B varia a seconda delle etnie e delle razze. Tuttavia non è chiaro se questa variabilità possieda un nesso causale con la predittività del test o con la risposta alla terapia. In altre parole, non è chiaro se il fattore "razza/etnia" spieghi la variabilità della risposta alla terapia o la diversa predittività del test. La letteratura sulla accuratezza diagnostica del test sul polimorfismo del gene IL28B è vasta ma eterogenea, soprattutto per quanto riguarda l'outcome considerato come indice di risposta alla terapia (SVR o *outcome* clinici) (EASL 2011).

Il criterio fondamentale scelto dal gruppo di lavoro per l'utilizzo della triplice terapia è il grado di fibrosi epatica. Una volta stabilita la eleggibilità al trattamento antivirale la determinazione del polimorfismo della IL28 non fornisce elementi utili per definire il tipo di terapia antivirale in quanto la scelta se effettuare una duplice o una triplice terapia per i pazienti con fibrosi moderata F2 (in tutti gli altri casi è sempre prevista la triplice terapia) si basa esclusivamente sulla risposta antivirale ottenuta dopo 4 settimane di trattamento con Peg-IFN e RBV.

La determinazione del polimorfismo della IL28B può invece essere uno dei fattori da considerare per la valutazione alla eleggibilità al trattamento antivirale in casi particolari in cui non è previsto l'utilizzo della triplice terapia (vedi pazienti naïve con fibrosi lieve (F0-F1), ma questo esula dagli obiettivi di queste raccomandazioni.

Quesito 2

- Nei pazienti adulti affetti da epatite C cronica trattati con **duplice terapia** (PEG-IFN + RBV) quali sono i parametri per definire la risposta al trattamento?
- Nei pazienti adulti affetti da epatite C cronica trattati con **triplice terapia** (PEG-IFN + RBV + IP) quali sono i parametri per definire la risposta al trattamento (test di sensibilità al trattamento)?
- Quali i fattori prognostici di progressione di malattia?

RACCOMANDAZIONI

Per definire la strategia terapeutica più appropriata con **associazione duplice** il GdL raccomanda di considerare i seguenti parametri:

	Acronimo	Definizione	Definizione
Non responder	SVR	<i>Sustained viral response</i>	HCV-RNA non determinabile 24 settimane dopo la fine della terapia. (Vedi tabella 2 a pag. 9)
	RVR	<i>Rapid virological response</i>	HCV-RNA non determinabile (Vedi tabella 2 a pag. 9) alla 4° settimana di trattamento, mantenuto fino al termine del trattamento
	EVR	<i>Early virological response</i>	HCV-RNA determinabile alla 4° settimana ma non rilevabile alla 12° settimana, e fino al termine della terapia
	DVR	<i>Delayed virological response</i>	Decremento >2 log ₁₀ del livello di HCV-RNA rispetto al basale, ma comunque determinabile, alla 12° settimana; HCV-RNA non determinabile alla 24° settimana, e fino al termine della terapia
	NR	<i>Null response</i>	Decremento ≤2 log ₁₀ di HCV-RNA alla 12° settimana rispetto al basale
	PR	<i>Partial response</i>	Decremento >2 log ₁₀ del livello di HCV-RNA rispetto al basale alla 12° settimana, ma con livello di HCV-RNA rilevabile alla 12° e alla 24° settimana
	REL	<i>Relapser</i>	HCV-RNA nuovamente rilevabile dopo la fine di un trattamento durante il quale si è avuta una risposta virologica
	BT	<i>Breakthrough</i>	Ricomparsa di HCV-RNA in qualsiasi momento durante il trattamento, dopo una risposta virologica

Per definire la strategia terapeutica più appropriata con **associazione triplice** il GdL raccomanda di considerare i seguenti parametri:

TEST SENSIBILITA' IFN (BOC; TVR)	Scarsa responsività	Caduta di HCV-RNA alla settimana 4 < 1 log
	Buona responsività	Caduta di HCV-RNA alla settimana 4 ≥ 1 log
	RVR	HCV-RNA non rilevabile alla settimana 4
BOC	Risposta precoce	HCV-RNA rilevabile alla settimana 4 e non rilevabile alla settimana 8 (BOC introdotto alla fine della 4 settimana)
	Risposta tardiva	HCV-RNA rilevabile alla settimana 4 e alla settimana 8 e non rilevabile alla settimana 24 (BOC introdotto alla fine della 4 settimana)
TVR	Extended RVR	HCV-RNA non rilevabile dalla settimana 4 e fino alla settimana 12 in corso di triplice terapia

Fattori prognostici di progressione di malattia

Per definire la strategia terapeutica più appropriata è importante identificare i fattori prognostici presenti.

Indicatore

Numeratore: pazienti trattati con associazione duplice o con IP di cui si conosce lo stato di naive o di experienced (e la relativa pregressa risposta al trattamento)

Denominatore: totale dei pazienti trattati con associazione duplice o con IP

Risultato atteso: per >90% dei pazienti trattati con associazione duplice o con IP si conosce lo stato di naive o di experienced, e la relativa pregressa risposta al trattamento.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Fattori prognostici di progressione di malattia

Per la definizione della strategia terapeutica più appropriata da adottare nei pazienti con epatite cronica da HCV è importante identificare eventuali co-patologie o condizioni che costituiscono un fattore di rischio di progressione di malattia, come elencato in tabella 3.

I farmaci utilizzati nella terapia della epatite cronica C presentano alcune controindicazioni assolute e numerose avvertenze speciali e precauzioni di impiego in particolari situazioni. Inoltre gli IP boceprevir e telaprevir presentano controindicazioni alla co-somministrazione con numerosi principi attivi, alcuni dei quali molto comunemente utilizzati nella pratica clinica.

L'utilizzo dei farmaci antivirali nella cura dell'epatite cronica C deve essere preceduto da un accurata anamnesi farmacologica e da una esauriente informazione al paziente da parte del medico sui possibili rischi.

Per i dettagli su controindicazioni assolute e relative e per avvertenze e precauzioni d'uso si rimanda all'allegato 3 e ai foglietti illustrativi dei singoli farmaci.

Tabella 3 Fattori prognostici di progressione di malattia nei pazienti con epatite cronica C. (Missiha 2008, Hu 2004, Ghany 2003, Cross 2009, Lok 2009, Hui 2003, Wiley 1998)

Fattore	Impatto sulla progressione di malattia epatica
<i>Infiammazione intraepatica</i>	L'entità dell'infiammazione (da intendere come gravità ovvero il <i>grading</i> della biopsia) correla con la progressione di malattia; livelli persistentemente normali di transaminasi indicano una progressione più lenta nella maggior parte dei casi, ma non in tutti
<i>Sesso</i>	Il sesso maschile è associato a fibrogenesi accelerata e a maggiore incidenza di HCC. Il tasso di peggioramento di fibrosi aumenta dopo la menopausa nelle donne
<i>Consumo di alcolici</i>	Aumento del rischio di progressione e di sviluppo di HCC
<i>Sindrome metabolica</i>	Steatosi, insulino-resistenza e diabete mellito tipo 2 aumentano la fibrosi epatica e il rischio di sviluppo di HCC
<i>Sovraccarico di ferro</i>	Aumento della progressione della fibrosi
<i>Coinfezione HBV</i>	Aumento del rischio di progressione della fibrosi e di sviluppo di HCC
<i>Coinfezione HIV</i>	Aumento della progressione della fibrosi di sviluppo di HCC
<i>Trapianto di fegato</i>	Aumento della progressione della malattia

Quesito 3

Nei pazienti adulti HCV positivi **naïve** in cui è stato deciso di iniziare un trattamento farmacologico, quali sono i criteri sui quali basare una strategia terapeutica con:

- **attesa**
oppure
- **associazione duplice** (Peg-IFN + RBV)
oppure
- **associazione triplice** (Peg-IFN + RBV + boceprevir o telaprevir)?

Quali sono le scelte terapeutiche raccomandabili?

