



A I S F

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998

Iscritta nell'Elenco di cui all'art. 1, comma 353, della Legge 23.12.2005 n. 266, D.P.C.M. 15.4.2011

Iscritta nell'Elenco di cui all'art. 14, comma 1, del D.L. 14.3.2005, n. 35, convertito nella Legge 14.5.2005 n. 80, D.P.C.M. 15.4.2011



PUBLIC AFFAIRS AWARDS

ECCELLENZA 2011

SOCIETA'
ASSOCIAZIONI
SCIENTIFICHE

Indicazioni dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) 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

Documento pubblicato on line in data 24 Aprile 2013

Estensori del documento

Comitato Coordinatore AISF:

Paolo Caraceni, *Bologna (Segretario)* - Alessia Ciancio, *Torino* - Barbara Coco, *Pisa*
Marco Marzioni, *Ancona* - Maria Rendina, *Bari* - Luca Valenti, *Milano*

Commissione Consultiva sui nuovi farmaci antivirali per l'epatite C:

Raffaele Bruno, *Pavia (Coordinatore)* - Alessio Aghemo, *Milano* - Davide Bitetto, *Bergamo*
Salvatore Petta, *Palermo*

Revisori del Documento:

Alfredo Alberti, *Padova* - Pietro Andreone, *Bologna* - Ferruccio Bonino, *Pisa*
Maurizia R. Brunetto, *Pisa* - Savino Bruno, *Milano* - Massimo Colombo, *Milano*
Antonio Craxì, *Palermo* - Giovanni B. Gaeta, *Napoli* - Alessandra Mangia, *S. Giovanni Rotondo*
Massimo Puoti, *Milano* - Mario Rizzetto, *Torino* - Mariagrazia Rumi, *Milano*



Il Comitato AISF ha elaborato delle Indicazioni di uso degli Inibitori delle proteasi per il trattamento dell'epatite da HCV nei pazienti con genotipo 1, aggiornando il precedente documento pubblicato in materia [Parere dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato sull'uso della triplice-terapia (Peg-IFN + Ribavirina + inibitore delle proteasi di prima generazione) per il trattamento dei pazienti con epatite cronica da HCV genotipo 1 - versione del 26 Gennaio 2012].

Le raccomandazioni sono state classificate secondo i criteri del sistema GRADE in 3 livelli di evidenza: A (alto), B (medio), C (basso), e 2 livelli di raccomandazione: 1 (forte), 2 (debole). Le raccomandazioni rappresentano una sintesi bilanciata delle evidenze attuali valutando benefici e rischi conseguenti alla loro applicazione, e saranno aggiornate periodicamente in base all'evoluzione delle conoscenze.

Alla stesura del documento hanno partecipato i membri del Comitato AISF ed i membri della Commissione Consultiva AISF sui nuovi farmaci antivirali dell'epatite C. Il testo finale è stato sottoposto alla valutazione di Esperti esterni. I membri del Comitato AISF e gli Esperti non hanno ricevuto alcun tipo di finanziamento, compenso, rimborso o qualsiasi altra forma di remunerazione diretta o indiretta per la stesura e revisione del testo e hanno sottoscritto una dichiarazione di conflitto d'interessi atta ad evidenziare ogni potenziale associazione (interessi finanziari, attribuzione di *grant* di ricerca, partecipazione ad *advisory board*, incarichi di docenza ad eventi educazionali sponsorizzati) con aziende che abbiano interessi nella produzione di farmaci antivirali o di materiali e strumenti diagnostici per il monitoraggio della terapia e della malattia. Sono stati applicati criteri di *disclosure* riconosciuti e comunemente impiegati a livello internazionale.

La lista dei membri del Comitato AISF, dei membri della Commissione Consultiva AISF sui nuovi farmaci antivirali per l'epatite C e degli esperti revisori è indicata nell'allegato 3 ed il loro conflitto d'interesse nell'allegato 4.

Il Testo è stato inviato per una valutazione all'Associazione di Pazienti EpaC per raccogliere anche le loro opinioni.



Indice

- 1. Pazienti mai trattati (naive)**
- 2. Pazienti con precedente fallimento a duplice terapia (experienced)**
- 3. Schedule terapeutiche**
- 4. Regole d'interruzione anticipata del trattamento e monitoraggio virologico**
- 5. Significato clinico delle resistenze virali a Boceprevir e Telaprevir**
- 6. Gestione degli effetti collaterali**
- 7. Popolazioni speciali**
- 8. Interazioni farmacologiche**
- 9. Appendici**
- 10. Bibliografia**



Boceprevir (BOC) e Telaprevir (TVR) sono due inibitori dell'enzima serina-proteasi NS3/4 del virus dell'epatite C (HCV) in grado di inibire la replicazione virale e con bassa barriera genetica. Gli studi registrativi con BOC e TVR in associazione a Peg-Interferone alfa (Peg-IFN) e Ribavirina (RBV) in pazienti con epatite cronica da HCV genotipo 1 hanno rilevato un significativo incremento della probabilità di ottenere una Risposta Virologica Sostenuta (SVR) rispetto ai pazienti trattati con duplice terapia (1-8). Per tale ragione i due farmaci sono stati registrati dai principali enti regolatori internazionali e recentemente dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Il presente aggiornamento del "Parere dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) sull'uso della triplice terapia (PEG-IFN + Ribavirina + Inibitore delle Proteasi di prima generazione) per il trattamento dei pazienti con epatite cronica HCV genotipo 1", pubblicato nel Gennaio 2012 (9), intende fornire raccomandazioni pratiche sulla selezione del paziente da candidare al trattamento con triplice terapia e sulla gestione clinica in corso di terapia antivirale. Si rimanda, invece, al precedente documento per l'analisi approfondita dei risultati degli studi registrativi con BOC e TVR.

1. Pazienti mai trattati (naive)

La triplice terapia (Peg-IFN + RBV + BOC o TVR) aumenta consistentemente la SVR nei pazienti non trattati in precedenza: la SVR cumulativa determinata dai vari studi registrativi è del 66% nei pazienti trattati con BOC contro il 38% dei controlli trattati con duplice e del 75% nei pazienti trattati con TVR contro il 44% dei controlli trattati con duplice, con un vantaggio complessivo medio del 28-31% (1, 2, 4, 6, 7).

1.1 Selezione del paziente naive candidato al trattamento con triplice terapia

La disponibilità della triplice-terapia non modifica le indicazioni generali al trattamento del paziente con epatite C, che in accordo alle vigenti linee guida nazionali e internazionali deve essere valutato in tutti i pazienti, ad eccezione dei pazienti con cirrosi scompensata (10, 11).

Il trattamento è sicuramente indicato nei pazienti con fibrosi almeno moderata (METAVIR \geq F2), con priorità per i pazienti con fibrosi severa (METAVIR F3) e cirrosi compensata (METAVIR F4) in classe Child-Pugh A.



Nei pazienti con fibrosi assente o lieve (METAVIR F0-F1), esso deve essere valutato caso per caso, tenendo conto dei fattori di progressione della malattia epatica (età, sesso, alcol, sindrome metabolica/steatosi, attività necrotico-infiammatoria, co-infezioni), dei potenziali effetti collaterali della terapia, della motivazione del paziente e della possibilità di soprassedere al trattamento in considerazione della disponibilità a breve-medio termine di nuovi approcci terapeutici, dotati di maggiore efficacia terapeutica e gravati da minori effetti collaterali (antivirali ad azione diretta di II generazione, interferone lambda, associazioni di antivirali senza interferone).

I pazienti non sottoposti a trattamento devono essere monitorati periodicamente, con frequenza variabile in funzione dello stadio di fibrosi, per evidenziare un'eventuale tendenza evolutiva della malattia epatica (12).

1.2 Algoritmo decisionale

Le attuali conoscenze virologiche e di storia naturale della malattia rendono necessaria una *personalizzazione* della terapia antivirale dell'epatite C, da attuarsi considerando le molteplici variabili del virus e dell'ospite che concorrono a definire a livello del singolo caso:

1. il rischio di progressione della malattia e conseguentemente l'urgenza terapeutica
2. la probabilità di successo terapeutico
3. il rapporto rischio/beneficio del trattamento.

