



"COSI' E' SE VI PARE"

NUMERO 27

NOVEMBRE 2013

TRATTAMENTO DELL'EPATITE CRONICA HCV

All'interno:

pag.2
Terapia standard con Peg-interferone e ribavirina

pag 5
Novità terapeutiche: inibitori delle proteasi

pag.6
Boceprevir studi registrativi

pag.8
Telaprevir Studi registrativi

pag.10-11
Confronto boceprevir vs telaprevir Eventi avversi

pag.12-13
Criteri di esigibilità, costi e terapie interferon-free

L'infezione da virus dell'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 dell'epatite cronica sono variabili e non prevedibili e vanno da alterazioni istologiche minime fino alla cirrosi e all'epatocarcinoma.

Il carcinoma epatocellulare rappresenta il 90% dei tumori maligni primitivi epatici e la cirrosi è tra i più importanti fattori di rischio.

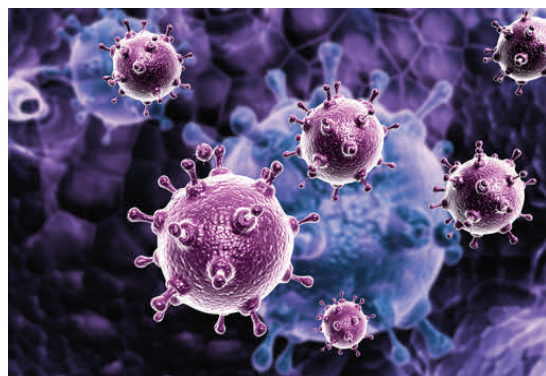
Le principali alterazioni istologiche dell'infezione cronica da virus C sono rappresentate da attività infiammatoria e fibrosi progressiva che può essere accelerata da diversi cofattori (diabete, consumo di alcol, età di infezione avanzata, coinfezione con virus HIV).

La fibrosi può evolvere in cirrosi nel 10-40% dei pazienti con epatite cronica C e rappresenta uno dei principali fattori predittivi di riposta terapeutica; è importante 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.

Le stime di prevalenza dell'epatite C sono molto variabili fra le varie regioni italiane con un gradiente crescente nord-sud (pag 3).

In FVG la prevalenza si attesta attorno al 3% (50%-70% genotipo 1).

Secondo stime della Direzione Centrale Salute FVG sono stati seguiti nel biennio 2011-2012 oltre 700 pazienti affetti da epatite cronica HCV correlata.



Le nuove terapie (indicate nel paziente adulto con genotipo 1) sono costituite dagli inibitori delle proteasi del virus C (boceprevir e telaprevir) somministrati in associazione con interferone peghilato e ribavirina (triplice terapia).

Secondo stime nel FVG circa 150-200 pazienti sono candidabili alla nuova triplice terapia fra pazienti già trattati e naive

L'obiettivo del presente documento è quello di esaminare le indicazioni fornite dalla letteratura ed i risultati ottenuti negli studi clinici principali per approfondire la valenza terapeutica delle molecole più recentemente introdotte in terapia in relazione agli esiti clinici realisticamente perseguibili e alle indicazioni d'uso registrate, per formulare delle raccomandazioni d'uso condivise.

Gruppo di lavoro sui farmaci ad alto costo Area Vasta giuliano-isontina: dr. Anna Arbo, dr. Giulio Capparoni, dr. Lory Crocè, Prof. Roberto Luzzati, dr. Paolo Faleschini, dr. Flora Masutti, dr. Teresa Padovan, dr. Stefano Palcic, dr. Clara Palmieri, dr. Rossella Papparazzo, dr. Aba Pettinelli, dr. Paolo Schincariol, Prof. Claudio Tiribelli.
Direzioni Sanitarie: dr. Dino Faraguna, dr. Adele Maggiore, dr. Marco Bertoli, dr. Luca Mascaretti.



Terapia standard con Peg-interferone e ribavirina



La scelta del tipo di interferone peghilato (alfa 2a o 2b) viene lasciata al centro prescrittore. E' noto che i due interferoni hanno farmacocinetiche diverse che condizionano i rispettivi effetti collaterali. Il clinico, specie nei pazienti non naive, potrà scegliere quale interferone usare sulla base dei problemi sorti con i trattamenti duplici precedenti.

Costi:

Peg2a = € 8.058 per 48 settimane

Peg2b = da €3496 a €9.562 (in base al peso)

Gli obiettivi della terapia sono:

- **Eradicare il virus ed eliminare l'infezione**
- **Ridurre i sintomi e la progressione della malattia**
- **Prevenire le complicanze quali cirrosi ed epatocarcinoma.**

La guarigione (eliminazione persistente del virus, *sustained virological response* SVR) è definita come la non rilevabilità del HCV-RNA nel sangue dopo un periodo di sei mesi dalla sospensione del trattamento. La SVR rappresenta l'end-point primario utilizzato negli studi e nella pratica clinica.

La terapia standard per la cura dell'epatite cronica da HCV si basa sulla somministrazione contemporanea di **interferone peghilato (Peg-IFN alfa 2a e 2b)** e **ribavirina**.

La posologia e la durata del trattamento si differenziano secondo i vari genotipi, la carica virale e la risposta virologica precoce.

La terapia può essere prescritta da un medico specialista in malattie infettive, gastroenterologia, epatologia mediante apposito piano terapeutico.

Dosaggi

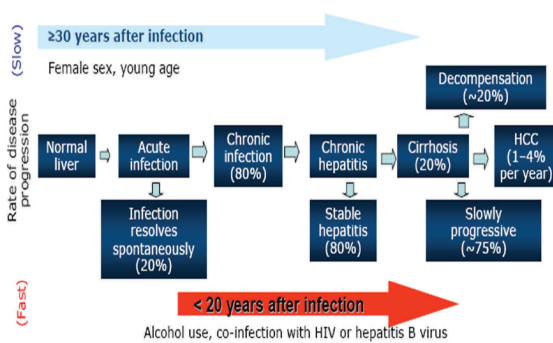
Interferone: attualmente vengono utilizzati **peg-interferone alfa-2b** (alla dose di 1.5 µg/kg/settimana) oppure **peg-interferone alfa-2a** (180 µg/settimana in dose fissa; 135 µg/settimana se effetti collaterali o nei pazienti con insuff. renale cronica). La somministrazione viene effettuata sottocute, una volta a settimana, generalmente sull'addome o sulla coscia con una penna o siringa preriempita di semplice utilizzo che il paziente si può autosomministrare. I nuovi dispositivi penna consentono una facile somministrazione al dosaggio corretto evitando inoltre l'esposizione dell'ago dopo la puntura.

Ribavirina: è un inibitore ad azione diretta che interferisce sulla produzione di RNA virale ed è disponibile in forma di capsule rigide e deve essere sempre assunta in associazione con l'interferone e mai in monoterapia.

La dose è di 15 mg/Kg/die per i genotipi 1 e 4 e di 800 mg/die in dose fissa per i genotipi 2 e 3. Tuttavia, i pazienti con genotipo 2 e 3, in presenza di fattori predittivi di bassa risposta al trattamento (sindrome metabolica, ovvero obesità, steatosi, diabete, ipertensione arteriosa, insulino-resistenza, ipertrigliceridemia, fibrosi severa o cirrosi ed età avanzata) dovrebbero assumere dosi maggiori di ribavirina (15 mg/Kg/die come nei genotipi 1 e 4).