RACCOMANDAZIONI

Il gruppo di lavoro raccomanda:

A - i seguenti criteri sui quali basare una strategia terapeutica:

- ⇒ Tutti i pazienti adulti con epatite cronica HCV positivi che non sono mai stati sottoposti a un trattamento con antivirali debbono essere classificati/stadiati al fine di definire la strategia terapeutica più appropriata.
- ⇒ La biopsia è considerata utile per la stadiazione anche se eseguita nei 5 anni precedenti
- ⇒ Nei pazienti con epatite cronica da HCV e cirrosi scompensata (Child B-C) si raccomanda di non utilizzare interferone, ribavirina, boceprevir o telaprevir: il loro utilizzo non figura tra le indicazioni registrate poiché presenta un bilancio beneficio-rischio sfavorevole in quanto espone il paziente ad elevati rischi di severi effetti collaterali
- ⇒ Boceprevir e telaprevir non dovrebbero essere utilizzati nell'anziano (età >70 anni) se non in casi molto selezionati, considerando le condizioni generali del paziente, le patologie associate e le terapie in corso, in quanto:
 - l'età media dei pazienti inclusi negli studi clinici è notevolmente inferiore e le stesse schede tecniche sottolineano che negli studi non ci sono pazienti di età >65 anni
 - nel paziente anziano è frequente il riscontro di copatologie con politerapia associata, con conseguente rischio di interazioni farmacologiche, particolarmente frequenti con boceprevir e telaprevir
- ⇒ Tutti i centri prescrittori di farmaci per l'epatite C dovrebbero dotarsi di materiali informativi per i pazienti, da utilizzare per la condivisione tra medico e paziente nelle scelte terapeutiche riguardo a benefici attesi e ai rischi legati alla assunzione di questi farmaci.

B - le seguenti scelte terapeutiche:

F0-F1

In pazienti con fibrosi di grado F0 o F1, salvo casi eccezionali, il trattamento non è raccomandato.

Il GdL raccomanda un monitoraggio clinico-strumentale periodico di lungo termine con rivalutazioni annuali.

Nei rari casi in cui si sia posta l'indicazione al trattamento la scelta raccomandata è quella della associazione duplice per 4 settimane, al termine delle quali viene controllata la viremia:

- in presenza di RVR si prosegue con associazione duplice secondo i protocolli standard;
- in assenza di RVR si passa alla associazione triplice, purché vi sia un calo della viremia ≥ 1 log. (vedi allegato 3) In caso contrario non si effettua alcuna terapia, e viene iniziato un monitoraggio clinico-strumentale periodico di lungo termine con rivalutazioni annuali.

Indicatore

Numeratore: pazienti (*naïve+experienced*) con fibrosi di grado F0 o F1 trattati con associazione duplice o triplice.

Denominatore: totale dei pazienti trattati con associazione duplice o triplice.

Risultato atteso: <5% dei pazienti trattati con associazione duplice o triplice dovrebbero presentare una fibrosi di grado F0 o F1.

F2

I pazienti con fibrosi di grado F2 (Ishak 3) dovrebbero essere trattati con associazione triplice solo in presenza di fattori prognostici di progressione di malattia o di attività necro-infiammatoria elevata (grading Ishak >10).
Il GdL raccomanda un monitoraggio clinico-strumentale periodico di lungo termine con rivalutazioni annuali.

Nei casi in cui si sia posta l'indicazione al trattamento, si raccomanda (per entrambi gli IP) di iniziare con l'associazione duplice per 4 settimane, al termine delle quali viene controllata la viremia:

- In presenza di RVR si prosegue con associazione duplice secondo i protocolli standard.
- In assenza di RVR si passa alla associazione triplice, purché vi sia un calo della viremia ≥ 1 log. In caso contrario non si effettua alcuna terapia, e viene iniziato un monitoraggio clinico-strumentale periodico di lungo termine con rivalutazioni annuali.

Indicatore

Numeratore: pazienti (*naive+experienced*) con fibrosi di grado F2 trattati con associazione duplice o triplice.

Denominatore: totale dei pazienti trattati con associazione duplice o triplice.

Risultato atteso: <20% dei pazienti trattati con associazione duplice o triplice dovrebbero presentare una fibrosi di grado F2.

F3-F4

Il trattamento con associazione triplice è raccomandato.

Pazienti in cui si raccomanda il *test di sensibilità all'interferone**: fibrosi di grado F4

Indicatore

Numeratore: pazienti (*naive+experienced*) con fibrosi di grado F3 o F4 trattati con associazione duplice o triplice.

Denominatore: totale dei pazienti trattati con associazione duplice o triplice.

Risultato atteso: $\geq 75\%$ dei pazienti trattati con associazione duplice o triplice dovrebbero presentare una fibrosi di grado F3 o F4.

* Test di sensibilità all'interferone

Nei casi in cui si decida di eseguire un test di sensibilità all'interferone, si raccomanda di:

- Iniziare con l'associazione duplice per 4 settimane, al termine delle quali viene controllata la viremia e la tollerabilità del trattamento da parte del paziente:
- In presenza di calo della viremia ≥ 1 log e buona tollerabilità si prosegue con associazione triplice secondo i protocolli standard.

In presenza di calo della viremia < 1 log o di non tollerabilità non si effettua alcuna terapia, e viene iniziato un monitoraggio clinico-strumentale periodico di lungo termine con rivalutazioni almeno annuali o semestrali (a seconda del grado di fibrosi).

Non tollerabilità = comparsa di eventi avversi di grado 3 o 4 non correggibili, legati a scheda tecnica

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Stadiazione della malattia e monitoraggio della terapia in pazienti candidati alla terapia triplice

Prima di iniziare una terapia con farmaci antivirali è necessario un inquadramento della malattia soprattutto per quanto concerne:

- viremia
- presenza ed entità della fibrosi epatica
- fattori di rischio di progressione di malattia
- controindicazioni a terapie specifiche
- valutazione accurata del possibile grado

di aderenza del paziente sia per quanto riguarda la corretta assunzione dei farmaci che per il monitoraggio inteso come regolarità nella esecuzione dei prelievi e delle visite di controllo

Per quanto riguarda viremia, fibrosi epatica, fattori di rischio di progressione e controindicazioni a terapie specifiche si rimanda a quanto discusso a proposito dei pazienti *experienced* nel capitolo seguente.

Poiché nei pazienti naïve le alternative terapeutiche disponibili comprendono sia l'associazione triplice di Peg-IFN + RBV + IP, sia l'associazione duplice di Peg-IFN e RBV, un ulteriore elemento da considerare nella scelta terapeutica può essere costituito dalla determinazione del polimorfismo del gene IL 28B.

Pazienti con fibrosi di grado F0 o F1

I pazienti con queste caratteristiche non rappresentano - salvo casi eccezionali - una priorità di trattamento, e possono attendere in quanto il rapporto benefici/rischi dei farmaci attualmente disponibili è incerto anche in considerazione della storia naturale della malattia. È stato inoltre considerato lo stato delle conoscenze sui farmaci antivirali (IP di seconda generazione, inibitori delle polimerasi, inibitori NS5A ed altri) attualmente in fase di sviluppo avanzato, prendendo atto che nell'arco di alcuni anni questi nuovi antivirali potrebbero rappresentare alternative efficaci e meglio tollerate.

Nei rari casi in cui si decida comunque di iniziare subito un trattamento, il GdL raccomanda di partire con l'associazione duplice per 4 settimane, al termine delle quali dopo un controllo della viremia, si continuerà la terapia con associazione duplice se vi sarà una *rapid viral response* (RVR). Nei pazienti che non presentano RVR verrà somministrata una terapia con associazione triplice, solo in presenza di un calo della viremia ≥ 1 log rispetto ai valori basali.

Pazienti con fibrosi di grado F2 (Ishak 3)

Questi pazienti non rappresentano una priorità di trattamento in assenza di elementi prognostici di progressione di malattia. In presenza di attività necro-infiammatoria elevata (*grading* Ishak >10) si raccomanda di iniziare con l'associazione duplice per 4 settimane, al termine delle quali viene controllata la viremia, continuando la terapia con associazione duplice se vi sarà una RVR. Nei pazienti che non presentano RVR verrà somministrata una terapia con associazione triplice, ma solo in presenza di un calo della viremia ≥ 1 log rispetto ai valori basali. Questo atteggiamento consente di selezionare i pazienti naïve con le maggiori possibilità di beneficiare di ciascuna delle due op-

zioni terapeutiche.