Il rischio individuale di progressione della malattia è correlato alla severità della malattia epatica, intesa come tempo medio stimabile di evoluzione verso la cirrosi o lo sviluppo di complicanze della malattia epatica (scompenso funzionale, ipertensione portale clinicamente significativa e tumore primitivo del fegato) ed è influenzato, inoltre, da specifiche caratteristiche del paziente quali età, presenza di co-fattori di danno epatico e comorbidità (13).

Prioritaria per la definizione dell'**urgenza terapeutica** è la *determinazione dello stadio di fibrosi epatica*, essendo il trattamento più urgente in pazienti con evidenza di malattia in evoluzione fibro-cicatriziale (F3-F4) (14). Alle tecniche di stadiazione della fibrosi epatica è dedicata l'Appendice 1.

L'indicazione al trattamento è, inoltre, espressa in funzione della **probabilità di successo terapeutico**, condizionata oltre che dal *tipo di trattamento*, dall'*età*, dallo *stadio di malattia* (la probabilità di successo si riduce con il progredire della malattia), dal *genotipo di IL28B* (la cui rilevanza è funzione della potenza antivirale dei farmaci ed è, quindi, inferiore in caso di triplice terapia rispetto alla duplice) e dal *profilo virologico* (livelli viremici, genotipo e, in caso di



trattamento con triplice, sottotipo virale, in virtù della minore suscettibilità ai suddetti farmaci e la maggiore probabilità di sviluppo di resistenza del sottotipo 1a) (1, 6, 7, 15-19).

Il rapporto **rischio/beneficio del trattamento** è legato principalmente all'incidenza e alla gravità degli *effetti collaterali* della terapia. Gli studi registrativi e le prime esperienze d'impiego degli inibitori di proteasi nella pratica clinica dimostrano che gli effetti collaterali aumentano significativamente con la triplice terapia, soprattutto nei pazienti con fibrosi avanzata o cirrosi (4, 6).

Sebbene sia riconosciuto il ruolo di fattori predittivi positivi (bassi livelli di replica virale, omozigosi CC per polimorfismo rs12979860 di IL28B, fibrosi lieve) sia per la duplice che per la triplice terapia, non esistono ad oggi indicatori in grado di predire la SVR prima dell'inizio del trattamento con un'accuratezza diagnostica superiore al 90 , tale da poter essere applicata efficacemente a livello del singolo paziente.

Allo stato attuale delle conoscenze, il predittore di SVR con più elevata accuratezza diagnostica è rappresentato dalla *Risposta Virologica Rapida (RVR)*, cioè dal raggiungimento di HCV-RNA non dosabile alla 4° settimana di terapia con Peg-IFN + RBV (20). La probabilità di ottenere la RVR è, tuttavia, significativamente più bassa nei pazienti con fibrosi avanzata e cirrosi. Studi condotti su pazienti trattati con duplice terapia hanno dimostrato come la quota di RVR si riduca progressivamente dal 34-23% nei pazienti senza fibrosi avanzata, al 21-11% nei soggetti con fibrosi avanzata/cirrosi (21, 22). Il potere predittivo positivo dell'RVR, inoltre, si riduce nei pazienti con fibrosi severa e non supera il 50% nei pazienti con cirrosi (23).

Ne consegue che un trattamento con duplice terapia per 4 settimane permette di valutare la RVR e scegliere in maniera ragionata la terapia ottimale per il singolo paziente, *evitando un trattamento con triplice ai pazienti che hanno un'elevata possibilità di conseguire la guarigione con la duplice terapia.*

Valutazioni effettuate su pazienti trattati con BOC indicano, inoltre, che nel paziente cirrotico (F4), la riduzione di HCV-RNA < 1 log dopo le iniziali 4 settimane di lead-in con Peg-IFN + RBV costituisce un indicatore prognostico sfavorevole al raggiungimento della SVR (6). Non sono attualmente disponibili informazioni circa l'uso di TVR dopo una iniziale fase di duplice terapia in pazienti naive. Indipendentemente dall'antivirale utilizzato, le iniziali 4 settimane di duplice terapia possono essere utilizzate come test di tollerabilità nei pazienti con malattia più avanzata, allo scopo di identificare i soggetti potenzialmente più a rischio di sviluppare reazioni avverse severe e non in grado di sostenere la triplice terapia (vedi paragrafo 6.4).



In conclusione, l'indicazione al trattamento con triplice terapia dovrà essere posta, a livello del singolo paziente, considerando tutti i suddetti elementi e *la scelta terapeutica dovrà essere condivisa con il paziente, adeguatamente informato del rischio/beneficio globale del trattamento.*

Raccomandazioni

- 1. La disponibilità della triplice terapia nel paziente mai trattato (naive) non deve modificare le indicazioni del trattamento dell'epatite C, che deve essere valutato in tutti i pazienti tranne che nei soggetti con cirrosi scompensata (A1).**
- 2. I pazienti con fibrosi severa (F3) o cirrosi (F4) compensata, in classe A di Child-Pugh, sono i principali candidati al trattamento con triplice terapia. Data la necessità di prevenire la progressione di malattia, questi pazienti presentano la maggiore l'urgenza clinica (A1).**

In casi particolari, specie in pazienti con fibrosi severa (F3) ed in presenza di fattori predittivi di risposta favorevoli (ad es, in paziente con IL28B CC o bassa carica virale) e/o elevato rischio di sviluppare effetti collaterali, può essere considerata l'opportunità di iniziare il trattamento con duplice e mantenere tale schedula in caso di raggiungimento di RVR (B2).

Nei pazienti con cirrosi epatica, in caso di riduzione della replica virale < 1 Log dopo le iniziali 4 settimane di lead-in con duplice terapia, l'indicazione a proseguire il trattamento con triplice terapia aggiungendo Boceprevir deve essere valutata caso per caso essendo limitate le probabilità di ottenere il successo terapeutico (B1).

- 3. I pazienti con fibrosi moderata (F2) hanno indicazione al trattamento antivirale, mentre nei pazienti con fibrosi assente o lieve (F0-F1) l'indicazione è più controversa e deve essere valutata individualmente, tenuto conto del basso rischio di progressione di malattia epatica a breve-medio termine, della presenza di manifestazioni extra-epatiche secondarie all'infezione da HCV, dei potenziali effetti collaterali, della motivazione del paziente e delle possibilità terapeutiche future con farmaci più efficaci e gravati da minori effetti collaterali (B1).**

Nei pazienti con fibrosi F0-F2, una fase iniziale di 4 settimane di terapia con Peg-IFN e RBV consente di personalizzare il trattamento in base alla risposta virologica. In caso di raggiungimento della RVR, è indicato continuare la duplice terapia con Peg-IFN e RBV in



quanto le probabilità di SVR sono molto elevate. In caso contrario, nei pazienti con fibrosi moderata (F2) è indicato continuare con la triplice terapia, mentre nei pazienti con fibrosi assente o lieve (F0-F1), la scelta di passare a un trattamento con triplice terapia o sospendere la cura deve essere rivalutata individualmente in attesa di strategie terapeutiche più efficaci e gravate da minori effetti collaterali (B1).

- 4. I pazienti non trattati devono essere controllati periodicamente, con frequenza variabile in funzione dello stadio di malattia, per evidenziare un'eventuale evoluzione della malattia epatica (A1).**

2. Pazienti con precedente fallimento terapeutico a duplice terapia (experienced)

La triplice terapia con BOC o TVR in associazione a Peg-IFN e RBV consente un incremento significativo della quota di SVR nei pazienti con precedente fallimento terapeutico a duplice terapia. L'efficacia è stata dimostrata negli studi registrativi e, più recentemente, uno studio disegnato ad hoc ha confermato un maggior tasso di SVR anche nei *null responder* trattati con BOC (categoria di pazienti in precedenza non inserita negli studi registrativi condotti con tale farmaco) (3, 5, 8, 24).

2.1 Selezione del paziente "experienced" candidato al trattamento con triplice terapia

Nei pazienti con un precedente fallimento terapeutico alla duplice terapia con Peg-IFN e RBV, la triplice terapia è da considerarsi il trattamento di riferimento.