Duplice terapia	
Interferone peghilato	Ribavirina
<ul style="list-style-type: none"> • Peginterferone alfa-2a (Pegasys) 180 µg/settimana in dose fissa • Peginterferone alfa-2b (Pegintron) 1.5 µg/kg/settimana 	Ribavirina 200 mg (Copegus o Rebetol) impiegata in combinazione con interferone alfa Genotipi 1 e 4, in base al peso corporeo 15 mg/kg • 85 kg: 1200 mg/die • 65-85 kg: 1000 mg/die • inferiore 65 kg: 800 mg/die Genotipi 2 e 3 dose fissa* 800 mg/die
*Con fattori predittivi negativi di risposta il dosaggio dovrebbe essere aumentato	

Storia naturale dell'epatite HCV



HCC = hepatocellular carcinoma

Lauer G & Walker B. N Engl J Med 2001; 345: 41

Monitoraggio della terapia

Il monitoraggio dell'efficacia del trattamento è basato su ripetuti controlli dell'HCV RNA, dopo 4, 12 e 24 settimane di trattamento. Viene inoltre dosato alla fine del trattamento e 24 settimane dopo la conclusione della terapia. Durante il monitoraggio, sono utilizzate delle definizioni tecniche per valutare l'andamento della terapia, ad esempio la negativizzazione, la mancata risposta al trattamento oppure l'iniziale scomparsa del virus con una ricomparsa precoce.

Durata del trattamento

La durata del trattamento dipende principalmente dal genotipo virale, dalla carica virale pre-trattamento e dagli esiti del monitoraggio dell'HCV RNA in corso di terapia. Sulla base di queste variabili le linee guida suggeriscono le seguenti indicazioni:

Pazienti con genotipo 1 e 4

La durata prevista del trattamento è di 48 settimane.

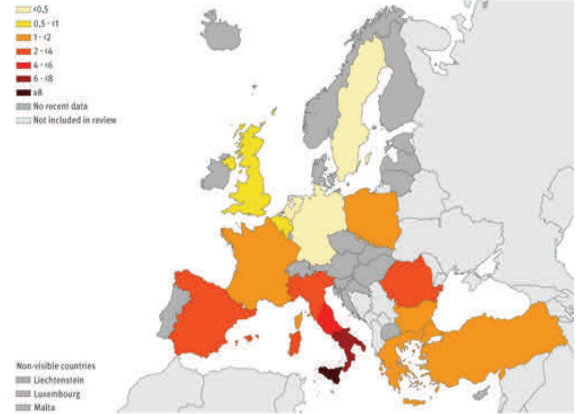
Nei pazienti con RVR (risposta virologica rapida ovvero con HCV RNA negativo dopo 4 settimane di terapia e bassa carica virale pre-trattamento (inferiore a 400.000-800.000 UI/ml) si può valutare l'opzione di ridurre la durata del trattamento a sole 24 settimane. Tuttavia, in presenza di fattori predittivi di bassa risposta (sindrome metabolica, fibrosi severa o cirrosi, età avanzata, obesità) non è suggerita la riduzione della durata del trattamento. Nei pazienti con EVR (risposta virologica precoce ovvero con HCV RNA positivo dopo 4 settimane ma negativo dopo 12 settimane) il trattamento deve durare 48 settimane indipendentemente dal genotipo e dalla carica virale pre-trattamento.

I pazienti con DVR (risposta virologica ritardata ovvero con riduzione dell'HCV RNA superiore a 2 log₁₀ UI/ml alla 12 settimana, ma HCV RNA non rilevabile dopo 24 settimane) possono essere trattati per 72 settimane. Questa indicazione può essere estesa anche ai pazienti con altri genotipi. Tuttavia la decisione di protrarre il trattamento andrà valutata alla luce della tollerabilità dei farmaci nel singolo paziente.

Pazienti con genotipo 2 e 3

La durata prevista del trattamento è di 24 settimane.

Nei pazienti con RVR (risposta virologica rapida) e bassa carica virale pre-trattamento (inferiore a 400.000-800.000 UI/ml) si può valutare l'opzione di ridurre la durata del trattamento a sole 12-16 settimane. Tuttavia, in presenza di fattori predittivi di bassa risposta non è suggerita la riduzione della durata del trattamento.



Prevalenza Epatite C in Europa

Probabilità di guarigione con il trattamento standard

Nei pazienti con **genotipo 1** trattati per 48 settimane i tassi di risposta sostenuta (negatività dell'HCV-RNA 24 settimane dopo la sospensione della terapia - SVR) sono del **45-55%**.

Nei pazienti con **genotipo 2 o 3**, dopo un trattamento di 24 settimane, la SVR varia dal 60% all'85%. Il rischio di recidiva è del 5-30% a seconda dei genotipi. Il **ritrattamento** è efficace nel 32-53% dei pazienti che recidivano (*relapser*) e nel 9-15% dei pazienti con risposta parziale o nulla.

Le percentuali di risposta sono leggermente inferiori nei pazienti nei quali la infezione cronica è già evoluta in cirrosi. In particolare, i tassi di risposta sostenuta sono del 33% nei pazienti cirrotici con **genotipo 1 e 4** e del 57% nei pazienti con **genotipo 2 e 3**. In questi pazienti cirrotici, in caso di precedente fallimento della terapia antivirale, la probabilità di ottenere una risposta sostenuta si riduce al 10% circa in tutti i genotipi.

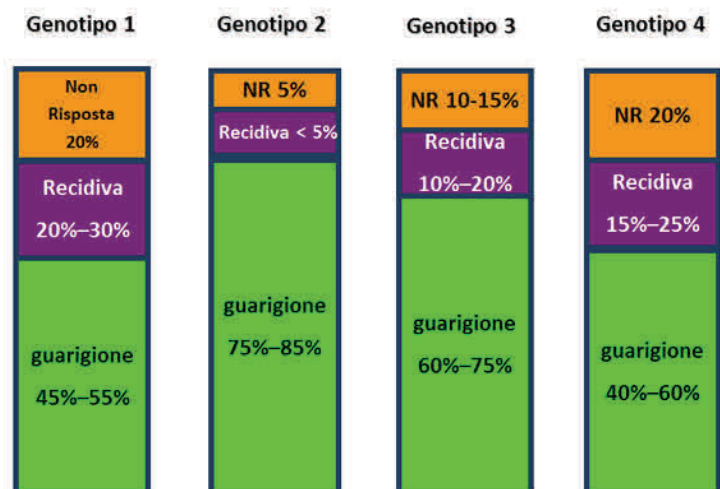
Regole di sospensione

In tutti i genotipi il trattamento deve essere sospeso dopo 12 settimane se l'HCV RNA è diminuito meno di **2 log₁₀ UI/ml** e dopo 24 settimane se l'HCV RNA è ancora rilevabile (> 25 UI/ml).

Fattori Predittivi alla terapia standard

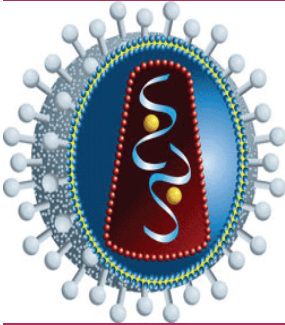
Diversi fattori condizionano la probabilità di ottenere una SVR dopo duplice terapia. In particolare sono da ricordare quelli relativi all'ospite (età, sesso, razza, BMI, insulino resistenza, deficit di vitamina D, steatosi epatica, abuso di alcool, droghe, entità della fibrosi, presenza di coinfezioni, polimorfismo IL28B) e quelli relativi al virus (genotipo e viremia).

Trattamento standard interferone peg + ribavirina



Controindicazioni al trattamento con interferone e ribavirina

I farmaci utilizzati per il trattamento in alcuni casi possono determinare seri effetti collaterali, pertanto è fondamentale escludere la presenza di patologie che possano peggiorare in corso di trattamento e che quindi rappresentino delle controindicazioni allo stesso. L'interferone non è controindicato ma richiede una particolare attenzione in quei pazienti con funzione renale alterata, pazienti con precedenti problemi cardiaci attualmente risolti, diabete mellito, mielodepressione, psoriasi, disturbi psichiatrici di lieve entità.