Pazienti con fibrosi di grado F3 o F4

Dati europei (Maasoumy 2013) mostrano che in pazienti con fibrosi F3-F4 gli effetti collaterali gravi hanno una frequenza superiore a quella documentata nei trials registrativi, dove questi pazienti, così come quelli di età più avanzata e con comorbidità, non sono o sono scarsamente rappresentati. Nei pazienti con fibrosi F3-F4 una conta piastrinica $<110.000/mm^3$ sembra essere un fattore predittivo di fallimento terapeutico e di ospedalizzazione.

Particolare cautela dovrebbe essere posta ad iniziare un trattamento con triplice terapia in pazienti con fibrosi F3-F4 con:

- neutropenia (<1200 per mm^3),
- trombocitopenia (<90.000 per mm^3)
- anemia (Hb $<12g/dl$ nelle donne o Hb $<13g/dl$ negli uomini).

La tabella 4 mostra come gli studi clinici su boceprevir e telaprevir hanno incluso in larga parte pazienti con età <70 anni. Le stesse schede tecniche dei farmaci specificano che nei pazienti di età >65 anni le conoscenze riguardo a efficacia e sicurezza sono limitate. Negli anziani, inoltre, sono di frequente riscontrate comorbidità croniche con relative politerapie che potrebbero aumentare il rischio di interazioni farmacologiche, particolarmente numerose per gli IP.

Pazienti con fibrosi F3

Alla luce dei dati disponibili il GdL suggerisce di non eseguire il test di sensibilità all'IFN* in questi pazienti. Anche tra i pazienti che dopo il test presentano una riduzione della viremia <1 log esistono infatti buone probabilità di risposta, a fronte di una migliore tollerabilità dei trattamenti legata a condizioni generali del paziente prevedibilmente buone.

* se si utilizza boceprevir il lead-in resta parte del protocollo terapeutico

Pazienti con fibrosi F4

Il GdL ha considerato che:

- i pazienti naïve con fibrosi F4 sono quelli a maggiore rischio di ulteriore evoluzione e che quindi più urgentemente richiedono un trattamento,
- i dati disponibili relativi alla predizione di SVR in base al livello di calo viremico dopo 4 settimane di lead-in sono disponibili solo in un numero molto limitato di pazienti trattati con boceprevir (dati provenienti da analisi su sottogruppi non definiti a priori nel protocollo);
- la tollerabilità della associazione triplice in questi pazienti è minore, e che tale gruppo

di pazienti è eterogeneo e include anche pazienti clinicamente compromessi. Sulla base delle precedenti considerazioni il GdL ritiene che solo i pazienti con un calo della viremia ≥ 1 log, e quindi con maggiore probabilità di un bilancio benefici/rischi favorevole sia candidabile alla terapia con associazione triplice.

Tabella 4. Età dei pazienti reclutati negli studi clinici su boceprevir e telaprevir

	Boceprevir			Telaprevir					
	SPRINT 1	SPRINT 2	RESPOND 2	PROVE 1	PROVE 2	PROVE 3	ADVANCE	ILLUMINATE	REALIZE
Età mediane	46.4 (SD 8.0) 50.3* (SD 8.5)	n.s.	52.9 52.3 *	49-50	44-46	50-53	49	50-52	50-51
Range (min-max)	n.s.	38-60	n.s.	21-63	18-65	18-69	18-69	19-70	21-70

*=età medie; n.s.= non specificato

Quesito 4

Nei pazienti adulti HCV positivi **experienced** in cui è stato deciso di iniziare un trattamento farmacologico quali sono i criteri sui quali basare una delle seguenti strategie:

- **attesa**
oppure
- **trattamento con associazione triplice** (Peg-IFN+RBV+boceprevir o telaprevir)?

Quali sono le scelte terapeutiche raccomandabili?

RACCOMANDAZIONI

Il gruppo di lavoro raccomanda:

A - i seguenti criteri sui quali basare una strategia terapeutica:

- Tutti i pazienti adulti con epatite cronica HCV positivi null *responder*, *partial responder*, *relapser* o che hanno presentato un *breakthrough* debbono essere ristadiati al fine di definire la strategia terapeutica più appropriata.
- La biopsia è utile per la stadiazione anche se eseguita nei 5 anni precedenti
- Nei pazienti con epatite cronica da HCV e cirrosi scompensata (Child B-C) si raccomanda di non utilizzare interferone, ribavirina, boceprevir o telaprevir: il loro utilizzo non figura tra le indicazioni registrate poiché presenta un bilancio beneficio-rischio sfavorevole in quanto espone il paziente ad elevati rischi di severi effetti collaterali
- I farmaci IP non dovrebbero essere utilizzati nell'anziano (età >70 anni) se non in casi molto selezionati, considerando le condizioni generali del paziente, le patologie associate e le terapie in corso, in quanto:
 - l'età media dei pazienti inclusi negli studi clinici di boceprevir e telaprevir è notevolmente inferiore e le stesse schede tecniche dei farmaci IP sottolineano che negli studi non ci sono pazienti >65 anni
 - nel paziente anziano è frequente il riscontro di copatologie con politerapia associata, con conseguente rischio di interazioni farmacologiche, particolarmente numerose per boceprevir o telaprevir
- Tutti i centri prescrittori di farmaci per l'epatite C dovrebbero dotarsi di materiali informativi per i pazienti, da utilizzare per la condivisione tra medico e paziente nelle scelte terapeutiche riguardo a benefici attesi e ai rischi legati alla assunzione di questi farmaci.

B - le seguenti scelte terapeutiche:

Fibrosi F0-F1

I pazienti *experienced* con fibrosi di grado F0-F1, indipendentemente dal tipo di risposta al precedente trattamento, il trattamento farmacologico non è, di norma, raccomandato.

Il GdL raccomanda un monitoraggio clinico-strumentale periodico di lungo termine con rivalutazioni annuali.

Nei rari casi in cui si sia posta l'indicazione al trattamento la scelta raccomandata è quella della associazione duplice per 4 settimane, al termine delle quali viene controllata la viremia:

- in presenza di RVR si prosegue con associazione duplice secondo i protocolli standard.
- in assenza di RVR si passa alla associazione triplice, purché vi sia un calo della viremia ≥ 1 log. (*vedi allegato 3*) In caso contrario non si effettua alcuna terapia, e viene iniziato un monitoraggio clinico-strumentale periodico di lungo termine con rivalutazioni annuali.

Indicatore

Numeratore: pazienti (*naive+experienced*) con fibrosi di grado F0 o F1 trattati con associazione duplice o triplice.

Denominatore: totale dei pazienti trattati con associazione duplice o triplice.

Risultato atteso: <5% dei pazienti trattati con associazione duplice o triplice dovrebbero presentare una fibrosi di grado F0 o F1.

Fibrosi F2

I pazienti con fibrosi di grado F2 (Ishak 3) dovrebbero essere trattati con associazione triplice solo in presenza di fattori prognostici di progressione di malattia, in particolare evidenza di attività necro-infiammatoria elevata (*grading* Ishak >10). Il GdL raccomanda un monitoraggio clinico-strumentale periodico di lungo termine con rivalutazioni annuali.

Pazienti in cui si raccomanda il test di sensibilità all'interferone*: "null responder" con fattori prognostici di progressione di malattia e fibrosi F2

Indicatore

Numeratore: pazienti (*naïve+experienced*) con fibrosi di grado F2 trattati con associazione duplice o triplice.

Denominatore: totale dei pazienti trattati con associazione duplice o triplice.

Risultato atteso: <20% dei pazienti trattati con associazione duplice o triplice dovrebbero presentare una fibrosi di grado F2.

Fibrosi F3 - F4

Il trattamento con associazione triplice è raccomandato.