Analogamente al paziente naive, l'indicazione al ritrattamento con triplice deve essere ponderata nel singolo paziente in ragione dell'**urgenza terapeutica** (rischio evolutivo della malattia epatica) e delle **probabilità di successo della terapia**, tenendo conto del **rapporto rischio/beneficio** della cura e delle possibili opzioni terapeutiche alternative che si renderanno disponibili a breve-medio termine.

2.2 Algoritmo decisionale

Nei pazienti con precedente fallimento terapeutico, la probabilità di ottenere la SVR varia considerevolmente in relazione al *profilo di non risposta al precedente trattamento* (più alta nei



relapser, più bassa nei null responder ed intermedia nei partial responder), all'entità della *fibrosi* (questo dato proviene da analisi post-hoc su sottogruppi limitati di pazienti arruolati negli studi registrativi) ed al *sottotipo virale* (3, 8, 25).

In questa categoria di pazienti, *la valutazione della risposta al trattamento* dopo 4 settimane di terapia con Peg-IFN e RBV prima dell'aggiunta dell'inibitore della proteasi assume differente importanza in base al precedente profilo di risposta.

Le analisi effettuate nel braccio di trattamento con *lead-in* degli studi con BOC e TVR, dimostrano una quota di SVR significativamente più bassa nei pazienti con riduzione della replica virale < 1 log alla 4° settimana di terapia (34% per BOC e 33% per TVR), rispetto ai pazienti con caduta di HCV-RNA >1 log (79% per BOC e 82% per TVR). Stratificando i pazienti in accordo al profilo di risposta alla precedente terapia, il tasso di SVR con BOC (studio RESPOND-2) è maggiore nei pazienti con caduta di HCV-RNA > 1 log sia nei partial responder (61% versus 37%) che nei relapser (81 versus 37%) (3). In caso di trattamento con TVR (studio REALIZE) il tasso di SVR è maggiore nei pazienti con caduta della replica virale >1 log nella categoria dei null responder (54% versus 15%) e dei relapser (94% versus 62%), mentre è sostanzialmente simile nei partial responder (59% versus 56%) (25).

Ad oggi, *il pattern di risposta al pregresso ciclo di duplice terapia* (relapser versus partial e null responder) e *la caduta della viremia di almeno 1 log dopo il lead-in* risultano essere gli unici predittori indipendenti di SVR anche all'analisi multivariata (26).

Sulla base di questi dati, è possibile affermare che *i pazienti relapser alla duplice-terapia sono ottimi candidati al trattamento con triplice*, in ragione delle elevate probabilità di raggiungere la SVR. La triplice terapia deve essere iniziata al più presto in presenza di fibrosi severa e cirrosi (F3-F4) ed è indicata per i pazienti con fibrosi moderata (F2). Essa deve essere discussa caso per caso nei pazienti con fibrosi assente o lieve (F0-F1) che, non avendo urgenza terapeutica, potrebbero a breve beneficiare di approcci terapeutici con minori effetti collaterali.

Analoghe considerazioni possono essere applicate ai pazienti *partial responder* alla duplice terapia, anche se le percentuali di risposta sono inferiori e risultano influenzate, in maniera variabile per i due inibitori delle proteasi, dallo stadio di fibrosi e dalla sensibilità all'interferone. In questa categoria di pazienti, occorre tener conto che qualora si adotti la schedula terapeutica con BOC, la caduta della viremia < 1 log UI/mL dopo 4 settimane di duplice terapia con Peg-IFN e RBV fornisce un elemento aggiuntivo nella determinazione della probabilità di risposta terapeutica nel singolo caso (3, 24).



Nei *pazienti null responder*, il vantaggio terapeutico della triplice terapia con BOC e TVR appare complessivamente più limitato. Allo stato attuale delle conoscenze, la caduta della viremia < 1 Log UI/mL dopo 4 settimane di duplice terapia con Peg-IFN + RBV consente di individuare un sottogruppo di pazienti in cui la possibilità di risposta sembra essere molto bassa, particolarmente se si associano altri fattori predittivi negativi (alta carica virale, fibrosi avanzata, genotipo 1a), tale da rendere il vantaggio terapeutico rispetto alla duplice terapia molto limitato se non addirittura quasi dubbio.

Nei pazienti null responder con fibrosi avanzata (F3) o cirrosi (F4) compensata in classe A di Child-Pugh, il trattamento deve essere valutato individualmente, bilanciando da una parte l'urgenza terapeutica e dall'altra la probabilità attesa di risposta e i possibili effetti collaterali.

Nei pazienti null responder con fibrosi assente o lieve-moderata (F0-F2), il rapporto rischio/beneficio deve essere valutato caso per caso e il trattamento, in accordo ai criteri di rimborsabilità AIFA, può essere continuato solo nel caso in cui il paziente abbia ottenuto una riduzione di almeno 1 log della viremia, dopo 4 settimane di duplice terapia. I pazienti con riduzione della replica virale < 1 Log UI/mL, per i quali è ragionevole la disponibilità di regimi terapeutici più efficaci e meglio tollerati, dovranno comunque essere seguiti nel tempo per escludere una progressione di malattia, che determinerebbe una rivalutazione dell'indicazione al trattamento.

Nel *paziente del quale non si conosca la risposta al precedente profilo di terapia* un iniziale trattamento con duplice terapia per 4 settimane aiuta a prevedere l'efficacia della triplice terapia. Infine, pur con i limiti legati alla scarsa rappresentatività negli studi, si ritiene indicato assimilare i pazienti con "breakthrough" virologico (ricomparsa di viremia dosabile in corso di terapia, dopo iniziale negativizzazione) alla categoria dei relapser, in quanto si tratta di pazienti che hanno comunque manifestato un certo grado di sensibilità all'interferone.

Analogamente ai naive, l'indicazione al trattamento con triplice terapia nei pazienti con precedente fallimento terapeutico dovrà essere posta, a livello del singolo caso, considerando tutti i suddetti elementi e la scelta terapeutica dovrà essere condivisa con il paziente, adeguatamente informato del rischio/beneficio del trattamento.



Raccomandazioni

1. La triplice terapia con BOC o TVR è attualmente il trattamento di riferimento nei pazienti con un precedente fallimento terapeutico della duplice terapia con Peg-IFN + RBV (A1). Analogamente ai pazienti naive, l'indicazione alla terapia deve essere posta valutando il rischio di progressione della malattia epatica e quindi l'urgenza terapeutica, la probabilità di risposta, i potenziali effetti collaterali del trattamento, la motivazione del paziente e le possibilità terapeutiche future (A1).
2. Nei *pazienti relapser* la triplice terapia è fortemente indicata in presenza di una fibrosi severa (F3) o cirrosi (F4) compensata in classe A di Child-Pugh, è indicata per i pazienti con una fibrosi moderata (F2), mentre deve essere discussa caso per caso nei pazienti con fibrosi assente o lieve (F0-F1) (A1).
3. Nei pazienti *partial responder*, la triplice terapia è fortemente indicata in presenza di una fibrosi severa (F3) o cirrosi (F4) compensata in classe A di Child-Pugh, è indicata per i pazienti con una fibrosi moderata (F2), mentre deve essere discussa caso per caso nei pazienti con fibrosi assente o lieve (F0-F1) (B1). Una valutazione della riduzione della viremia nelle prime 4 settimane con duplice terapia contribuisce a definire le probabilità di raggiungimento della SVR nei pazienti in triplice con BOC (B1).
4. Nei pazienti *null responder*, l'indicazione alla triplice terapia deve essere attentamente valutata considerando il rapporto rischio/beneficio. La determinazione della riduzione della viremia nelle prime 4 settimane con duplice terapia è particolarmente utile per identificare i pazienti con bassa probabilità di ottenere la SVR (B1). Se il decremento della carica virale nelle prime 4 settimane è inferiore a 1 log UI/mL, la prosecuzione del trattamento in triplice deve essere valutata individualmente bilanciando le scarse possibilità di risposta e l'urgenza terapeutica per il rischio di progressione della malattia (B1).
5. I pazienti non trattati devono essere seguiti nel tempo per escludere una progressione di malattia, che determinerebbe una rivalutazione dell'indicazione al trattamento (A1).
6. Nel caso in cui non sia stato possibile determinare il profilo di risposta al trattamento precedente, una fase iniziale di 4 settimane di terapia con Peg-IFN e RBV aiuta a prevedere l'efficacia della triplice terapia (B2).