- scompenso epatico
 - aritmia cardiaca
 - depressione non controllata da terapie farmacologiche
 - psicosi/mania
 - epilessia non controllata da terapia
 - malattie autoimmunitarie (eccetto malattie tiroidee controllate da terapia)
- } Controindicazioni per terapia con Interferone
- insufficienza renale
 - malattie cardiovascolari ischemiche
 - impossibilità di effettuare terapia contraccettiva (effetto teratogeno/tossico sul feto)
- } Controindicazioni per terapia con Ribavirina

Gli effetti collaterali del trattamento

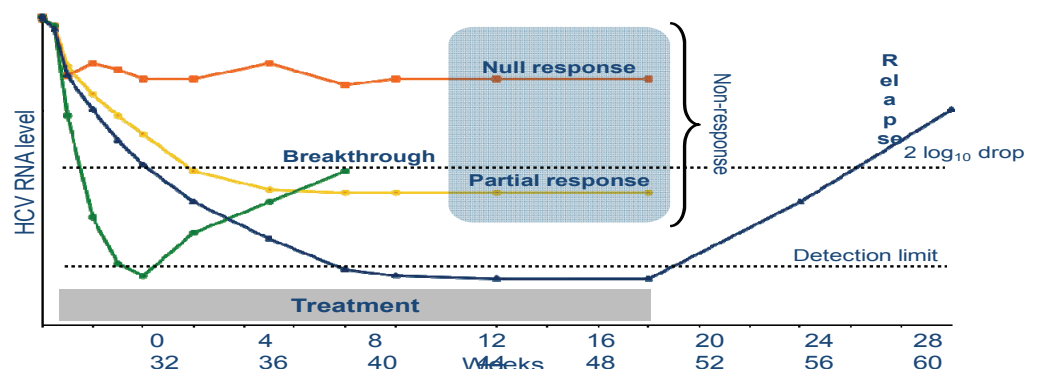
Entrambi i farmaci somministrati per il trattamento prevedono degli effetti collaterali, motivo per cui durante la terapia è necessario effettuare degli esami del sangue e delle visite periodiche dallo specialista. Questo permette di identificare i problemi in tempi brevi così da trovarne un immediato rimedio prima di pensare di ridurre o sospendere il trattamento.

Definizioni relative alla risposta virologica

SVR = Sustained Virological Response = risposta virologica sostenuta	HCV RNA non rilevabile 24 settimane dopo la conclusione del trattamento
Null Response = nessuna risposta	Riduzione dell'HCV RNA inferiore a 2 log ₁₀ UI/ml dopo 12 settimane di trattamento
Partial Response = risposta parziale	Riduzione dell'HCV RNA superiore a 2 log ₁₀ UI/ml dopo 12 settimane di terapia ma positivo a 12 e 24 settimane
Relapse = recidiva	HCV RNA negativo al termine del trattamento ma nuovamente positivo durante il follow up (6 mesi successivi)
ETR = End of Treatment Response = risposta al termine del trattamento	HCV RNA non rilevabile alla fine del trattamento
Breakthrough = ripositivizzazione prima della sospensione del trattamento	HCV RNA non rilevabile in corso di trattamento, ma successivamente positivo prima che la terapia sia terminata

L'effetto collaterale più frequente della ribavirina è **l'anemia**

Definitions of failure on prior Peg-IFN/RBV therapy



Adapted from Shiffman M. Curr Gastroenterol Rep 2006;6:49-52; Neumann A, et al. Science 1998;282:103-7; De Brujine J, et al. Neth J Med 2008;66:311-22

Novità terapeutiche: inibitori delle proteasi del virus C

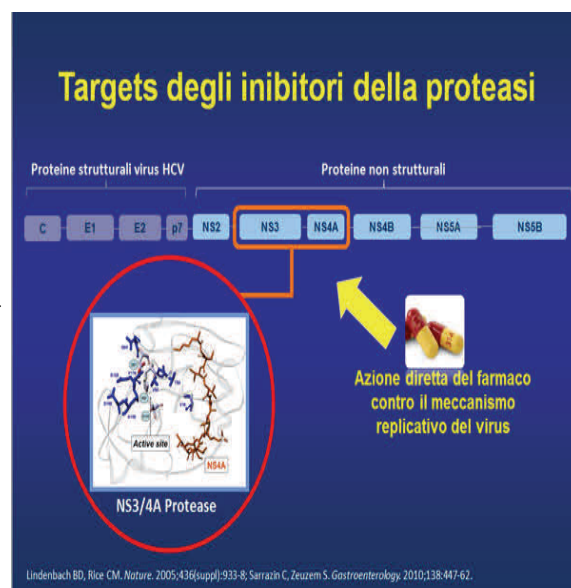
In considerazione della deludente risposta nel genotipo 1 (genotipo più diffuso nelle nostre regioni) negli ultimi anni si sono concentrati gli studi con nuovi farmaci proprio in questo genotipo.

Una nuova classe di farmaci, gli inibitori delle proteasi che agiscono direttamente sulla replicazione del virus, hanno dato negli ultimi anni migliori risultati se aggiunti alla terapia standard sia nei soggetti experience (relapser o non responder o null responder a precedenti trattamenti) che nei soggetti naives (mai trattati).

I nuovi farmaci sono disponibili in Europa da circa due anni mentre in Italia lo sono dal gennaio 2013. Il ritardo della disponibilità di queste due nuove molecole è stato giustificato da una esigenza di selezione dei pazienti candidati alla triplice. La presenza di effetti collaterali aggiuntivi a quelli di interferone peghilato e ribavirina e la necessità di evitare la selezione di ceppi resistenti hanno indotto AIFA e Regione FVG a selezionare i centri prescrittori sulla base di vari requisiti.

I farmaci sono il telaprevir ed il boceprevir e vanno somministrati in associazione con interferone peghilato e ribavirina andando a costituire la triplice terapia. Tali farmaci sono molecole peptidomimetiche dell'enzima virale di cui inibiscono l'attività diminuendo la replicazione dell'HCV e favorendo la risposta antivirale dell'ospite.

L'indicazione al loro impiego è nel *trattamento dell'infezione da HCV cronica di genotipo 1, in associazione a pegINF e ribavirina, in pazienti adulti con malattia epatica compensata, non trattati in precedenza o che non hanno risposto a precedente terapia.*



Efficacia di boceprevir e telaprevir

Gli studi utilizzati a scopo registrativo, sono di confronto tra la triplice terapia, costituita da boceprevir oppure telaprevir più terapia standard e la terapia di controllo (placebo più terapia standard) in pazienti con infezione cronica da HCV1. L'end point primario in tutti questi studi era rappresentato dalla SVR. Due di essi hanno arruolato **pazienti naïve** al trattamento, indagando l'effetto dell'aggiunta di **boceprevir (SPRINT-2)** o di **telaprevir (ADVANCE)** alla terapia standard pegINF α e ribavirina. Negli altri due studi sono stati inclusi invece **pazienti in precedenza trattati senza successo con la terapia standard**, per valutare l'efficacia della triplice terapia comprendente **boceprevir (RESPOND-2)** oppure **telaprevir (REALIZE)** rispetto alla terapia standard più placebo.

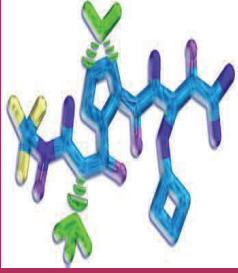
Nei due studi su **boceprevir (SPRINT-2 e RESPOND-2)** è stata inoltre confrontata l'efficacia di una terapia guidata dalla risposta rispetto a quella di una triplice terapia somministrata per un tempo totale previsto (48 settimane). Per terapia guidata dalla risposta s'intende un regime terapeutico la cui durata è rapportata al grado di risposta virologica (carica virale rilevabile o non rilevabile) in predeterminati tempi di trattamento. In questi due studi, i pazienti con carica virale non rilevabile nei tempi prefissati erano sottoposti a cicli più brevi di trattamento.