Pazienti in cui si raccomanda il test di sensibilità all'interferone*:

- "*partial responder*" con fibrosi F4
- "*null responder*" con fibrosi F3 o F4

Indicatore

Numeratore: pazienti (*naïve+experienced*) con fibrosi di grado F3 o F4 trattati con associazione duplice o triplice.

Denominatore: totale dei pazienti trattati con associazione duplice o triplice.

Risultato atteso: >=75% dei pazienti trattati con associazione duplice o triplice dovrebbero presentare una fibrosi di grado F3 o F4.

Pazienti con risposta ignota a un precedente trattamento e breakthrough

Nei pazienti in cui - dopo una rivalutazione dello stadio di malattia - si decida di intraprendere un trattamento, si raccomanda il test di sensibilità all'interferone*.

* Test di sensibilità all'interferone

Nei casi in cui si decida di eseguire un test di sensibilità all'interferone, si raccomanda di:

- Iniziare con l'associazione duplice per 4 settimane, al termine delle quali viene controllata la viremia e la tollerabilità del trattamento da parte del paziente:
- In presenza di calo della viremia ≥ 1 log e buona tollerabilità si prosegue con associazione triplice secondo i protocolli standard. (*vedi allegato 3*)

In presenza di calo della viremia < 1 log o di non tollerabilità non si effettua alcuna terapia, e viene iniziato un monitoraggio clinico-strumentale periodico di lungo termine con rivalutazioni almeno annuali o semestrali (a seconda del grado di fibrosi).

Non tollerabilità = comparsa di eventi avversi di grado 3 o 4 non correggibili, legati a scheda tecnica

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Stadiazione della malattia e monitoraggio della terapia in pazienti *experienced* candidati alla terapia triplice

Prima di iniziare una terapia con farmaci antivirali è necessario un inquadramento della malattia soprattutto per quanto concerne:

- Tipo di risposta virologica a precedenti terapie (vedi definizioni quesito 1: *partial responder*, *relapser*, *null responder*, *breakthrough*)
- Tipo di precedente terapia
- Viremia (nota sulla definizione di non-determinabilità)
- presenza ed entità della fibrosi epatica
- fattori di rischio di progressione di malattia
- controindicazioni a terapie specifiche.

Particolare cautela dovrebbe essere posta ad iniziare un trattamento con triplice terapia in pazienti con fibrosi F3-F4 con:

- neutropenia (<1200 per mm³),
- trombocitopenia (<90,000 per mm³)
- anemia (Hb <12 g/dl nelle donne o Hb <13g/dl negli uomini).

Pazienti con fibrosi di grado F0 o F1

I pazienti con queste caratteristiche non rappresentano - di norma - una priorità di trattamento, e possono attendere in quanto il rapporto benefici/rischi dei farmaci attualmente disponibili è incerto anche in considerazione della storia naturale della malattia.

È stato inoltre considerato lo stato delle conoscenze sui farmaci antivirali (IP di seconda generazione, inibitori delle polimerasi, inibitori NS5A ed altri) attualmente in fase di sviluppo avanzato, prendendo atto che nell'arco di alcuni anni questi nuovi antivirali potrebbero rappresentare alternative efficaci e meglio tollerate.

Nei casi in cui si sia posta l'indicazione al trattamento la scelta raccomandata è quella della associazione duplice per 4 settimane, al termine delle quali viene controllata la viremia:

- In presenza di RVR si prosegue con associazione duplice secondo i protocolli standard.
- in assenza di RVR si passa alla associazione triplice, purché vi sia un calo della viremia $>=1$ log. (vedi allegato 3). In caso contrario non si effettua alcuna terapia, e viene iniziato un monitoraggio clinico-strumentale periodico di lungo termine con rivalutazioni annuali.

Pazienti *partial responder* con fibrosi F4

Pur trattandosi del gruppo di pazienti a maggiore rischio evolutivo e che quindi più urgentemente richiedono un trattamento, e pur disponendosi di dati relativi alla predizione di

SVR in base al livello di calo viremico dopo 4 settimane di *lead-in*, sia pure in un numero molto limitato di pazienti, il GdL raccomanda di eseguire un test di sensibilità all'IFN per decidere come trattare i pazienti *partial responder* con fibrosi F4.

Tra coloro che dopo il test mostrano un calo della viremia <1 log le probabilità di risposta sono scarse, a fronte di una minore tollerabilità alla associazione triplice. Va inoltre considerato che tale gruppo è eterogeneo e include anche pazienti clinicamente compromessi. Dovranno pertanto essere trattati con triplice terapia solo i pazienti con calo viremico ≥ 1 log, mentre la terapia dovrà essere sospesa in caso di calo <1 log.

Pazienti con risposta ignota a un precedente trattamento e con *breakthrough*

Nei pazienti in cui non è noto il tipo di trattamento eseguito in passato né il tipo di risposta a una precedente terapia antivirale, dopo aver fatto tutto il possibile per ricostruire i dati mancanti, il GdL suggerisce un atteggiamento cauto e non aggressivo.

Il GdL raccomanda inoltre di rivalutare la situazione clinica per confermare se esista - al momento attuale - una indicazione al ritrattamento.

I pazienti con *breakthrough* (ricomparsa dell'HCV RNA in corso di terapia dopo iniziale negativizzazione) rappresentano un gruppo eterogeneo e poco studiato che può includere sia casi di autentico fallimento terapeutico, sia casi di mancata aderenza alla terapia da parte del paziente. Nel caso si decida di intraprendere il trattamento il GdL suggerisce di rivalutare lo stadio di malattia, effettuando il test di sensibilità all'IFN, in analogia a quanto previsto nei casi di risposta ignota a una precedente trattamento.

Sintesi degli indicatori di monitoraggio delle raccomandazioni per tutti i pazienti trattati con associazione duplice o triplice (*naïve* ed *experienced*)

Gli indicatori che verranno utilizzati per monitorare l'andamento prescrittivo dei nuovi IP avranno come denominatore il totale dei pazienti in terapia con questi trattamenti (duplice o triplice associazione).

L'indicatore è unico sia per i pazienti *naïve* che per quelli *experienced*, in quanto il denominatore (come detto precedentemente) è costituito dal numero dei pazienti trattati, e non da quello dei pazienti candidabili al trattamento.

I valori percentuali attesi di prescrizione per ciascuna categoria di pazienti (identificati sulla

base del grado di fibrosi epatica: uno dei principali fattori predittivi di risposta terapeutica) sono stati definiti prevedendo che inizialmente la terapia sia riservata ad alcune categorie specifiche, per le quali non è indicato un atteggiamento di attesa. Poiché la terapia con associazione triplice (Peg-IFN, RBV e IP) ha una durata predefinita e si effettua una volta sola in ciascun paziente, i valori percentuali attesi di prescrizione per ciascuna categoria di pazienti verranno ridefiniti annualmente.

La valutazione sarà basata sui seguenti parametri:

Pazienti con fibrosi F0 o F1

Numeratore: pazienti (*naive+experienced*) con fibrosi di grado F0 o F1 trattati con associazione duplice o con IP.

Denominatore: totale dei pazienti trattati con associazione duplice o triplice.

Risultato atteso: <5% dei pazienti trattati con associazione duplice o triplice dovrebbero presentare una fibrosi di grado F0 o F1.

Pazienti con fibrosi F2

Numeratore: pazienti (*naive+experienced*) con fibrosi di grado F2 trattati con associazione duplice o triplice.

Denominatore: totale dei pazienti trattati con associazione duplice o triplice.

Risultato atteso: <20% dei pazienti trattati con associazione duplice o triplice dovrebbero presentare una fibrosi di grado F2.

Pazienti con fibrosi F3 o F4

Numeratore: pazienti (*naive+experienced*) con fibrosi di grado F3 o F4 trattati con associazione duplice o triplice.

Denominatore: totale dei pazienti trattati con associazione duplice o con IP.

Risultato atteso: >=75% dei pazienti trattati con associazione duplice o con IP dovrebbero presentare una fibrosi di grado F3 o F4.