3. Schede terapeutiche

Boceprevir

Peg-IFN+RBV per 4 settimane (*lead in*) poi aggiunta di BOC per 24, 32 o 44 settimane (in base alla cinetica di 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 e RBV + 24 settimane di triplice) è previsto per i *naive*, senza cirrosi, che raggiungono la *early response* (ER) corrispondente ad 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) corrispondente ad 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.

La dose raccomandata di BOC è di 800 mg somministrati per via orale ogni 8 ore insieme ai pasti (un pasto o spuntino leggero). La somministrazione senza cibo potrebbe essere associata ad una perdita netta di efficacia, dovuta ad un'esposizione al farmaco subottimale (27).

Telaprevir

Peg-IFN + RBV + TVR per 12 settimane quindi 12 o 36 settimane di Peg-IFN e RBV (in base a risposta virologica, entità fibrosi, risposta a precedenti trattamenti).

Un trattamento di complessive 24 settimane può essere previsto nei pazienti senza cirrosi *naive* o *relapser* che abbiano raggiunto la *Risposta Virologica Rapida estesa* (eRVR), definita come HCV-RNA non determinabile a 4 e 12 settimane.

La dose raccomandata di Telaprevir è 750 mg ogni 8 ore, da assumere dopo un piccolo pasto grasso. La somministrazione senza cibo può causare una diminuzione della concentrazione plasmatica di farmaco, con riduzione dell'effetto terapeutico (28).

Recenti dati, indicano una pari efficacia della somministrazione di TVR ogni 12 ore rispetto a quella ogni 8 ore consigliata nella scheda tecnica, sia nei pazienti con fibrosi assente/lieve che nei



pazienti con fibrosi avanzata/cirrosi, con notevole miglioramento della tolleranza alla cura per i pazienti che assumevano TVR ogni 12 ore (29, 30).

La dose di entrambi inibitori delle proteasi non deve mai essere ridotta, poiché ciò potrebbe favorire l'insorgenza di ceppi virali resistenti.

4. Regole di interruzione anticipata del trattamento e monitoraggio virologico

Le regole d'interruzione del trattamento per la triplice terapia con BOC o TVR sono state codificate dopo esame retrospettivo degli studi registrativi, portando alla stesura definitiva della scheda tecnica dei due farmaci concordata con le agenzie regolatorie europea (EMA) e statunitense (FDA). Per il BOC, l'EMA suggerisce di sospendere il trattamento in caso di HCV-RNA ≥ 100 UI alla settimana 12 o rilevabile alla settimana 24 (27). Nel caso del TVR, l'EMA suggerisce di sospendere il trattamento in caso di HCV-RNA > 1000 UI alle settimane 4 o 12, o rilevabile alla settimana 24 (Tabella sottostante) (28).

Regole di interruzione di Telaprevir e Boceprevir

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

Si segnala, tuttavia, che una recente analisi post-hoc indica che i pazienti trattati con BOC con riduzione rispetto al basale di HCV-RNA < 1 Log dopo 4 settimane di lead-in e < 3 Log dopo 4 settimane di triplice non hanno possibilità di rispondere al trattamento (valore predittivo negativo del 100%) (31). Tali dati, se confermati in casistiche più ampie, porteranno verosimilmente a una modifica delle regole d'interruzione di BOC. In attesa di ciò, nei pazienti in terapia con Boceprevir può essere consigliabile una determinazione aggiuntiva di HCV-RNA alla settimana 8, al fine di considerare l'interruzione anticipata del trattamento specie in soggetti con scarsa tolleranza alla cura.



Per quanto riguarda il TVR, nella precedente versione del Parere AISF sull'utilizzo dei DAA, al fine di contenere il rischio di selezione di ceppi virali resistenti, era stato suggerito di adottare una soglia di HCV-RNA alle settimane 4 e 12 pari a 100 UI, come cut-off per la sospensione del farmaco. Pur continuando a ritenere valido tale suggerimento cautelativo, in attesa di studi che forniscano dati più solidi sulla necessità di adottare nuove regole d'interruzione è indicato, per il momento, attenersi alle indicazioni EMA (28).

Al fine di garantire un adeguato monitoraggio virologico è necessario l'utilizzo di un test di quantificazione di HCV-RNA con un limite inferiore di rilevazione di almeno 15 UI/mL. Necessaria è altresì la disponibilità del risultato dell'esame entro 3 giorni lavorativi, al fine di poter tempestivamente gestire le regole d'interruzione e prevenire lo sviluppo di resistenze causato dal mantenimento in terapia di pazienti con risposta virologica insoddisfacente.

Raccomandazioni

- 1. Secondo le indicazioni della scheda tecnica approvate da EMA, in attesa di ulteriori studi, il trattamento con BOC deve essere sospeso in caso di HCV-RNA \geq 100/UI alla settimana 12 o rilevabile alla settimana 24, mentre il trattamento con TVR deve essere sospeso in caso di HCV-RNA $>$ 1000/UI alle settimane 4 o 12 o rilevabile alla settimana 24 (B1).**
- 2. In pazienti in trattamento con BOC con caduta di HCV-RNA $<$ 1 Log dopo le 4 settimane di lead-in, è consigliabile un dosaggio della viremia alla settimana 8 ed in caso di riduzione di HCV-RNA $<$ 3 Log rispetto al basale, è plausibile anticipare la sospensione del trattamento (B2).**

5. Significato clinico delle resistenze a Boceprevir e Telaprevir

Il fallimento terapeutico con regimi basati su Boceprevir e Telaprevir si associa alla selezione di ceppi virali resistenti. Entrambi gli inibitori delle proteasi hanno un'elevata attività contro la variante maggioritaria "wild type" di HCV, ma hanno limitata o nulla efficacia antivirale contro varianti minoritarie di HCV, già presenti prima di iniziare il trattamento. Queste varianti devono pertanto essere sopresse dall'attività di Peg-IFN e RBV (32). In un regime terapeutico di triplice terapia, in caso di limitata efficacia di Peg-IFN e RBV si assisterà quindi ad una iniziale diminuzione



della replica virale (effetto degli inibitori di proteasi) seguita da un graduale aumento della stessa a causa della selezione di ceppi resistenti a Boceprevir/Telaprevir e non adeguatamente soppressi da Peg-IFN e RBV (33, 34).

Allo stato attuale delle conoscenze, il significato clinico della selezione di varianti resistenti è dubbio. Studi di follow-up prolungato post-fallimento terapeutico con entrambi gli inibitori hanno dimostrato che le varianti virali resistenti si riducono progressivamente nel tempo con ripristino della popolazione "wild type" (35).

L'impatto di queste varianti resistenti sull'efficacia di futuri regimi terapeutici non è noto. Sono in fase di studio avanzato molteplici regimi terapeutici, con o senza Peg-IFN, basati sulla combinazione di inibitori di polimerasi (NS5B o NS5A) e di inibitori delle proteasi di seconda generazione, che risultano essere efficaci anche contro ceppi virali resistenti a Boceprevir/Telaprevir. In assenza di una chiara indicazione clinica, la ricerca delle resistenze virali a Boceprevir/Telaprevir prima, durante o dopo il trattamento è sconsigliata al di fuori di protocolli di ricerca.

Raccomandazioni

La ricerca delle resistenze virali a Boceprevir e Telaprevir prima, durante o dopo il trattamento non trova attualmente indicazione nella pratica clinica, e va riservata a pazienti trattati nell'ambito di protocolli di ricerca (B1).

6. Gestione del trattamento e degli eventi avversi

Una delle principali preoccupazioni legate all'impiego della triplice terapia è la maggiore incidenza di eventi avversi, talora anche severi (specie nel caso dei pazienti con malattia più avanzata) e causa di precoce interruzione del trattamento (11-25% negli studi registrativi).

Prima dell'inizio della terapia, è, pertanto, indispensabile un approfondito "counselling" del paziente che deve essere informato sul rischio, tipo e severità degli eventi avversi correlati alla terapia, sulla necessità di controlli clinico-laboratoristici anche molto ravvicinati e sulle modalità di gestione degli eventi avversi.