L'effetto della durata totale del trattamento sull'efficacia di **telaprevir** in pazienti naïve al trattamento, in cui il virus dell'epatite C è diventato non rilevabile in una fase precoce, è stato indagato in un ulteriore studio (**ILLUMINATE**). Si tratta di uno studio di non inferiorità, progettato per confrontare l'efficacia di una terapia totale di 24 settimane, rispetto alla stessa terapia della durata di 48 settimane, in pazienti naïve con infezione da HCV-1, che hanno ottenuto e mantenuto una carica virale non rilevabile alle settimane 4 e 12 di trattamento (definita come risposta virologica rapida estesa o eRVR). I risultati di tale studio dimostrano la non inferiorità del regime terapeutico più breve.

Nei pazienti con epatite C cronica genotipo 1, selezionati ed arruolati negli studi clinici, boceprevir o telaprevir, aggiunti alla terapia standard pegINF α + ribavirina, hanno determinato percentuali di guarigione considerevolmente più elevate rispetto alla sola terapia standard sia in pazienti naïve al trattamento sia in quelli precedentemente trattati senza successo con percentuali variabili a seconda della tipologia dei pazienti presi in considerazione. Oltre a ciò, negli studi è stato evidenziato che percentuali simili di RVS possono essere ottenute con regimi di terapia guidata dalla risposta, che prevedevano **cicli di trattamento più brevi** per pazienti che presentavano livelli di viremia al di sotto dei limiti più bassi di rilevazione nel corso delle prime settimane di trattamento.

Boceprevir: studi registrativi

Trattamento di pazienti HCV naïve



Il razionale del lead in puo' consentire di:

-ridurre il potenziale di resistenza nei pazienti che rispondono a PR poiché le 4 settimane riducono la carica virale HCV

-consente una preliminare valutazione dell'aderenza del paziente alla terapia e tollerabilità ai farmaci prima di aggiungere il terzo farmaco;

-consente una valutazione della risposta alla duplice terapia e stima la probabilità di ottenere la SVR;

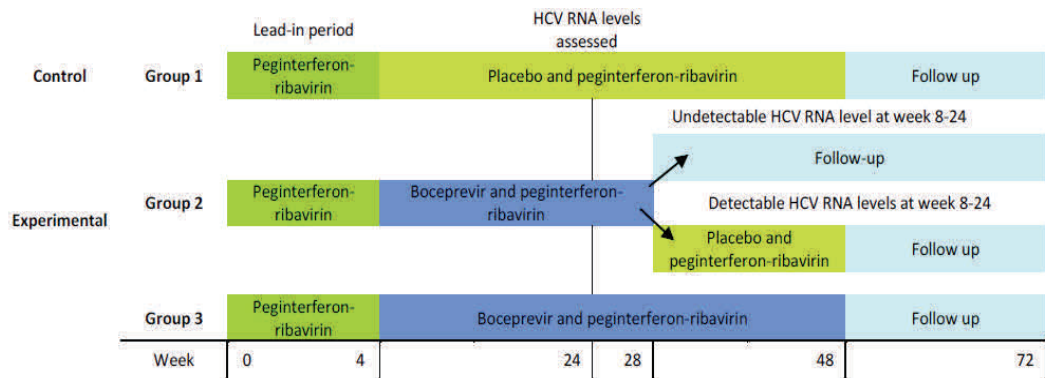
-consente di raggiungere le concentrazioni ottimali di ribavirina (steady state in 4 settimane circa).

-permette una selezione più accurata dei pazienti e un'ottimizzazione delle risorse, somministrando la triplice terapia solamente laddove la terapia standard non risulti sufficiente.

SPRINT 2 è un RCT multicentrico, che ha arruolato pazienti con HCV genotipo 1 naïve a trattamenti precedenti per randomizzarli a:

- Gruppo 1 - **Dupliche** per 48 settimane (n= 363) come braccio di controllo,
- Gruppo 2 - **RGT (response guided therapy)**- duplice per quattro settimane, fase di lead in, seguite da boceprevir (n= 368) 800 mg TID+ duplice per 24 o 44 settimane, in funzione della carica virale misurata tra la 8-24 settimana. I pazienti che presentavano livelli di HCV RNA non rilevabili tra la 8 e 24 settimana (*early responder*) concludevano la terapia, mentre coloro che avevano livelli rilevabili alla 8 settimana o a qualsiasi successiva, ma non più rilevabile alla 24 settimana (*late responders*) proseguivano per altre 20 settimane con duplice.
- Gruppo 3- duplice per quattro settimane, fase di lead in, seguite da **triplice** con aggiunta di boceprevir (n=366) 800 mg per 44 settimane.

In tutti e tre i gruppi boceprevir veniva sospeso con livelli di HCV-RNA misurabili alla 24 settimana.



L'endpoint principale, tasso di risposta virologica sostenuta SVR, misurato a 24 settimane dalla fine del trattamento, risultava per i gruppi con la triplice (63% nel gruppo 2 e del 66% nel gruppo 3) e del 38% nel gruppo 1, braccio di controllo con la duplice terapia. Il tasso di risposta era più elevato nella popolazione non di razza nera, rispettivamente del 67% e del 68% e del 40% nel gruppo 2,3 ed 1.

Il tasso di ricaduta era del 22% nel gruppo 1 (duplice) e del 9% nei gruppi con triplice (gruppo 2 e 3).

Nella popolazione di razza nera (n=159) il tasso di SVR era del 53%, 42% e del 23%, rispettivamente nel gruppo 3, 2, 1. Il tasso di ricaduta era invece rispettivamente del 12%, del 14% e del 17%.

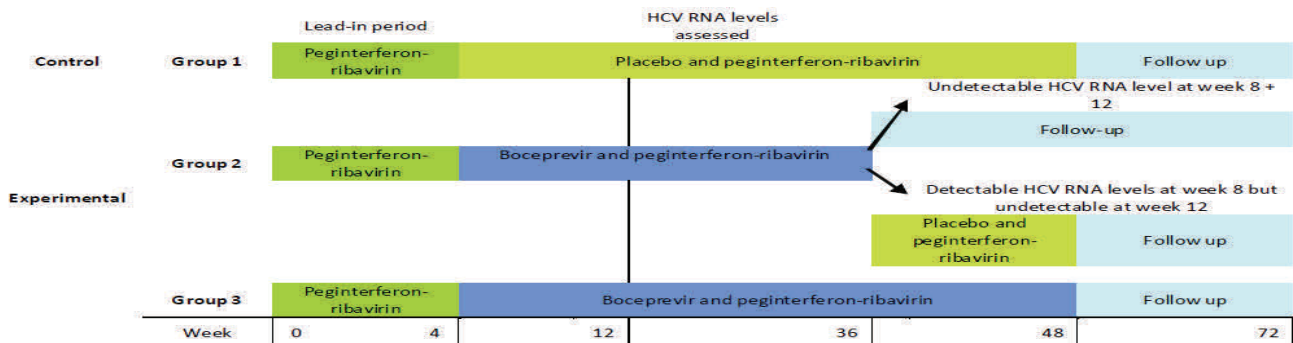
SPRINT-2					
Pazienti Naïve	N	SVR N	SVR %	Δ	NNT* per 1 SVR
RGT (Gruppo 2)	368	233	63%	25%	4
Full duration triple therapy (Gruppo 3)	366	242	66%	28%	4
PR+ placebo control (Gruppo 1)	363	137	38%		

Un decremento $\geq 1 \log_{10}$ IU/ml del livello di HCV RNA alla 4 settimana, rispetto il valore basale era fortemente predittivo del raggiungimento successivo di una SVR. Occorre precisare che nella licenza di uso, in considerazione della limitazione dei dati, nei pazienti naïve al trattamento definibili come responder tardivi, la durata della triplice terapia viene prolungata a 32 settimane rispetto alle 24 settimane dello studio sperimentale Sprint 2.

**NNT: numero di persone da trattare con triplice affinché una persona in più possa ottenere una risposta virologica sostenuta non raggiungibile dalla duplice terapia.*

Trattamento di pazienti HCV ricaduti e/o responder parziali

RESPOND 2 è un RCT multicentrico che ha arruolato pazienti con HCV genotipo 1 ricaduti o non responder a trattamenti precedenti. Per prior non-responder si intendono unicamente quei pazienti in cui la terapia standard non ha dato risultati prolungati, ma che dimostravano comunque responsività all'interferone definita come riduzione della carica virale HCV-RNA > 2 log₁₀, entro e non oltre la settimana 12 di trattamento. Pazienti null responder storici (risposta nulla durante il precedente trattamento) sono stati esclusi dallo studio.