Tabella 5. Terapia con nuovi IP: sinossi delle raccomandazioni

		F0-F1	F2	F3	F4
Naïve		Trattamento non raccomandato; «vigile attesa»	Trattare in presenza di fattori prognostici di progressione, in particolare attività necro-infiammatoria elevata (Ishak >10). Eseguire test sensibilità IFN (se RVR: duplice; se non RVR e calo viremia >=1log: triplice; se non RVR e calo viremia <1log: stop e «vigile attesa»)	Trattare con triplice	Trattare con triplice Eseguire test sensibilità IFN
Experienced	Relapsers	Trattamento non raccomandato; «vigile attesa»	In caso di fibrosi F2 (Ishak 3) trattare con triplice in presenza di fattori prognostici di progressione, in particolare attività necro-infiammatoria elevata (Ishak >10).	Trattare con triplice	Trattare con triplice
	Partial R.			Trattare con triplice	Trattare con triplice Eseguire test sensibilità IFN
	Null R.		In caso di fibrosi F2 (Ishak 3) trattare con triplice in presenza di fattori prognostici di progressione in particolare attività necro-infiammatoria elevata (Ishak >10). Eseguire test sensibilità IFN (se calo viremia >=1log: triplice; se calo viremia <1log: stop e «vigile attesa»)	Trattare con triplice Eseguire test sensibilità IFN	Trattare con triplice Eseguire test sensibilità IFN
	Risposta ignota o breakthrough	Nei pazienti in cui dopo una rivalutazione dello stadio di malattia si decida di intraprendere un trattamento: - Trattare con triplice - Eseguire test sensibilità IFN			
Prescrizione attesa (100% = tutti i pazienti trattati in un anno con associazione duplice/triplice)		<5%	<20%	>=75%	

Quesito 5

Esistono criteri che consentono una scelta tra boceprevir e telaprevir in specifiche situazioni cliniche?

RACCOMANDAZIONI

In assenza di studi di confronto testa-a-testa, non esistono prove che indicano differenze in termini di efficacia e sicurezza tra boceprevir e telaprevir.

La scelta tra uno o l'altro andrà fatta dopo avere adeguatamente informato il paziente riguardo al rapporto tra benefici e rischi in relazione a: durata e modalità di assunzione del farmaco, potenziali effetti collaterali e specifici eventi avversi, anche in relazione ad eventuali co-trattamenti in corso e al rischio di interazioni farmacologiche.

Tra i criteri di scelta andranno considerate le preferenze e le motivazioni del paziente, il livello atteso di compliance, e la presenza di copatologie, in corso o anamnestiche, in particolare nei pazienti con fibrosi di grado F4.

Indicatore

Numeratore: pazienti trattati con telaprevir o con boceprevir.

Denominatore: totale dei pazienti trattati con associazione duplice o triplice.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Differenze in termini di efficacia

Non esistono prove che tra boceprevir e telaprevir esistano differenze in termini di efficacia; tale criterio non può quindi guidare la scelta di una molecola rispetto all'altra.

Non sono disponibili studi clinici di confronto diretto, pertanto una valutazione comparativa tra i due farmaci deve basarsi su confronti indiretti e quindi soggetti a potenziali bias. Gli autori di una recente metanalisi (Sitole, 2013), considerando che nei trial con i due farmaci, sia le popolazioni dei bracci di intervento (*naive* ed *experienced*), sia i gruppi di controllo includono pazienti con caratteristiche simili, hanno confrontato indirettamente boceprevir e telaprevir, riscontrando una differenza in termini di SVR alla 24[°] settimana favorevole al telaprevir nei pazienti *naive* (OR 1.78; 95% CI, 1.39–2.28; $P < 0.0001$). Tuttavia, alla 48[°] settimana, quando entrambi i trattamenti erano conclusi, le percentuali di SVR erano simili con i due farmaci (OR 0.82; 95% CI, 0.6 – 1.11; $P=0.2$), così come la frequenza delle interruzioni di terapia legate a reazioni avverse gravi (OR 1.23; 95% CI, 0.95–1.6; $P = 0.11$).

Una seconda metanalisi che confronta in maniera indiretta i due farmaci nei pazienti con cirrosi conclude che non ci sono differenze nelle percentuali di SVR nei pazienti trattati con boceprevir o telaprevir. E' importante tuttavia notare che i pazienti cirrotici arruolati sono più rappresentati nei trial con telaprevir rispetto agli studi con boceprevir, soprattutto

nei soggetti *experienced* (rispettivamente 17%-18% e 20% nei tre bracci con telaprevir vs 12% e 10% nella stessa popolazione trattata con boceprevir). Nei soggetti *naive* i pz con cirrosi nel trial con telaprevir erano 6% e 7% mentre in quello con boceprevir le fibrosi di grado F3-F4 erano cumulativamente 7% e 9%, rispettivamente. (Cooper 2012)

Differenze in termini di sicurezza

Non sono disponibili dati di confronto diretto, pertanto le differenze tra un farmaco e l'altro sono desumibili da confronti indiretti ricavati da studi clinici non conclusivi in termini di rapporto beneficio-rischio (inteso come rapporto tra effetti collaterali o avversi e percentuale di guarigione ottenuta).

Nell'elenco che segue vengono riportati gli elementi da tenere in considerazione per la scelta tra i due farmaci nel singolo paziente.

La scelta andrà fatta dopo avere adeguatamente informato il paziente riguardo:

- alla diversa durata di assunzione dei due farmaci: telaprevir viene sempre somministrato per 12 settimane, mentre boceprevir viene somministrato per 24, 32 o 44 settimane, a seconda del quadro istologico e della risposta virologica;
- alle specifiche modalità di assunzione (la posologia è di 6 cp/die di telaprevir vs. 12 cp/die di boceprevir; la terapia con telaprevir costringe a pasti grassi per 12 settimane);
- ai potenziali effetti collaterali;

- alle potenziali interazioni farmacologiche con altre terapie (le schede tecniche prevedono controindicazioni all'utilizzo di differenti farmaci per boceprevir e per telaprevir, pertanto in alcune situazioni la scelta dell'antivirale potrebbe essere condizionata dalle terapie in atto).

Nella tabella che segue vengono sintetizzate le frequenze minime e massime dei principali effetti avversi registrati nel corso degli studi registrativi di boceprevir e telaprevir. Rispetto a quanto osservato nei gruppi di controllo (trattati con Peg-IFN+RBV) anemia, neutropenia e disgeusia sembrano essere più frequentemente associati con l'uso di boceprevir, mentre rash cutanei, prurito e sintomi anorettali sembrano più comuni tra i pazienti in terapia con telaprevir.

Telaprevir: eventi avversi

Per quanto riguarda gli eventi avversi a carico della cute il *Summary of Product Characteristics* (SPC) della *European Medicines Agency*

(EMA) segnala testualmente quanto segue:

"Sono state segnalate gravi eruzioni cutanee a seguito del trattamento in associazione terapeutica con telaprevir. Negli studi clinici di Fase 2 e 3, controllati con placebo, è stata segnalata una grave eruzione cutanea (principalmente eczematosa, con prurito, che ha interessato più del 50% della superficie corporea) nel 4,8% dei pazienti in terapia con il trattamento in associazione con telaprevir, rispetto allo 0,4% che ha ricevuto peginterferone alfa e ribavirina.