6.1 Anemia

Nei trials registrativi l'anemia è stata riconosciuta come il principale effetto collaterale del trattamento con BOC (49% nei pazienti trattati con triplice vs 29% nel gruppo di controllo) (36) e TVR (37% dei pazienti trattati con triplice vs 19% nei trattati con duplice) (1, 4, 5). L'impiego di tali farmaci su più larga scala nella pratica clinica ha confermato come l'anemia sia effettivamente uno dei principali problemi gestionali della terapia con inibitori delle proteasi.

Il calo di Hb è più frequente nelle prime due settimane di trattamento, ma può manifestarsi anche più tardivamente, intorno alla 6°-8° settimana di terapia, e talora può avere una progressione rapidamente ingravescente, con conseguente necessità di un attento e ravvicinato monitoraggio dell'emocromo (frequenza almeno settimanale) da attuarsi fino alla correzione/stabilizzazione.

Non potendo ridurre il dosaggio degli inibitori delle proteasi, l'anemia deve essere gestita in prima istanza, mediante riduzione del dosaggio della Ribavirina, con riduzioni progressive di 200 mg. Evidenze preliminari indicano come una riduzione del dosaggio fino a 200-400 mg/die, non abbia un significativo impatto sulla SVR, consentendo altresì il mantenimento del paziente in trattamento. In 885 pazienti trattati con TVR negli studi di fase II e III, il tasso di SVR è stato del 78% in coloro che avevano ricevuto 200-400 mg/die rispetto al 74% nei pazienti che avevano ricevuto 600-1200 mg/die (37, 38). In attesa di dati numericamente più consistenti, nei pazienti con fibrosi avanzata (F3) o cirrosi (F4) è, tuttavia, raccomandabile una maggiore cautela nella riduzione della RBV, al fine mantenere la possibilità di ottenere la risposta virologica.

La gestione dell'anemia con Eritropoietina (Epo) è stata valutata unicamente negli studi registrativi con BOC; è possibile, tuttavia, affermare che, in assenza di correzione dell'anemia dopo la riduzione di RBV o in caso di anemia moderata e severa, il ricorso ad Epo può essere indicato anche in caso di terapia con Telaprevir. E' da rilevare che in caso di anemia non rispondente alla riduzione del dosaggio di Ribavirina, il trattamento con Epo deve essere iniziato in tempi molto rapidi, in considerazione del fatto che il farmaco impiega circa 4 settimane per sviluppare l'attività terapeutica, mentre l'anemia spesso ha un andamento più veloce e necessita di tempi di correzione molto rapidi. Nei casi più severi e nei pazienti con comorbidità cardiovascolari o di età avanzata, al fine di mantenere il paziente in trattamento, può rendersi necessario ricorrere ad emotrasfusioni.



Raccomandazioni

- 1 Il paziente deve essere avvisato, prima dell'inizio del trattamento con triplice terapia, dell'aumentato rischio di sviluppare anemia, talora di entità severa, tale da poter rendere necessario il ricorso ad emotrasfusioni (A1).**
- 2 Durante il trattamento è necessario un attento e ravvicinato monitoraggio dell'emocromo in ragione dell'aumentato rischio di anemia (A1).**
- 3 In caso di anemia lieve/moderata anche se l'HCV-RNA è ancora rilevabile, la ribavirina può essere ridotta (in modo progressivo di 200 mg), senza inficiare la probabilità di risposta virologica sostenuta (B1). Non può essere, invece, ridotta la dose di BOC e TVR, che in caso di sospensione, non possono essere reintrodotti in terapia (A1).**
- 4 L'utilizzo di eritropoietina (Epo) deve essere preso in considerazione in caso di anemia non rispondente alla riduzione della dose di ribavirina, di anemia severa o sintomatica (B1). Nei pazienti con cirrosi, la somministrazione di Epo può essere anticipata al fine di favorire il mantenimento del paziente in trattamento (B2).**
- 5 In caso di anemia severa o sintomatica può essere necessario ricorrere a trasfusioni di emazie concentrate, specie nei pazienti a più elevato rischio per stadio di malattia (cirrosi), età o comorbidità, al fine di mantenere il trattamento antivirale (B1).**

6.2 Eventi avversi dermatologici

Un ampio spettro di eventi dermatologici, variabili dal prurito a forme di orticaria, fino a rash di severa entità (inclusa la Reazione da farmaco con Eosinofilia e Sintomi Sistemici [DRESS] o la Sindrome di Stevens-Johnson [SJS]), sono stati osservati nei pazienti trattati con TVR (circa il 56% dei pazienti trattati con triplice rispetto al 34% dei pazienti del gruppo di controllo). Generalmente, si tratta di forme di entità lieve/moderata, che in circa 50% dei casi si manifesta nelle prime 4 settimane di terapia, anche se le manifestazioni cutanee possono, tuttavia, insorgere in qualsiasi momento durante il trattamento.

Al fine di una pronta gestione dell'evento, è necessario istruire i pazienti prima dell'inizio della terapia per quanto riguarda il comportamento (evitare l'esposizione al sole e mantenere idratata la pelle), i segni (eruzioni cutanee, vesciche o lesioni della pelle, piaghe o ulcere della bocca, congiuntivite, gonfiore del viso) e sintomi che possono insorgere in corso di terapia.



In caso di *eruzione cutanea lieve/moderata*, la triplice terapia non deve essere interrotta e il rash può essere gestito utilizzando steroidi topici ed antistaminici, evitando in maniera rigorosa l'esposizione al sole, indossando abiti di fibre naturali (cotone o lino), non colorati e non aderenti. In caso di *eruzione cutanea progressiva o severa*, si raccomanda l'interruzione del TVR. Se non si osserva nessun miglioramento dell'eruzione cutanea nei giorni immediatamente successivi alla sospensione del TVR o in caso di peggioramento del rash, il trattamento con RBV o del Peg-IFN deve essere sospeso. I pazienti devono essere, in ogni caso, seguiti a breve distanza di tempo fino alla risoluzione dell'eruzione cutanea. Tutti i trattamenti devono essere interrotti in caso di eruzione generalizzata bollosa, sospetta DRESS, SJS (il grado di severità delle reazioni cutanee è descritto in Appendice 2) ed intrapreso un trattamento con steroidi, previo consulto dermatologico (39).

Raccomandazioni

- 1. I pazienti devono essere istruiti prima dell'inizio della terapia sui segni ed i sintomi del rash cutaneo e sulla necessità di contattare prontamente il medico in caso di comparsa di rash (A1).**
- 2. Durante il trattamento con Telaprevir una consulenza dermatologica è utile nel caso di lesioni cutanee a partire dal grado 2 ed è necessaria in caso i dubbi sulla classificazione delle lesioni (B1).**
- 3. E' importante riconoscere e fare diagnosi precoce di DRESS e di sindrome di Stevens-Johnson, in quanto in tali condizioni tutti i trattamenti devono essere tempestivamente sospesi ed i pazienti immediatamente ricoverati in ospedale (A1).**
- 4. L'eruzione cutanea lieve/moderata può essere gestita con steroidi topici o antistaminici per via orale senza interrompere la triplice terapia (B1). Nei casi di eruzioni cutanee progressive o gravi, si raccomanda l'interruzione del Telaprevir (A1). In caso di persistenza del problema nei giorni immediatamente successivi alla sospensione del Telaprevir è necessario sospendere anche Ribavirina e Peg-IFN (A1).**



6.3 Disturbi ano-rettali

Negli studi clinici registrativi con TVR, circa il 29% dei soggetti trattati con triplice terapia ha sviluppato disturbi ano-rettali: emorroidi, *discomfort* ano-rettale, prurito anale e bruciore rettale. L'entità di tali sintomi è stata generalmente lieve-moderata e meno dell'1% dei pazienti ha richiesto la sospensione del trattamento per tale ragione. L'insorgenza di questi eventi in genere si è verificata entro le prime 4 settimane di trattamento con TVR e i disturbi sono regrediti dopo la sospensione del farmaco.