Tre i gruppi a confronto:

- Gruppo 1 (n=80): **duplice** per 48 settimane
- Gruppo 2 (n=162): **RGT**-duplice per 4 settimane di lead in, seguite da boceprevir 800 mg tid per 32 oppure 44 settimane a seconda della carica virale misurabile tra la settimana 8 e 12. I pazienti con HCV-RNA non rilevabile alla settimana 8 e alla settimana 12 (*early responder*) ricevevano boceprevir per complessive 32 settimane. I soggetti con valori rilevabili alla 8 ma successivamente non rilevabili alla 12 settimana (*late responder*) sono stati trasferiti in cieco a placebo alla visita della settimana 36 per continuare con duplice per altre 12 settimane.
- Gruppo 3 (n=161) : lead in (4 sett) seguite da **triplice** (aggiunto boceprevir 800mg tid) per 44 sett.

L'endpoint primario, tasso di SVR misurato alla 24 settimana dopo la fine del trattamento, risultava del 21%, 59% e 66% rispettivamente per i gruppi duplice (gruppo 1) e triplice (gruppi 2,3) senza differenza significativa tra il gruppo 2 ed il 3.

Il tasso di SVR era raggiunto in maggior misura nei pazienti a cui veniva addizionato boceprevir, nei pazienti con ricadute (69-75%) o parziali responder (40-52%), rispetto i pazienti in solo duplice terapia 29% and 7% rispettivamente.

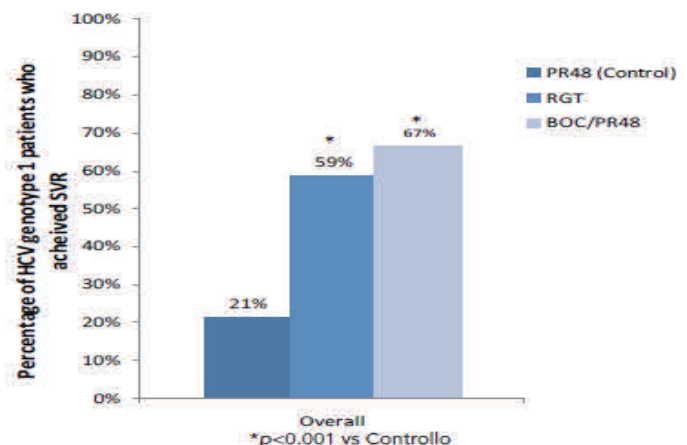
I tassi di ricaduta erano del 32%, 15% e 12% rispettivamente.

Alla 12 settimana il 61% , 22%, 18% dei pazienti appartenenti rispettivamente al gruppo 1,2,3 sospendevano la terapia per inefficacia non avendo raggiunto una riduzione dell' HCV-RNA di almeno 2 log₁₀ rispetto il valore basale.

<u>RESPOND-2</u>		SVR	SVR	Δ	NNT
Pz. ricaduti e non responder	N	N	%		for 1 SVR
RGT (Gruppo 2)	162	95	59%	38%	3
Full duration triple therapy (Gruppo 3)	161	107	66%	45%	3
PR+ placebo control (Gruppo 1)	80	17	21%		

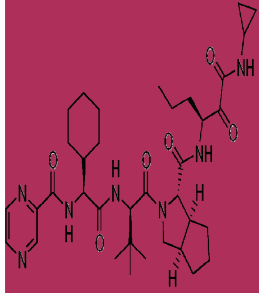
I pazienti trattati con triplice terapia sviluppano nell'intera popolazione una SVR in percentuale superiore del 38% con il gruppo 2 e del 45 % col gruppo 3 rispetto il controllo.

Nel gruppo dei pazienti recidivanti (Prior Relapse), l'incremento è del 40% nel gruppo 2 (Response-guided Therapy) e del 46% nel gruppo in tripla terapia rispetto il controllo, mentre nella sub popolazione definita come non responsiva a precedenti trattamenti standard (Prior Non-Response) l' incremento era del 33% in Response-guided Therapy e del 45% in tripla terapia integrale.



Telaprevir: studi registrativi

Trattamento di pazienti HCV naïve



ADVANCE è un RCT di fase III (n=1088), in pazienti con HCV genotipo 1 che ha comparato 8 settimane oppure 12 settimane di telaprevir 750 mg TID in addizione ad un regime di duplice terapia (P+R) con durata modulabile a seconda del tasso di SVR misurato alla 4 e 12 settimana, verso un regime di duplice terapia proseguito per 48 settimane. L'endpoint principale era costituito dalla proporzione di pazienti con HCV RNA non rilevabile 24 settimane dopo l'ultima dose, SVR. Lo studio presenta dei criteri per determinare la durata complessiva della terapia RGT (*response guided therapy*): i pazienti trattati con telaprevir che avevano assenza di HCV-RNA alla 4 e 12 settimana, *extended virologic response*, ricevevano ulteriori 12 settimane di solo duplice regime, portando così la durata complessiva del trattamento a 24 settimane. I pazienti che registravano ancora carica virale rilevabile invece continuavano un regime di sola duplice terapia (P+R) per ulteriori 36 addizionali settimane portando così il trattamento complessivo a 48 settimane.

Figure 1: ADVANCE study treatment assignment⁹

Group	Treatment							
T12PR	Telaprevir plus peginterferon/ribavirin		Peginterferon/ribavirin					
			Peginterferon/ribavirin (extended rapid virologic response)					
T8PR	Telaprevir plus peginterferon/ribavirin	Peginterferon/ribavirin plus placebo	Peginterferon/ribavirin					
			Peginterferon/ribavirin (extended rapid virologic response)					
Control	Peginterferon/ribavirin plus placebo		Peginterferon/ribavirin					
Weeks	4	8	12	16	20	24	48

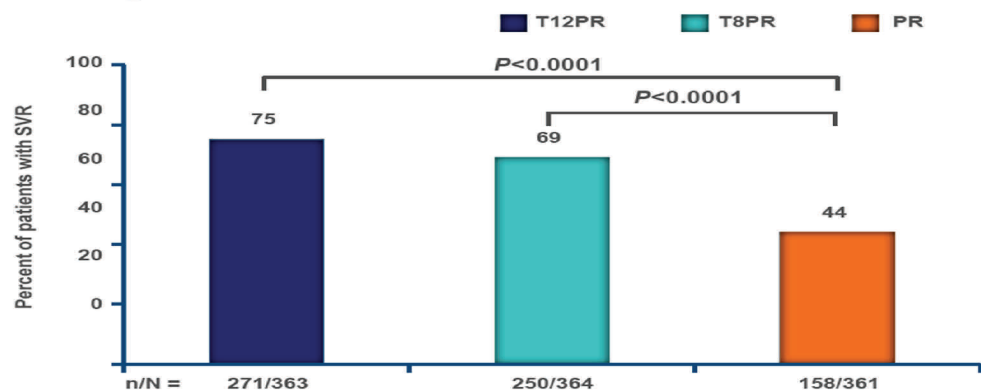
Il tasso di SVR nei pazienti trattati con telaprevir per 12 o 8 settimane era del 75% e 69% rispettivamente, comparato al 44% raggiunto dal gruppo di controllo in P+R somministrati per 48 settimane.

Il 58% dei pazienti trattati con telaprevir rispetto l'8% dei trattati con placebo risultavano eleggibili a 24 settimane complessive di terapia.