Il 5,8% dei pazienti ha interrotto soltanto telaprevir a causa di eventi di eruzione cutanea e il 2,6% dei pazienti ha interrotto il trattamento in associazione con telaprevir per eventi di eruzione cutanea, rispetto a nessun paziente fra quelli trattati con peginterferone alfa e ribavirina. In studi clinici di Fase 2 e 3, controllati con placebo, lo 0,4% dei pazienti ha avuto una sospetta Eruzione Cutanea da Farmaco con Eosinofilia e Sintomi Sistemici (DRESS). Nell'esperienza clinica con telaprevir, meno dello 0,1% dei pazienti ha avuto la Sindrome

Tabella 5 - Sintesi dei principali eventi avversi registrati nel corso degli studi di fase 3 dei nuovi IP. Tratto da: Ramachandran 2012

	BOCEPREVIR			TELAPREVIR	
	Peg-IFN+RBV (range)	BOCEPREVIR RGT (range)	BOCEPREVIR 48 sett., non-RGT (range)	Peg-IFN+RBV (range)	TELAPREVIR (range)
Eventi avversi gravi	9%	10-11%	12-14%	5-7%	9-12%
Sospensione per venti avversi	16%	8-12%	12-16%	3-7%	10-18%
Sintomi anorettali	NR	NR	NR	4-7%	NR-15%
Disgeusia	18%	37-43%	43-46%	NR-6%	NR-12%
Anemia	29%	43-49%	46-49%	15-19%	30-39%
Neutropenia 500-750/mmc	14%	19-24%	20-25%	11-19%	NR-13%
Rash	23%	17-25%	14-24%	19-24%	35-37%
Astenia	60%	53-53.7%	57-57.1%	40-57%	50-68%
Prurito	27%	18.5-24%	19.3-26%	27-36%	45-52%
Nausea	42%	43.8-48%	39.1-43%	23-31%	33-47%
Diarrea	22%	22-22.8%	23-27%	14-22%	25-32%

Le colonne in giallo contengono i dati relativi ai gruppi di controllo espressi come range tra i valori minimi e massimi osservati negli studi.

Studi boceprevir: SPRINT-2 (RGT, 48 sett., pazienti *naive*), RESPOND-2 (RGT, 48 sett., pazienti *experienced*)

Studi telaprevir: Advance (T8PR, T12PR, pazienti *naive*), Illuminate (T12PR24, T12PR48, pazienti *naive*), Realize (T12PR48, Lead-in T12PR48, pazienti *experienced*).

Legenda

NR=dato non riportato; Peg-IFN = interferone peghilato; RGT = response-guided therapy; RBV = ribavirina; T8PR = telaprevir 8 sett.; Peg-IFN+RBV 24/48 sett.; T12PR = telaprevir 12 sett., Peg-IFN+RBV 24/48 sett.; T12PR48 = telaprevir 12 sett., Peg-IFN+RBV 48 sett.; Lead-in T12PR48 = telaprevir 12 sett., Peg-IFN+RBV 48 sett. (4 sett. Lead-in); T12PR24 = telaprevir 12 sett., Peg-IFN+RBV 24 sett.; T12PR48 = telaprevir 12 sett., Peg-IFN + RBV 48 sett.

di Stevens-Johnson. Tutte queste reazioni si sono risolte con l'interruzione del trattamento."

La sindrome DRESS (eruzione cutanea con eosinofilia, a cui possono associarsi febbre, linfadenopatia, edema facciale e coinvolgimento epatico, renale o polmonare) si può manifestare in qualsiasi momento dopo l'inizio del trattamento, sebbene nella maggioranza dei casi sia comparsa tra la 6° e la 10° settimana dopo l'inizio del trattamento con telaprevir.

Come segnalato nel SPC dell'EMA, il comportamento da tenere in caso di eventi avversi a carico della cute dipende dalla estensione delle lesioni (limitata, diffusa a <50%, o a >50% della superficie corporea), e implica un attento monitoraggio, con eventuale interruzione temporanea o definitiva del trattamento con telaprevir e/o con Peg-IFN + RBV. Nel sospetto di condizioni più gravi (eruzioni generalizzate bollose cutanee, DRESS, sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica, pustolosi acuta esantematica generalizzata, eritema multiforme) tutte le terapie vanno sospese e bisogna interpellare uno specialista dermatologo.

Boceprevir: eventi avversi

Per quanto concerne gli eventi avversi ematologici, durante la terapia di associazione duplice con Peg-IFN e RBV è frequente l'insorgenza di anemia entro la 4° settimana di trattamento, che - quando vi si associa boceprevir - può peggiorare ulteriormente (circa 1 g/dl di emoglobina) entro la 8° settimana di trattamento. Nello SPC dell'EMA si raccomanda di considerare un trattamento dell'anemia se il valore di emoglobina scende a valori < 10 g/dl (o < 6,2 mmol/l). L'aggiunta di boceprevir a Peg-IFN e RBV si associa anche a maggiore incidenza di neutropenia rispetto a quanto si osserva durante trattamenti con associazione duplice di Peg-IFN e RBV.

La terapia con boceprevir si associa a un rischio di infezioni gravi o pericolose per la vita maggiore rispetto a quanto si osserva durante trattamenti con Peg-IFN+RBV. Nello SPC dell'EMA si raccomanda di effettuare una conta dei neutrofili prima di iniziare il trattamento e successivamente ad intervalli regolari.

Elementi che potrebbero far preferire boceprevir

- Anamnesi di patologia dermatologica (dermatiti, psoriasi, eczema, in particolare se esiste scarsa tolleranza cutanea alla RBV) o di patologia anorettale (ragadi anali, emorroidi sintomatiche) e in portatori di stomia.

- Anamnesi positiva per dislipidemia (la terapia con telaprevir costringe a pasti grassi per 12 settimane).

Elementi che potrebbero far preferire telaprevir

- Anemizzazione di difficile controllo in corso di duplice terapia, o anemia di base, specie in pazienti con fibrosi F4.
- Pazienti che per la propria condizione clinica sono più esposti a potenziali effetti avversi.
- Scarsa compliance da parte del paziente (telaprevir viene sempre somministrato per 12 settimane, mentre boceprevir viene somministrato per 24, 32 o 44 settimane, a seconda del quadro istologico e della risposta virologica)
- Co-trattamenti con assunzione concomitante di altre terapie per os (la posologia dei preparati attualmente disponibili è di 6 cp/die di telaprevir vs. 12 cp/die di boceprevir). A questo proposito va specificato che è in corso uno studio (OPTIMIZE trial) che confronta l'efficacia di 2 somministrazioni quotidiane di telaprevir con 3 somministrazioni. Se venisse dimostrata la pari efficacia delle due modalità di somministrazione, ciò potrebbe migliorare la compliance del paziente al trattamento.

BIBLIOGRAFIA

- Alberti A, Noventa F, Benvegno L et al. Prevalence of liver disease in a population of asymptomatic persons with hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 2002;137:961-4
- Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF). Indicazioni sull'uso della triplice-terapia (Interferone peghilato alfa + Ribavirina + inibitore delle proteasi di prima generazione) per il trattamento dei pazienti con epatite cronica da HCV genotipo 1. 24 aprile 2013. http://www.webaisf.org/media/24432/indicazioni_aisf_daa_24_aprile_2013.pdf (ultimo accesso 13/05/ 2013)
- Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E et al. HCV RE-SPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364(13):1207-17
- Bedossa P, Poynard T. French METAVIR Cooperative Study Group "An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C". *Hepatology* 1996;24:289-293
- Blum HE. Does hepatitis C virus cause hepatocellular carcinoma? *Hepatology* 1994;19:251-5
- Bruno S, Crosignani A, Facciotto C, Rossi et al. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, Child-Pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study. *Hepatology* 2010;51(6):2069-76
- Bruno S, Stroffolini T, Colombo M et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007;45(3):579-87
- Campello C, Poli A, Dal MG et al. Seroprevalence, viremia and genotype distribution of hepatitis C virus: a community-based population study in northern Italy. *Infection* 2002;30:7-12
- Chironna M, Germinario C, Lopalco PL et al. Prevalence rates of viral hepatitis infections in refugee Kurds from Iraq and Turkey. *Infection* 2003;31:70-4
- Chironna M, Germinario C, Lopalco PL et al. Prevalence of hepatitis virus infections in Kosovar refugees. *Int J Infect Dis* 2001;5:209-13
- Chironna M, Germinario C, Lopalco PL et al. HBV, HCV and HDV infections in Albanian refugees in Southern Italy (Apulia region). *Epidemiol Infect* 2000;125:163-7
- Cooper CL, Druyts E, Thorlund K et al. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: an indirect comparison meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* 2012;8:105-30
- Cornberg M, Razavi HA, Alberti A et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int* 2011;31 Suppl 2:30-60
- Cross TJ, Quaglia A, Hughes S et al. The impact of hepatic steatosis on the natural history of chronic hepatitis C infection. *J Viral Hepat* 2009;1(7):492-9
- EASL - European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2011;55:245-264
- El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012;142:1264-73
- European Center for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C in the EU neighborhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm: ECDC; 2010. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/TER_100914_Hep_B_C%20_EU_neighbourhood.pdf (ultimo accesso 13/05/ 2013)
- Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35-50
- Ghany MG, Kleiner DE, Alter H et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;124(1):97-104
- Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2007;47(4):598-607
- Harrington PR, Zeng W, Naeger LK. Clinical relevance of detectable but not quantifiable hepatitis C virus RNA during boceprevir or telaprevir treatment. *Hepatology* 2012;55(4):1048-57
- Hézode C, Forestier N, Dusheiko G et al. PROVE2 Study Team. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009;360(18):1839-50
- Hu KQ, Kyulo NL, Esrailian E et al. Overweight and obesity, hepatic steatosis, and progression of chronic hepatitis C: a retrospective study on a large cohort of patients in the United States. *J Hepatol* 2004;40(1):147-54
- Hui JM, Sud A, Farrell GC et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression [corrected]. *Gastroenterology* 2003;125(6):1695-704.
- Ishak K, Baptista A, Bianchi L et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-9
- Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G et al. ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364(25):2405-16
- Kimer N, Dahl EK, Gluud LL et al. Antiviral therapy for prevention of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2012 Oct 22;2(5)
- Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J et al. SPRINT-1 investigators. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2010;376(9742):705-16
- Kwon H, Lok AS. Does antiviral therapy prevent hepatocellular carcinoma? *Antivir Ther* 2011;16: 787-95