Per il trattamento, si suggerisce una buona idratazione, l'assunzione di fibre e in caso di prurito anale o emorroidi una crema a base di idrocortisone o unguenti protettivi con ossido di zinco. Preparati a base di pramoxina o lidocaina (topica) possono essere utili nella gestione del *discomfort* ano-rettale. La loperamide può essere utile in caso di diarrea.

Raccomandazioni

Suggerimenti per la gestione del discomfort anorettale comprendono la somministrazione di fibre, loperamide, crema all'idrocortisone per via topica, preparati a base di pramoxina o lidocaina per via topica (C1).

6.4 Gestione degli eventi avversi nei pazienti con cirrosi

Gli studi registrativi condotti con entrambi gli inibitori delle proteasi hanno arruolato un limitato numero di pazienti cirrotici. Maggiori informazioni sulla sicurezza di tali farmaci sono oggi disponibili, grazie ai dati provenienti dalle esperienze di accesso allargato a BOC e TVR i cui risultati sono disponibili solo in forma di abstract. Lo studio francese Compassionate Use of Protease Inhibitors in Viral C Cirrhosis (CUPIC) (40) su pazienti con fibrosi severa (F3) e cirrosi (F4) ha rivelato che l'incidenza di effetti collaterali, anche seri (tali da richiedere l'ospedalizzazione nel 45% tra i trattati con TVR e 33% tra i trattati con BOC), sia significativamente più alta di quella riportata negli studi registrativi e la gestione della triplice terapia più complessa. In questa coorte, un'anemia di grado moderato-severo è stata osservata nel 20-23% dei pazienti trattati e, nel 10% dei pazienti tale effetto collaterale è stato considerato di entità severa. L'uso di Epo si è rivelato necessario in circa il 60% dei cirrotici e la necessità di ricorrere ad emotrasfusioni si è avuta nel 16.1% dei trattati con TVR e nel 6.3% dei pazienti trattati con BOC. Il 4% dei pazienti ha avuto episodi di scompenso funzionale in corso di terapia. Ci sono stati 5 casi di morte (2.6%) nel gruppo



TVR ed 1 morte nel gruppo BOC a seguito di eventi infettivi o scompenso epatico; bisogna, tuttavia, sottolineare che 4 di questi pazienti erano stati Child-Pugh > B7 in un tempo precedente l'inizio della terapia.

Più recentemente, sono state descritte le variabili clinico-laboratoristiche associate al maggior rischio di complicanze severe, nelle prime 16 settimane di triplice terapia: età > 65 anni, albuminemia < 3.5 g/dL, piastrinopenia < 100.000/mmc, ipertensione portale clinicamente significativa, precedente episodio di ascite, scompenso funzionale o sanguinamento digestivo, calo dell'albuminemia durante terapia, assenza della fase di lead-in con duplice terapia. *In particolare, l'associazione di livelli di albumina < 3.5 gr/dl e piastrine < 100.000/mmc identifica un sottogruppo di pazienti con rischio pari a circa il 40% (41).*

Analogamente, un recente studio monocentrico condotto in Germania conferma le criticità del trattamento con triplice terapia in pazienti con malattia cirrotica e l'impegno richiesto al centro per la sorveglianza e la gestione degli effetti collaterali. Nella coorte studiata (86 pazienti trattati con triplice, selezionati da un gruppo di circa 200 pazienti, di cui una parte è stata esclusa per comorbidità/stadio di malattia) sono state effettuate 406 visite in un periodo di 1022 settimane di trattamento (circa una visita ogni 2.5 settimane); la quota di ospedalizzazione è stata del 19%, principalmente per gestione dell'anemia (necessità di emotrasfusioni in 12 casi), ma anche per infezioni o scompenso epatico; 1 paziente è morto per complicanze gastro-intestinali verosimilmente legate alla terapia. I pazienti ospedalizzati avevano un'età media non differente dagli altri, ma una malattia più avanzata. *In particolare, è stato osservato come un livello di piastrine < 110.000/mmc ed un Child-Pugh score > 5 erano associati ad un elevato rischio di ospedalizzazione (42).*

I dati preliminari su 609 pazienti, di cui circa il 20% italiani, originati dall'Expanded Access Program (EAP)(43) a TVR sembrano fornire informazioni più incoraggianti sulla tollerabilità del trattamento nei pazienti con fibrosi avanzata (F3) o cirrotici (F4). Sino alla settimana 16 di trattamento, gli eventi avversi seri si sono verificati nel 14% dei pazienti. Più specificatamente, il 31% dei pazienti ha sviluppato un'anemia severa (Hb <9 g/dL o calo durante terapia >4.5 g/dL). L'anemizzazione è stata trattata con riduzione della dose di ribavirina nel 28% dei pazienti, con Epo nel 24% dei pazienti e con trasfusioni nell'11.5% dei casi. Tuttavia, solo il 3% dei casi ha interrotto la terapia a causa dell'anemia. Rash cutaneo si è verificato nel 15% dei casi e nel 5% dei pazienti ha determinato la sospensione della terapia. Sono stati registrati, infine, 3 decessi di cui due probabilmente correlati alla terapia.



Una più accurata ed omogenea selezione dei pazienti (nell'EAP solo pazienti con cirrosi compensata e piastrine > 90.000/mmc potevano essere inclusi nello studio (43)) sembra essere una delle possibili spiegazioni del miglior profilo di sicurezza dell'EAP rispetto a quanto osservato nello studio compassionevole CUPIC.

Raccomandazioni

- 1. La gestione del trattamento con triplice terapia nei pazienti con cirrosi è particolarmente complessa a causa dei possibili effetti collaterali anche gravi (A1).**
- 2. I pazienti con cirrosi epatica compensata costituiscono un gruppo di pazienti eterogeneo. Alcune variabili clinico-laboratoristiche (conta piastrinica < 100.000/mmc e riduzione dei livelli di albuminemia) possono essere utilizzate per identificare i pazienti con malattia più avanzata e a maggior rischio di sviluppare eventi avversi seri (B2).**
- 3. Una fase iniziale di 4 settimane di duplice terapia con Peg-IFN + RBV (inteso come test di tollerabilità), prima dell'aggiunta dell'inibitore delle proteasi, è utile per identificare i soggetti con ridotta tolleranza alla terapia Peg-IFN + RBV e potenzialmente non in grado di sostenere la triplice terapia (C1).**
- 4. Il paziente cirrotico trattato con triplice terapia deve essere sottoposto a stretta sorveglianza clinica per il pronto riconoscimento degli effetti collaterali e la loro tempestiva gestione (A1). Oltre agli effetti collaterali tipici del trattamento con triplice (anemia, rash cutaneo, ecc.), particolare attenzione va posta al rischio infettivo e a quello di scompenso funzionale della cirrosi (A1).**
- 5. Per le ragioni suddette, in presenza di fattori di rischio per lo sviluppo di eventi avversi seri, il paziente con cirrosi dovrebbe essere seguito in Centri con elevata esperienza nella gestione della terapia antivirale o, in alternativa, dovrebbe essere considerata la possibilità, se disponibile, di arruolamento in studi sperimentali con regimi terapeutici basati su farmaci antivirali di seconda generazione potenzialmente gravati da minori effetti collaterali (B1).**



7. Popolazioni speciali

7.1 Pazienti con co-infezione HIV/HCV

La disponibilità degli attuali trattamenti antiretrovirali ha modificato l'aspettativa di vita dei soggetti HIV positivi in maniera tale che l'epatite cronica da HCV costituisce, in questa categoria di pazienti, una delle principali cause di morbidità e mortalità. La progressione della malattia è più rapida nei pazienti coinfezati HIV/HCV (44, 45), mentre il trattamento dell'infezione da HCV è limitato da una bassa risposta alla terapia con Peg-IFN e RBV, con un tasso di SVR pari a circa 15-29% con genotipo 1 (46).

I nuovi farmaci antivirali per l'epatite C costituiscono quindi un'importante innovazione terapeutica per i pazienti coinfezati. La preoccupazione circa le possibili interazioni farmacologiche, legate alla comune via di metabolizzazione (attraverso il citocromo CYP3A4) con diversi farmaci antiretrovirali, ha controindicato l'inclusione di pazienti HIV negli studi registrativi con BOC e TVR. Recentemente sono stati presentati i dati di due studi di Fase II condotti con triplice terapia, su pazienti con coinfezione HIV/HCV genotipo 1.