ADVANCE	N	SVR N	SVR %	Δ	NNT for 1 SVR
Pazienti Naïve					
RGT (response guided therapy)	363	271	75%	31%	4
PR+ placebo control (48 sett)	361	158	44%		

L'aumento del tasso di SVR era osservabile in tutti i sottogruppi in analisi sottoposti a 12 settimane di telaprevir: pazienti di razza nera (62%), pazienti con livelli di HCV RNA > 800.000 UI/ml (74%), pazienti con cirrosi con o senza fibrosi (62%), rispetto al trattamento in duplice di PR, (25%, 36%, 33% rispettivamente). Tra i pazienti trattati con telaprevir per 12 settimane con HCV-RNA irrilevabile alla fine del trattamento, il tasso di ricaduta era del 9%, vs il 28% per i pazienti in duplice.

SVR rates in Telaprevir-treated Patients compared with Peginterferon/Ribavirin Alone



Trattamento di pazienti HCV ricaduti, parziali e null responder

REALIZE è un RCT di fase III, che ha arruolato 633 pazienti con HCV genotipo 1 precedentemente trattati senza ottenere l'eradicazione virale poiché ricaduti, parziali responder o null responder. I pazienti venivano randomizzati ad uno di due possibili regimi con telaprevir 750mg ogni 8 ore, rispettivamente con o senza una terapia di carico con PR per 4 settimane, oppure al gruppo di controllo costituito dalla sola duplice terapia.

Figure 3: REALIZE study treatment assignment

Group	Treatment											
T12PR48	Telaprevir plus peginterferon/ribavirin	Peginterferon/ribavirin (PR) plus placebo (weeks 12-16)										
Lead in T12PR48	PR plus placebo	Telaprevir plus peginterferon/ribavirin										
Control	Peginterferon/ribavirin plus placebo											
Weeks	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48

Nel gruppo T12PR48, i pazienti (266) ricevevano triplice terapia per 12 settimane, seguite da placebo + duplice per altre 36 settimane.

Nel gruppo T12PR48 lead-in, i pazienti ricevevano placebo+PR per 4 settimane, seguite da telaprevir +PR per 12 settimane, e poi duplice da sola per 32 settimane.

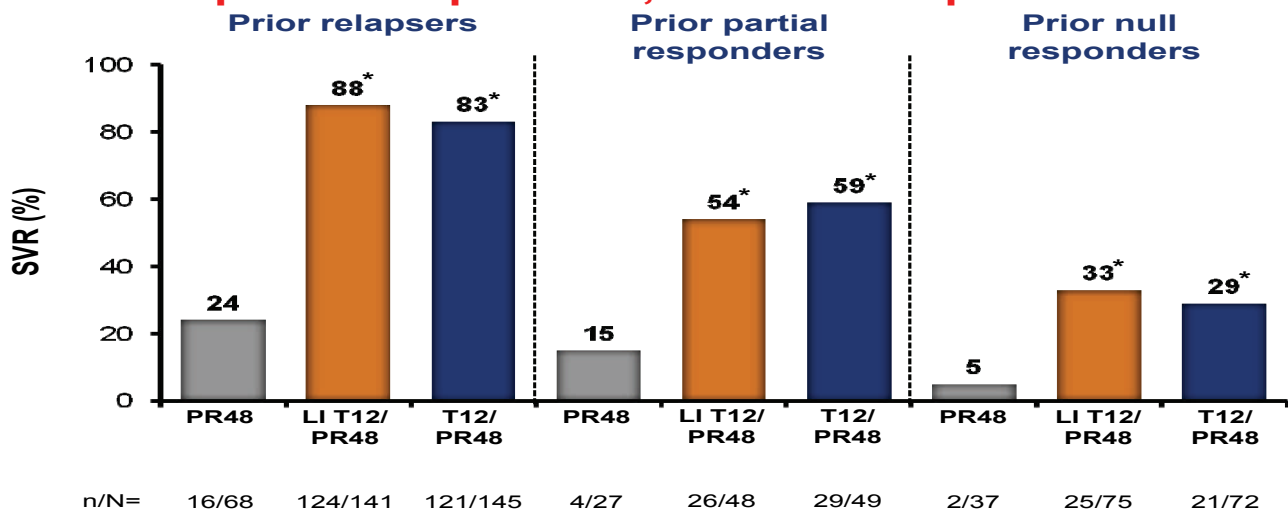
Nel gruppo di controllo PR48, i pazienti ricevevano placebo + PR per 16 settimane, seguite da PR per 32 settimane. In tutti e i tre gruppi lo studio aveva la durata di 48 settimane

I due gruppi con telaprevir migliorano il tasso di SVR nei riguardi del gruppo di controllo, 64% vs 17% per l'intera popolazione; considerando invece i pazienti in ricaduta, (SVR 83% nel T12PR48 gruppo, 88% in T12PR48 gruppo e 24% nel gruppo di controllo), i pazienti con precedente risposta parziale, (59%, 54% and 15% rispettivamente) ed i pazienti senza precedente risposta (29%, 33% and 5% rispettivamente).

Sebbene il tasso di SVR nei pazienti con fibrosi avanzata era significativamente superiore rispetto al controllo, la presenza di fibrosi avanzata appare condizionare negativamente il tasso di risposta SVR nei pazienti precedenti null responder (28% T12PR48, 22% lead-in T12PR48, 5% controllo) o con risposta parziale a precedenti terapie (44%, 40%, 10% rispettivamente), ma non nei pazienti ricaduti dopo risposta a precedente terapia (84%, 85%, 13% rispettivamente).

REALIZE	N	SVR N	SVR %	Δ	NNT for 1 SVR
Pazienti ricaduti, partial e null responder					
Full duration therapy (T12PR48)	266	171	64%	47%	3
PR+ placebo control	133	22	17%		

REALIZE (telaprevir): SVR in prior relapsers, partial responders, and null responders



*p<0.001 vs PR48

Confronto boceprevir vs telaprevir

Non esistono studi di confronto fra i due farmaci che evidenzino differenze di efficacia.

Esistono solo studi di confronto indiretto. In una recente metanalisi alla 48° settimana, quando entrambi i trattamenti erano conclusi, le percentuali di SVR erano simili con i due farmaci (OR 0.82; CI, 0.6 – 1.11; P=0.2), così come la frequenza delle interruzioni di terapia legate a reazioni avverse gravi (OR 1.23; CI, 0.95–1.6; P = 0.11).

Anche nei gruppi di cirrotici non ci sono differenze nelle percentuali di SVR nei pazienti trattati con boceprevir o telaprevir. (Cooper 2012)

I dati attualmente disponibili non consentono di trarre conclusioni definitive tra i due farmaci in assenza di studi comparativi diretti per la mancanza di omogeneità nelle rispettive popolazioni arruolate.

Partendo dall'efficacia, si può affermare che i due farmaci, entrambi inibitori della proteasi del HCV, sono efficaci nel potenziare la terapia standard, quando somministrati in associazione ad essa.

Le comparazioni risultano difficili anche per diverse definizioni adottate negli studi; per pazienti *prior non-response*, nel trial **REALIZE (telaprevir)** si intendono tutti i pazienti in cui la terapia standard non ha dato risultati (partial responder + null responder), mentre nel **RESPOND-2 (boceprevir)** si intendono unicamente quei pazienti in cui la terapia standard non ha dato risultati soddisfacenti, ma che dimostrano responsività all'interferone. Pazienti null responder storici (risposta nulla all'interferone durante il precedente trattamento) sono stati esclusi dallo studio.

Negli studi clinici sul telaprevir è stato usato sempre **PegINFa-2a**, mentre negli studi clinici con boceprevir è stato utilizzato **PegINFa-2b**.

I due farmaci presentano un diverso **schema terapeutico**.

Boceprevir viene somministrato dopo 4 settimane di Lead-in con duplice terapia, per una durata di :

- **24 settimane** di triplice se pz naive con HCV-RNA negativo alla 8° sett
- **32 settimane** di triplice se pz naive con HCV-RNA positivo alla 8° settimana, se pz relapser o partial responder, seguite da 12 settimane di duplice
- **44 settimane** di triplice se pz cirrotico (F4) o null responder.