- Lok AS, Everhart JE, Chung RT et al. HALT-C Trial Group. Evolution of hepatic steatosis in patients with advanced hepatitis C: results from the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis (HALT-C) trial. *Hepatology* 2009;49(6):1828-37
- Maasoumy B, Port K, Markova AA et al. Eligibility and safety of triple therapy for hepatitis C: lessons learned from the first experience in a real world setting. *PLoS One* 2013;8(2):e55285
- Majori S, Baldo V, Tommasi I et al. Hepatitis A, B, and C infection in a community of sub-Saharan immigrants living in Verona (Italy). *J Travel Med* 2008;15:323-7
- Mazzeo C, Azzaroli F, Giovanelli S et al. Ten year incidence of HCV infection in northern Italy and frequency of spontaneous viral clearance. *Gut* 2003;52(7):1030-4
- McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC et al. PROVE1 Study Team. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009;360(18):1827-38
- McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ et al. PROVE3 Study Team. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010;362(14):1292-303
- Missiha SB, Ostrowski M, Heathcote EJ. Disease progression in chronic hepatitis C: modifiable and nonmodifiable factors. *Gastroenterology* 2008;134(6):1699-714
- Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR et al. SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364(13):1195-206
- Ramachandran P, Fraser A, Agarwal K et al. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35(6):647-62
- Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH et al. ILLUMINATE Study Team. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;365(11):1014-24
- Sitole M, Silva M, Spooner L et al. Telaprevir versus boceprevir in chronic hepatitis C: a meta-analysis of data from phase II and III trials. *Clin Ther* 2013;35(2):190-7
- Wiley TE, McCarthy M, Breidi L et al. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998;28(3):805-9
- Zeuzem S, Andreone P, Pol S et al. REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364(25):2417-28

ALLEGATO 1

Criteria organizzativi, logistici e di esperienza clinica nel trattamento della epatite cronica C

Nota della Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali (PG 55131 del 28/2/2013)

Criteria 1 – Organizzazione della rete assistenziale

La rete assistenziale per i pazienti con Epatite C sottoposti a terapie con i nuovi antivirali inibitori della proteasi di prima generazione, deve garantire:

- disponibilità di un medico esperto del problema che visioni entro 24 ore dall'esecuzione, gli esami ematochimici dei pazienti in trattamento con farmaci inibitori della proteasi di prima generazione, prevedendo la possibilità di contattare telefonicamente i pazienti con parametri alterati che a suo giudizio necessitano di una valutazione clinica entro 24 ore
- disponibilità di effettuare presso il Centro controlli clinici ambulatoriali da parte dei medici che seguono i pazienti in terapia, con preavviso di 24 ore
- disponibilità del referto della viremia entro 3 giorni lavorativi
- presenza di percorsi dedicati che consentano, entro 24 ore dalla richiesta, la disponibilità di consulenze specialistiche relative agli eventi avversi più gravi (dermatologica, oculistica, ORL, cardiologica, psichiatrica ecc) e degli esami ematochimici di routine
- modalità di accesso attraverso Day service ambulatoriale o Ambulatorio protetto.

Criteria 2 – Volume di lavoro del Centro

Considerando i Centri già attivi sul territorio regionale, il numero di casi/anno trattati è un parametro correlato sia alla esperienza del Centro, sia alle potenzialità organizzative della rete assistenziale (vedi criterio precedente). I Centri prescrittori già esistenti che trattano meno di 30 casi/anno saranno accorpati con Centri geograficamente limitrofi, facendo riferimento ad una unica rete assistenziale territoriale.

Le Direzioni Sanitarie dovranno accordarsi per condividere la rete assistenziale.

Criteria 3 – Copertura del territorio regionale

Sulla base del numero di pazienti in carico ai Centri già attivi sul territorio regionale¹ per la prescrizione di Peg-Interferone + ribavirina si individuano 1-2 centri per provincia (3 centri nelle province più popolose o con assetto geografico che comprende zone disagiate).

CRITERI PER LA PRESCRIZIONE E LA DISPENSAZIONE DEI NUOVI FARMACI ANTIVIRALI PER L'EPATITE C

- Sono autorizzati alla prescrizione dei nuovi farmaci antivirali per l'epatite C **esclusivamente** i professionisti indicati nell'Allegato 2 e allo scopo tali nominativi sono stati inviati ad AIFA. I professionisti autorizzati dalla Regione Emilia-Romagna sono i responsabili della diagnosi, della decisione del trattamento terapeutico e del monitoraggio dello stesso. Essi dovranno operare nel rispetto delle Raccomandazioni regionali che saranno fornite al più presto alle Aziende sanitarie.
- Per quanto riguarda l'accesso al sistema AIFA, il singolo medico autorizzato dalla Regione Emilia Romagna e indicato nell'Allegato 2, dovrà acquisire la posta elettronica certificata (PEI) della propria struttura di appartenenza nell'ambito dell'Azienda sanitaria (non dovrà essere utilizzata la PEC fornita dagli ordine dei medici)
- Le Farmacie ospedaliere dovranno evadere esclusivamente le richieste redatte dai medici autorizzati e coerenti con le indicazioni previste dalle Raccomandazioni regionali.

I pazienti trattati con nuovi farmaci antivirali riceveranno in esclusiva erogazione diretta la terapia. Poiché i sistemi di monitoraggio AIFA prevedono la possibilità di indicare una sola farmacia erogante, è opportuno attribuire tale funzione alla Farmacia di residenza del paziente.