In uno studio con BOC, 98 pazienti naive sono stati randomizzati a ricevere Peg-IFN + RBV per 4 settimane (lead-in), seguite da triplice con BOC o placebo per 44 settimane. La SVR 12 è stata del 61% nei trattati con BOC rispetto al 25% del gruppo trattato con duplice terapia e placebo (47).

In uno studio con TVR, 60 pazienti naive sono stati randomizzati a ricevere 12 settimane di terapia con TVR o placebo in combinazione ad Peg-IFN + RBV, seguite da 36 settimane di duplice terapia. La SVR 12 è stata del 74% nei trattati con TVR rispetto al 45% del gruppo che ha assunto duplice terapia (48).

I risultati di entrambi gli studi, unitamente a dati presentati ancora più recentemente in forma di abstract, sembrano indicare un profilo di sicurezza della triplice terapia nei pazienti HIV/HCV simile a quello dei pazienti con sola infezione HCV. E' stata, tuttavia, segnalata un'aumentata incidenza di anemia con entrambi i farmaci e, nei trattati con TVR, di rash cutaneo (circa 56%) di entità tale da comportare la necessità di sospensione anticipata del farmaco nel 5-7% dei casi.

Sono stati avviati studi di Fase III, i cui risultati saranno disponibili negli anni 2014-2015. In attesa di tali informazioni, l'utilizzo di tali terapie deve essere valutato con cautela, gestito in centri di riferimento e sotto stretto controllo clinico.



Raccomandazioni

- 1. Il trattamento dell'epatite C dovrebbe essere considerato in tutti i pazienti con co-infezione HIV-HCV (A1).**
- 2. Nei pazienti con fibrosi almeno moderata ($\geq F2$), l'impiego della triplice terapia nei pazienti naive o relapser è indicata per l'elevato rischio di rapida progressione della malattia di fegato (B1). Nei pazienti non responsivi a duplice terapia (partial o null responder), in considerazione delle limitate informazioni disponibili, l'indicazione al trattamento va posta sulla base del rapporto rischio-beneficio valutato a livello del singolo caso e la triplice terapia gestita in centri di riferimento sotto stretto monitoraggio clinico e laboratoristico, preferenzialmente all'interno di protocolli di studio (B1).**
- 3. Nei pazienti con fibrosi assenti o lieve (F0-F1), l'indicazione alla triplice terapia è attualmente sconsigliata in considerazione della ridotta tollerabilità dei coinfezioni alla terapia con Peg-IFN + RBV e della disponibilità a breve termine di regimi terapeutici senza interferone dotati di maggiore efficacia e minori effetti collaterali (B1).**

7.2 Pazienti sottoposti a trapianto epatico

I pazienti che giungono al trapianto con viremia HCV positiva vanno incontro invariabilmente a reinfezione dell'organo nel post-trapianto, cui consegue una recidiva dell'epatite nell'80% dei casi. L'epatite C nel paziente trapiantato è più rapidamente progressiva rispetto a quanto avviene nei soggetti immunocompetenti: il 30% dei pazienti sviluppa cirrosi entro 5 anni dal trapianto e, una volta comparsa la cirrosi, la transizione verso lo scompenso epatico è molto rapida (40% entro 1 anno) (49).

L'indicazione al trattamento antivirale nel paziente trapiantato è quindi ampiamente condivisa in presenza di documentazione istologica di recidiva di epatite virale con fibrosi moderata (METAVIR $\geq F2$). I minori tassi di successo terapeutico e la ridotta tolleranza alla terapia in pazienti con malattia più avanzata (METAVIR $\geq F3$) suggeriscono, inoltre, la necessità di iniziare il trattamento prima che la malattia sia evoluta (50).

Nell'ultimo anno, sono stati presentati i risultati preliminari di diversi studi (51-53), effettuati in piccole casistiche, sull'utilizzo della triplice terapia con BOC e TVR dopo trapianto di fegato. Globalmente sono disponibili informazioni su oltre 200 pazienti, prevalentemente non responsivi a un precedente ciclo di terapia duplice ed assai eterogenei in termini di entità della fibrosi,



caratteristiche virologiche, schedule terapeutiche utilizzate ed intervallo trascorso dal trapianto. Complessivamente, i dati oggi disponibili indicano tassi di RVR molto variabili, compresi tra il 7% ed il 63%, mentre la quota di pazienti con negativizzazione dell'HCV-RNA al terzo mese di terapia è compresa tra il 40% e l'88%. Questi dati di efficacia, pur in assenza di un gruppo di controllo trattato con duplice terapia, sono molto interessanti in considerazione del valore predittivo che la negativizzazione precoce della viremia possiede per il conseguimento della SVR.

La principale cautela nell'impiego degli inibitori delle proteasi nei pazienti trapiantati deriva dalle importanti interazioni farmacologiche con i farmaci immunosoppressori. BOC e TVR hanno una potente azione di inibizione del citocromo P450 3A4: uno studio su volontari sani ha dimostrato come il BOC determini un incremento dell'area sotto la curva di Ciclosporina e Tacrolimus rispettivamente di 2.7 e 17 volte rispettivamente (54), mentre, in uno studio analogo, TVR ha determinato un incremento della esposizione a Ciclosporina e Tacrolimus di 4.6 e 70 volte, rispettivamente (55). Questa interazione comporta la necessità di frequenti adeguamenti posologici dell'inibitore della calcineurina in corso di triplice terapia come evidenziato dalle prime esperienze pubblicate. In una quota considerevole di casi, inoltre, il Tacrolimus è stato sostituito con la Ciclosporina a causa della minor interazione farmacologica di quest'ultima.

Dal punto di vista della tollerabilità, il più frequente effetto collaterale descritto è stato l'anemia, che è stata trattata, oltre che con la riduzione della posologia di RBV, con l'utilizzo di Epo dal 50% al 100% dei casi e con emotrasfusioni mediamente nel 50% dei casi. Sono stati, inoltre, descritti casi di neutropenia, tale da richiedere il trattamento con granulochine.

Per quanto riguarda gli eventi avversi gravi, sono stati descritti casi di pancitopenia grave, infezioni anche severe, rash cutaneo e peggioramento della funzione renale. Complessivamente, il 25% dei pazienti ha dovuto sospendere precocemente la terapia per effetti collaterali o riattivazione del virus durante terapia e si sono registrati complessivamente 6 decessi (51-53).

Raccomandazioni

- 1 In considerazione della complessità di gestione in questo ambito, l'utilizzo della triplice terapia per il trattamento dell'epatite C dopo trapianto è indicata in quei pazienti che presentino una recidiva con dimostrazione istologica di fibrosi almeno moderata (\geq F2) (B1). In presenza di una recidiva fibrosante-colestatica, per quanto non vi siano dati a disposizione, la particolare severità del quadro rende indicato un tentativo terapeutico con triplice terapia (C1).**



- 2 L'interazione farmacologica con la terapia immunosoppressiva richiede un monitoraggio seriato della concentrazione ematica dei farmaci immunosoppressori con frequente adeguamento della loro posologia (A1). Considerato il più basso tasso di interazione con i farmaci antivirali della Ciclosporina, può essere utile una conversione a questo immunosoppressore nei pazienti trattati con Tacrolimus (B2).**
- 3 Frequenza e severità delle reazioni avverse correlate alla triplice terapia sono significativamente maggiori nei pazienti trapiantati rispetto a quanto riscontrato nei pazienti immunocompetenti e richiedono, pertanto, uno stretto monitoraggio al fine di garantire una gestione delle complicanze tempestiva ed efficace (B1).**
- 4 Per le ragioni suddette, la triplice terapia con Boceprevir e Telaprevir dovrebbe essere prescritta solo all'interno di Centri trapianto da parte di epatologi con comprovata esperienza di terapia antivirale nei pazienti trapiantati (B1).**
- 5 E' fortemente auspicabile l'istituzione di un Registro nazionale, possibilmente correlato alla prescrivibilità della triplice terapia all'interno della legge 648, per la raccolta e l'analisi dei dati relativi alla sicurezza ed efficacia dell'uso dei nuovi farmaci antivirali nei pazienti trapiantati.**

7.3 Pazienti con crioglobulinemia

Una recente esperienza condotta con triplice terapia con BOC su 24 pazienti con epatite C genotipo 1 (non responder a duplice terapia e fibrosi avanzata o cirrosi) e crioglobulinemia mista ha prodotto risultati promettenti. L'introduzione in terapia di BOC dopo la fase di lead-in, ha favorito la rapida negativizzazione del criocrito in 8 casi e una più rapida riduzione dello stesso nei rimanenti; 19/24 pazienti hanno ottenuto la negativizzazione del criocrito dopo 4-8 settimane di triplice terapia e tutti i pazienti hanno avuto una remissione della porpora e delle artralgie nel periodo di trattamento. La percentuale di SVR, tuttavia, in questa categoria di pazienti è stata inferiore rispetto al gruppo di controllo (pazienti con epatite C, ma senza crioglobulinemia) (56) .