Telaprevir è somministrato in triplice dal primo giorno per una durata fissa di **12 settimane**, seguite da 12 di duplice o continuato sino a 36 settimane di duplice per pazienti cirrotici (F4) o null responder.

Questa differenza potrebbe influenzare lo sviluppo di reazioni avverse, inoltre il Lead-in permette una selezione più accurata dei pazienti da sottoporre alla terapia con boceprevir, in base alla risposta alla terapia standard (PR). Ciò consente anche un'ottimizzazione delle risorse, somministrando la triplice terapia solamente laddove la terapia standard non risulti sufficiente.

Per quanto concerne invece la durata, una più lunga durata della terapia significa anche dilatare il lasso di tempo in cui il paziente deve essere seguito.

L'aderenza alla terapia inoltre è un fattore importante nella gestione del trattamento dell'infezione da HCV. Ricordiamo che nella pratica clinica telaprevir richiede un periodo più breve di triplice terapia (12 settimane) rispetto a 24 o 32 o 44 settimane di boceprevir, anche se negli studi condotti percentuali simili di pazienti hanno completato la terapia.

Gli schemi di somministrazione differiscono:

La posologia del **telaprevir** prevede la somministrazione di 750 mg di farmaco (2 cpr da 375mg) ogni 8 ore, o due volte al giorno (3 cpr da 375mg), assieme ad un **pasto arricchito in grassi** per un totale di 6 cpr al di.

Il **boceprevir** dev'essere somministrato ogni 7-9 ore, assieme a **pasto light**, sotto forma di 4 cps da 200 mg. Siccome ogni dose è di 800 mg, devono essere assunte 12 cps al di.

L'obbligo di assunzione di un minore numero di capsule (2 x 3 volte al giorno per telaprevir rispetto a 4 x 3 volte al giorno per boceprevir) potrebbe avere riflessi importanti. La differenza di durata della triplice terapia può essere più rilevante in caso di soggetti in precedenza null responder e di quelli con cirrosi, per i quali con boceprevir sono raccomandate 44 settimane di trattamento.

Valutazione NICE

Pazienti	Boceprevir Costo per QALY	Telaprevir Costo per QALY
Naive	£ 11.601	£ 13.553
Experienced	£ 2.909	£ 8.688

Eventi avversi di telaprevir e boceprevir

Rispetto alla sola terapia standard, l'aggiunta di boceprevir o telaprevir ha determinato percentuali più elevate di anemia con telaprevir associato ad una più alta percentuale di **reazioni avverse a livello della cute** in modo più o meno grave (xerosi, prurito, eczemi, rash...). Queste reazioni però, risultano essere state osservate sia come effetto della malattia stessa, che come reazione alla terapia standard (dermatite uniforme). **Più della metà (56%) dei pazienti in cura con telaprevir negli studi clinici, ha presentato rash cutanei (vs 32% nei gruppi di controllo)**. Di questi, il 90% era di 1° o 2° grado. Inoltre nel 92% dei casi non c'è stata progressione a gradi superiori. In altre parole, i rash che con maggior frequenza si manifestano in terapia con telaprevir sono lievi e moderati. In questo caso, non rappresentano un effetto collaterale grave. Solo il 6% dei soggetti con tossicità cutanea è stato portato ad abbandonare il trattamento.

ADVERSE EVENTS ≥5% difference between intervention and control arms	TELAPREVIR (N=1797)		CONTROLLO (N=493)		% POINT DIFFERENCE	NNH
	N	%	N	%		
Rash	1009	56%	158	32%	24%	4
Anemia	590	33%	66	14%	19%	5
Prurito	840	47%	137	28%	19%	5
Nausea	704	39%	138	28%	11%	9
Emorroidi	220	12%	9	2%	10%	10
Diarrea	458	25%	86	17%	8%	12
Irritazione ano-rettale	191	11%	13	3%	8%	12
Disgeusia	178	10%	15	3%	7%	14
Affaticamento	998	55%	245	50%	5%	20
Vomito	241	13%	40	8%	5%	20

Gli eventi avversi e tra di essi quelli gravi si sono manifestati più di frequente tra i pazienti con cirrosi rispetto ai non cirrotici. Boceprevir invece non risulta dare un incremento del numero di casi di tossicità cutanea statisticamente significativa, in linea con i gruppi di controllo.

Entrambi i farmaci sembrano causare **anemia** (reazione avversa già osservata nella duplice terapia), anche se con boceprevir questa reazione si è verificata più frequentemente. L'aggiunta di inibitori delle proteasi ha ampliato sia la durata che l'entità della diminuzione di emoglobina.

Eventi avversi gravi o interruzioni dello studio sono state osservate in percentuali simili di pazienti con boceprevir e telaprevir. Con telaprevir sembrano essere più frequenti i disturbi GI come nausea, diarrea ed emorroidi, mentre il boceprevir sembra dare più spesso neutropenia, disgeusia e vomito.

ADVERSE EVENTS ≥5% difference between intervention and control arms	BOCEPREVIR (N=1548)		CONTROLLO (N=547)		% POINT DIFFERENCE	NNH
	N	%	N	%		
Disgeusia	571	37%	89	16%	21%	4
Anemia	757	49%	164	31%	19%	5
Vomito	293	19%	69	13%	6%	16
Neutropenia	352	23%	101	18%	5%	20

Interazioni

Boceprevir è un potente inibitore del CYP3A4/5, per cui è controindicata la sua somministrazione concomitante di medicinali la cui clearance dipende altamente dal CYP3A4/5, e per i quali elevate concentrazioni plasmatiche sono associate a eventi seri.

Telaprevir è metabolizzato a livello epatico dal CYP3A ed è un substrato della glicoproteina P (Pgp); pertanto, la somministrazione concomitante di medicinali che inducono o inibiscono il CYP3A e/o la Pgp può ridurre o aumentare le concentrazioni plasmatiche di telaprevir. La somministrazione di telaprevir può aumentare l'esposizione sistemica ai medicinali substrati del CYP3A o della Pgp, che potrebbero aumentare o prolungare il proprio effetto terapeutico e le reazioni avverse.

Le classi terapeutiche a maggior rischio d'interazione sono le seguenti: antiaritmici, anticonvulsivanti, antidepressivi, benzodiazepine, antifungini, antimicobatterici, antipsicotici atipici, antagonisti del calcio, farmaci per la disfunzione erettile, antivirali per l'HIV, statine, immunosoppressori e warfarin, contraccettivi orali e alcuni analgesici.

Criteri di eleggibilità al trattamento con triplice terapia

Indicazioni al trattamento

Alla luce dei risultati citati e dei molteplici rischi di insorgenza di effetti collaterali anche severi si devono considerare i seguenti punti nel decidere un trattamento antivirale (duplice o triplice) per Epatopatia HCV relata:

- rischio di progressione di malattia e conseguente urgenza terapeutica (tempo medio stimabile di evoluzione verso la cirrosi e sue complicanze influenzato anche da età, cofattori e comorbidità). E' da considerarsi urgenza terapeutica un grado di fibrosi F3-F4.
- probabilità di successo terapeutico (condizionata dall'età, dallo stadio di malattia, dal tipo di trattamento, dal genotipo IL28, dal sottotipo virale)
- rapporto rischio beneficio del trattamento (è legato alla incidenza e alla gravità degli effetti collaterali)

PAZIENTI HCV-1 MAI TRATTATI IN PRECEDENZA	LIVELLO DI PRIORITA'
con cirrosi MOLTO BEN compensata (F4)	ALTO
con fibrosi epatica avanzata/precirrosi (F3 METAVIR)	ALTO
con fibrosi epatica significativa (F2 METAVIR)	INTERMEDIO E INDIVIDUALIZZATO ^(*)
con fibrosi epatica F1	BASSO E INDIVIDUALIZZATO ^(*)