1. Indagine conoscitiva sui trattamenti con farmaci antivirali per epatite HCV-correlata (anno 2011), Nota RER prot.264963 del 13/11/12

Centri della Regione Emilia-Romagna autorizzati alla prescrizione di boceprevir e telaprevir

(Aggiornamento al 24 Maggio 2013)

Azienda USL di Piacenza <ul style="list-style-type: none">➤ U.O. Malattie infettive, <i>Ospedale di Piacenza</i> – Dott.ssa Daria Sacchini➤ U.O. Gastroenterologia ed epatologia, <i>Ospedale di Piacenza</i> – Dott. Fabio Fornari
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma <ul style="list-style-type: none">➤ U.O. Malattie infettive ed epatologia - Prof. Carlo Ferrari, Dott.ssa Alessandra Orlandini
Arcispedale Santa Maria Nuova, Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia <ul style="list-style-type: none">➤ U.O. Medicina 3 Gastroenterologia – Dott. Giovanni Fornaciari➤ U.O. Malattie Infettive – Dott. Giacomo Magnani, Dott. Marco Massari
Azienda USL di Modena <ul style="list-style-type: none">➤ U.O. Medicina interna ad indirizzo endocrino metabolico, <i>Ospedale di Baggiovara</i> – Prof.ssa Paola Loria, Dott.ssa Pavesi Chiara
Policlinico, Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena <ul style="list-style-type: none">➤ U.O. Medicina 2 – Prof. Antonello Pietrangelo, Dott. Gianluca Abbati➤ U.O. Gastroenterologia – Prof.ssa Erica Villa➤ U.O. Malattie infettive - Prof.ssa Cristina Mussini, Dott. Vanni Borghi
Azienda USL di Bologna <ul style="list-style-type: none">➤ U.O. Medicina, <i>Ospedale di Bentivoglio</i> – Dott. Fabio Levantesi
Policlinico Sant’Orsola-Malpighi, Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna <ul style="list-style-type: none">➤ U.O. Semeiotica medica – Prof. Mauro Bernardi, Prof. Pietro Andreone➤ U.O. Medicina interna f.f. Prof. Luigi Bolondi, Prof. Marco Lenzi➤ U.O. Malattia infettive Prof. Pierluigi Viale, Prof.ssa Gabriella Verucchi➤ U.O. Gastroenterologia Prof. Franco Bazzoli, Prof. Giuseppe Mazzella➤ SSD Trapianti di fegato – Prof.ssa Claudia Sama
Arcispedale Sant’Anna, Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara <ul style="list-style-type: none">➤ U.O. Malattie infettive Ospedaliera – Dott. Marco Libanore➤ U.O. Gastroenterologia – Dott. Sergio Gullini, Dott. Sergio Boccia
Azienda USL di Ravenna <ul style="list-style-type: none">➤ Ambulatorio Epatologia Dipartimento medico internistico 1, <i>Ospedale di Faenza</i> – Dott. Foschi Francesco Giuseppe➤ U.O. Malattie Infettive, <i>Ospedale di Ravenna</i> - Dott. Paolo Bassi
Ospedale Morgagni – Pierantoni, Azienda USL di Forlì <ul style="list-style-type: none">➤ U.O. Gastroenterologia – Dott. Enrico Ricci
Ospedale Bufalini, Azienda USL di Cesena <ul style="list-style-type: none">➤ U.O. Malattie infettive – Dott. Claudio Cancellieri
Ospedale Infermi, Azienda USL di Rimini <ul style="list-style-type: none">➤ U.O. Malattie infettive – Dott. Massimo Arlotti, Dott.ssa Mori Fernanda➤ U.O. Medicina 2 – Dott. Giorgio Ballardini, Dott. Alberto Grassi

ALLEGATO 2

Inibitori delle proteasi registrati in Italia per il trattamento dell'epatite cronica C Indicazioni registrate

Molecola	Nome commerciale	Formulazioni	Indicazioni registrate (riportate testualmente)
Telaprevir	Incivo®	cp da 375 mg	Trattamento dell'epatite C cronica di genotipo 1, in associazione a peginterferone alfa e ribavirina, in pazienti adulti con epatopatia compensata (compresa la cirrosi): <ul style="list-style-type: none"> • che siano naïve al trattamento; • che siano stati precedentemente trattati con interferone alfa (pegilato o non pegilato) da solo o in associazione a ribavirina, compresi i pazienti recidivanti, i <i>partial responder</i> ed i <i>null responder</i>
Boceprevir	Victrelis®	cp da 200 mg	Trattamento dell'infezione da epatite C cronica di genotipo 1, in associazione con peginterferone alfa e ribavirina, in pazienti adulti con malattia epatica compensata che non sono stati trattati in precedenza o che non hanno risposto a precedente terapia.

Costi dei trattamenti con inibitori delle proteasi registrati in Italia per il trattamento dell'epatite cronica C *

Principio attivo/Specialità	Posologia	Durata terapia	Costo per paziente
Telaprevir (Incivo®)	750 mg 3 volte die 1 cp=375 mg --> 1 dose di 750 mg=2 cp da 375 mg	12 settimane	€ 19.980
Boceprevir (Victrelis®)	800 mg 3 volte die 1 cp=200mg -->1 dose da 800 mg= 4 cp da 200 mg	Pz naïve Min 24 sett Max 44 sett	€ 14.515 € 26.609
		Pz experienced Min 32 sett Max 44 sett	€ 19,352 € 26.609

Descrizione	SSN	Reg. Dist.	Prezzo Pubblico (pubb. in GU)	Prezzo Ex Factory (pubb. in GU)	Prezzo Ex Factory VIGENTE	SCONTO negoziato	Prezzo massimo di acquisto SSN
Incivo® (telaprevir) 168 cp riv da 375mg - uso orale AIC: 041456017	A	RNRL	€ 13.752,78	€ 8.333	€ 7.520	11.36%	€ 6.660
Victrelis® (boceprevir) 84 cp rigide da 200 mg blister – uso orale AIC: 041380027	A	RNRL	€ 1176,65	€ 712,95	€ 643,44	6%	€ 604,83
Victrelis® (boceprevir) 336 cp rigide da 200 mg - uso orale AIC: 041380015	A	RNRL	€ 4.706,64	€ 2.851,80	€ 2.573,75	6%	€ 2.419,32

*** Fonte:**

Prezzi massimi acquisti SSN 21-3-2013, AIFA-Ufficio prezzi e rimborsi
Determinazione AIFA di AIC boceprevir G.U. n.14 del 17-1-2013 e G.U. n.287 del 10-12-2012
Determinazione AIFA di AIC telaprevir GU n. 287 del 10-12-2012

ALLEGATO 3

Regole di interruzione (*stopping rules*) e schedule della terapia dell'epatite cronica C con boceprevir e telaprevir

Boceprevir (tutti i pazienti)	Telaprevir (tutti i pazienti)
HCV-RNA > 100 UI/mL alla settimana 12	HCV-RNA > 1000 UI/mL alla settimana 4 e 12
HCV-RNA rilevabile alla settimana 24	HCV-RNA rilevabile alla settimana 24

Boceprevir

Peg-IFN+RBV per 4 settimane (*lead in*) poi aggiunta di Boceprevir per 24, 32 o 44 settimane (in base a risposta virologica, entità fibrosi, risposta a precedenti trattamenti, suscettibilità all'IFN).

- Un trattamento di 28 settimane complessive (4 settimane di *lead-in* con Peg-IFN + 24 settimane di triplice) è previsto per i *naive*, senza cirrosi, che raggiungono la *early response* (ER, HCV-RNA non rilevabile alle settimane 8 e 24).
- Un trattamento di 48 settimane complessive (4 settimane di *lead-in* con Peg-IFN e RBV + 32 settimane di triplice + 12 settimane con Peg-IFN e RBV) è previsto per i *naive* che ottengano la *virological response* (VR, HCV-RNA rilevabile a 8 settimane, ma non rilevabile a 24 settimane), *partial responders* o *relapser* a precedenti trattamenti che ottengano la ER o la VR.
- Un trattamento di 48 settimane complessive (4 settimane di *lead-in* con Peg-IFN e RBV + 44 settimane di triplice) è previsto per i cirrotici e per i *null responder* indipendentemente dall'entità di fibrosi.

Fonte: AISF 2013

Telaprevir

Peg-IFN + RBV + Telaprevir per 12 settimane quindi 12 o 36 settimane di Peg-IFN+RBV (in base a risposta virologica, entità fibrosi, risposta a precedenti trattamenti). Nei pazienti che eseguono il test di sensibilità all'IFN si applicherà la seguente schedula: Peg-IFN + RBV + Telaprevir per 12 settimane quindi 12 o 32 settimane di Peg-IFN+RBV.

Un trattamento di complessive 24 settimane (6 mesi) può essere previsto nei pazienti senza cirrosi *naive* o *relapser* che abbiano raggiunto la eRVR (HCV-RNA non determinabile a 4 e 12 settimane) La dose degli inibitori delle proteasi non deve mai essere ridotta, poiché ciò potrebbe favorire l'insorgenza di ceppi virali resistenti.

Fonte: AISF 2013