PAZIENTI HCV-1 GIA' TRATTATI CON DUPLICE TERAPIA	LIVELLO DI PRIORITA'
F2-F4 relapser nel precedente trattamento	ALTO
F2-F4 partial responder e null responder	
Lead-in di 4 settimane con duplice e quindi:	
calo di HCV-RNA > 1 log	ALTO
calo di HCV-RNA < 1 log	BASSO E INDIVIDUALIZZATO ^(*)
F1	BASSO E INDIVIDUALIZZATO ^(*)

Tabelle tratte dalle linee di indirizzo FVG per la gestione della triplice terapia nel trattamento

Costo dei nuovi farmaci: telaprevir e boceprevir

PRINCIPIO ATTIVO/SPECIALITÀ	POSOLOGIA	DURATA TERAPIA	COSTO PAZIENTE
Telaprevir (Incivo®) cp da 375 mg	1125 mg (3 cp) 2 volte die o 750 mg (2 cp) 3 volte die (6 cp/die)	12 settimane	€19.999,20
Boceprevir (Victrelis®) cp da 200 mg	800 mg (4 cp) 3 volte die (12 cp/die)	Pz naive: min 24 settimane max 44 settimane	€14.515,92 €26.612,52
		Pz experienced: min 32 settimane max 44 settimane	€19.354,56 €26.612,52

Gruppi coinfezioni HIV/HCV

Attualmente l'aspettativa di vita dei soggetti HIV positivi è notevolmente migliorata con i nuovi antiretrovirali. In questo gruppo di pazienti una delle principali cause di morbidità e mortalità è proprio l'infezione da HCV e la progressione della malattia epatica è più rapida nei soggetti HIV positivi.

La duplice terapia in questa categoria di pazienti ha un tasso di SVR del 15-29% con genotipo 1. Per i pazienti co-infetti pertanto la possibilità di usare la triplice terapia porterebbe a migliorare i tassi di risposta (61% e 74% rispettivamente per il Boceprevir e Telaprevir). La triplice terapia in questi paziente deve essere gestita da personale competente in ambito HIV per l'alta interferenza tra farmaci antiretrovirali e inibitori delle proteasi ma anche per il maggior numero di eventi avversi (cutanei ed anemia).

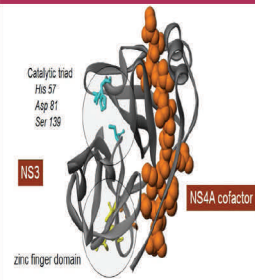


Figure 3. Molecular structure of the HCV NS5A protein.

Negli studi registrati vi era una interruzione del trattamento nel 10-25 % dei casi per insorgenza di severi effetti collaterali.

Gli effetti collaterali più seri insorgono nei soggetti con malattia più avanzata (quelli da trattare con più urgenza). Diventa fondamentale, per il clinico che deve decidere l'inizio di una triplice terapia, conoscere la storia del paziente, i precedenti trattamenti, gli effetti collaterali già sviluppati, lo stadio della malattia, la compliance del soggetto alla corretta assunzione dei farmaci ed il rispetto dei controlli indicati.

Studi real-life, boceprevir e telaprevir

**TELAPREVIR E
BOCEPREVIR
INSERITI
NELL'ELENCO
DELLA LEGGE
648/1996**

I medicinali inibitori della proteasi telaprevir e boceprevir sono inseriti nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN ai sensi della legge n. 648/96, per il trattamento antivirale, in associazione con peginterferone alfa e ribavirina, dell'infezione da HCV genotipo 1 recidivante dopo trapianto di fegato, in pazienti adulti affetti da epatite C cronica (CHC) compensata (compresa la cirrosi), naive al trattamento o che non hanno risposto a precedente terapia.

Lo studio CUPIC ha arruolato 674 **pazienti cirrotici o pretrattati**. L'endpoint principale dello studio era il raggiungimento di una carica virale inosservabile a 24 settimane post trattamento. Lo studio era di tipo **osservazionale, senza randomizzazione, e la scelta del trattamento era lasciata ai pazienti o ai loro medici**. Il tasso di risposta nel gruppo trattato con telaprevir era dell'81% a 12 settimane di terapia e del 56% a 48 settimane. Dodici settimane dopo, il 40% dei pazienti presentava ancora una carica virale inosservabile e ha raggiunto l'SVR. Gli stessi risultati sono stati ottenuti con boceprevir. I maggiori risultati sono stati ottenuti durante il trattamento, la risposta si è ridotta al 57% a 48 settimane di terapia e il 41% dei pazienti ha raggiunto l'SVR 12 settimane dopo la cura. In entrambi i casi, i pazienti che avevano risposto alla terapia precedente con interferone e ribavirina e che avevano presentato successivamente una riacutizzazione virale hanno ottenuto risposte migliori (SVR a 12 settimane post trattamento, 53% con telaprevir e 51% con boceprevir), rispetto a quelli che non avevano risposto precedentemente alla terapia standard. Inoltre, i pazienti con infezione da HCV di genotipo 1a avevano ottenuto risposte peggiori rispetto a quelli in genotipo 1b, indipendentemente dall'inibitore della proteasi utilizzato.

L'incidenza di eventi avversi: dei pazienti trattati con telaprevir, il 9,1% dei pazienti ha sviluppato infezioni severe e il 12,9% anemia grave. Dei pazienti trattati con boceprevir, 4,2% dei pazienti ha sviluppato infezioni severe e il 10% anemia grave.

Terapie interferon free. Quando? Per quale paziente?

I nuovi farmaci di prossima uscita (sofosbuvir inibitore della polimerasi NS5B e simeprevir inibitore della proteasi) sono promettenti come maneggevolezza, efficacia e limitati effetti collaterali.

Tre studi clinici randomizzati (FISSION, POSITRON, e FUSION) concentrano l'attenzione su pazienti con epatite cronica HCV relata genotipo 2 e 3 trattati con sola ribavirina e sofosbuvir. Le percentuali di SVR sfiorano il 94% sia nei pazienti naive che experience e soprattutto con scarsissimi effetti collaterali.

Tuttavia nei genotipi 1 percentuali di SVR pari al 90% si raggiungono solo associando sofosbuvir al peginterferone.

Il futuro è sicuramente promettente ma restano alcuni problemi aperti: la selezione dei pazienti (l'assenza di effetti collaterali aprirebbe le nuove terapie a moltissimi pazienti prima esclusi e talora più anziani) e i costi delle nuove molecole.

L'EMA prevede l'uso compassionevole nei pazienti con infezione da epatite c in attesa di trapianto di fegato o post trapiantati.

Il presente numero è stato redatto dal gruppo di lavoro sui farmaci ad alto costo del Prontuario Terapeutico di area vasta giuliano-isontina (PTAV).

Il medico prescrittore dovrebbe tenere in considerazione la presente nota informativa nella gestione dei propri assistiti, ma ad ogni modo il documento non vuole sovrapporsi alla responsabilità del singolo professionista nel prendere le giuste decisioni cliniche alla luce delle condizioni dei diversi pazienti. I contenuti e le raccomandazioni del presente documento non precludono una diversa prescrizione motivata da parte dello specialista.

Referente per la predisposizione e la pubblicazione del "Così è se vi pare":

Deliberazione del Direttore Generale dell'ASS1 n.191 del 7/6/2012.



dr. Stefano Palcic
S.C. Assistenza Farmaceutica
Direzione Sanitaria - ASS1



Per segnalazioni, integrazioni, contributi culturali:

Strada della Rosandra 24 - Tel. 0403995978 - Email: stefano.palcic@ass1.sanita.fvg.it

Il 'Così è se vi pare' è scaricabile, citando la fonte, dal sito ASS1: www.ass1.sanita.fvg.it.

Dal 2009 approfondisce gli argomenti e le motivazioni a sostegno dell'inserimento nel PTAV dei principi attivi indicati nel trattamento di patologie rilevanti.

Il 'Così è se vi pare' è stato presentato al XIX Seminario Nazionale anno 2010 "La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia" - ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'.

L'abstract della presentazione è pubblicato in ISTISAN Congressi, disponibile sul sito www.iss.it.

-Bibliografia disponibile a richiesta-