Raccomandazioni

- 1. Al momento, il trattamento con triplice terapia dei pazienti con sindrome crioglobulinemica dovrebbe essere effettuato solo in Centri con comprovata esperienza nella gestione di questa manifestazione extra-epatica (B1).**
- 2. Analogamente a quanto indicato per la duplice terapia con Peg-IFN + RBV, il trattamento con inibitori delle proteasi è sconsigliato in pazienti con sindrome crioglobulinemica severa (B1).**

8. Interazioni farmacologiche

BOC e TVR sono metabolizzati attraverso i citocromi P450 3A4 e 3A5 (CYP3A4/5). Inoltre, questi due Inibitori delle proteasi esercitano una forte azione inibitrice sulla stessa famiglia del citocromo P450 che costituisce più del 30% del citocromo P450 totale epatico. Ne conseguono rischi di interazione con altri farmaci metabolizzati secondo le stesse vie con la possibilità di incremento/decremento delle concentrazioni plasmatiche (57).

Prima dell'inizio di un trattamento con inibitori delle proteasi è necessaria raccogliere un'attenta anamnesi farmacologica, con riferimento anche all'assunzione di erbe medicinali, tisane e prodotti da banco, anticoncezionali orali. Al fine di verificare possibili interazioni, si consiglia di fare riferimento a banche dati, regolarmente aggiornate in materia (<http://www.hep-druginteractions.org/>)

Raccomandazioni

Un'anamnesi accurata dei farmaci assunti dal paziente è necessaria al fine di evitare interazioni farmacologiche relative all'attività dei CYP3As. E' molto utile consultare il servizio online sulle interazioni www.hep-druginteractions.org prima di una qualsiasi prescrizione terapeutica durante trattamento con Boceprevir e Telaprevir ed esplorare la possibilità di un trattamento alternativo con medicinali non metabolizzati dai CYP3As.(A1)

9. Appendici

Appendice 1 - Valutazione e stima dell'entità della fibrosi

La determinazione dello stadio di fibrosi deve **preferenzialmente** basarsi sull'esame istologico. Ai fini di poter garantire un'adeguata stadiazione della fibrosi è necessario che il frustolo biptico abbia una lunghezza complessiva > 15 mm e contenga almeno 11 spazi portal. Per garantire omogeneità di valutazione è necessario che la lettura sia affidata ad un patologo esperto e che vengano utilizzati gli score METAVIR o Ishak (Tabella)

Sulla base dell'ampia letteratura disponibile sull'argomento, le linee guida dell'Associazione Europea per lo Studio del Fegato (EASL) supportano, in assenza di esame istologico, l'uso di tecniche alternative non invasive. Tra queste, si consiglia, per diffusione della tecnica ed esperienza clinica ormai consolidata in molti Centri epatologici italiani, l'utilizzo dell'elastometria epatica mediante Fibroscan (58). Si rileva, come ad oggi, non esista una uniformità di consenso in riferimento al cut-off numerico per la determinazione della fibrosi non severa, ovvero > F2 secondo METAVIR o Ishak. Ciò è da attribuire a molteplici ragioni: variabilità intrinseca alla metodica, influenza dell'attività necro-infiammatoria e di concause di danno epatico sulla misurazione dell'elastanza epatica, variabilità delle popolazioni arruolate negli studi pubblicati in letteratura. Nel 2010 AISF ha promosso e coordinato la costituzione di un gruppo di lavoro costituito da esperti italiani (denominato ELASTICA). Gli esperti hanno, in un documento di consenso, delineato dei criteri atti a garantire dei requisiti tecnici per l'esecuzione e la refertazione dell'esame e definito come i livelli di Fibroscan ≥ 8.7 kPa siano fortemente suggestivi di fibrosi clinicamente significativa (consenso di esperti).

Tabella riassuntiva relativa alla stadiazione istologica della fibrosi

	METAVIR	Ishak
Non o minima fibrosi	F0-F1	0-2
Fibrosi portale	F2	3
Fibrosi a ponte	F3	3-4
Cirrosi	F4	>5

Tabella riassuntiva relativa ai cut-offs di Fibroscan indicati per l'identificazione di Fibrosi >F2

Autori	Eziologia	Numero Pazienti	Cut-off	Sensib (%)	Specif (%)	*neg LR	*pos LR	AUROC
Ziol <i>Hepatol '05(59)</i>	HCV	136	8.8	56	91	0.48	6.63	0.79
Castèra <i>Gastroent '05(60)</i>	HCV	136	7.1	67	89	0.37	6.09	0.83
Colletta <i>Hepatol '05(61)</i>	HCV	44	8.7	100	100			
Coco <i>J Viral Hep '07(62)</i>	HCV/HBV	228	8.3	85	91			
**Shaheen AA <i>Am J Gastroent '07(63)</i>	HCV	546	8.0	64	87	0.43	4.9	0.82

*Test ottimale se neg LR < 0.1 e pos LR > 10 ; **Studi di metanalisi

Appendice 2 - Tipo e gravità delle lesioni dermatologiche durante terapia con Telaprevir

Severità del rash	Descrizione	Trattamento
Grado 1	Eruzione cutanea lieve , localizzata o con distribuzione < 30% della superficie corporea Prurito generalmente presente	Corticosteroidi in crema o lozione per uso topico Antistaminici per os Non è necessario sospendere la terapia Ravvicinato follow up clinico
Grado 2	Eruzione cutanea diffusa che coinvolge ≤ 50% della superficie corporea con o senza esfoliazione cutanea o coinvolgimento delle mucose senza ulcerazioni Prurito generalmente presente	Consulto dermatologico Corticosteroidi in crema o lozione per uso topico Antistaminici per os Se il rash peggiora o non migliora entro 7 gg, sospendere Telaprevir
Grado 3	Eruzione cutanea severa e generalizzata che coinvolge ≥50% della superficie corporea; Bolle o vescicole con ulcerazioni delle mucose, scollamento dell'epidermide, porpora palpabile Sindrome DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms): rash maculo-papulare reattivo da farmaco con eosinofilia, piastrinopenia e sintomi sistemici (febbre, linfadenopatie, edema facciale) Eritema multiforme (EM) : papule tipiche o atipiche ad aspetto concentrico, distribuite prevalentemente alle estremità con o senza coinvolgimento delle mucose Sindrome AGEP (acute generalized exantematous pustolosis): pustole diffuse; eruzioni cutanee accompagnate da pustole o sintomi sistemici insorti in concomitanza del rash	Sospensione immediata e permanente di Telaprevir Se entro 7 gg dalla sospensione di telaprevir non si osserva miglioramento, sospensione anche di ribavirina Sospensione immediata di tutti i farmaci in caso di sospetto di DRESS, EM o AGEP ed ospedalizzazione.
Grado 4	Sindrome di Stevens-Johnson Necrosi epidermica tossica (TEN) : eruzione eritemato-bollosa, con distacco dermoepidermico, erosioni delle mucose con bruciore e dolore e sintomi sistemici, quali febbre e grave compromissione dello stato generale	Sospensione immediata di tutti i farmaci ed ospedalizzazione. Trattamento con steroidi per via sistemica.

10. Bibliografia

1. Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, Bronowicki JP, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009;360:1839-1850.
2. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, Davis MN, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2010;376:705-716.
3. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-1217.
4. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-2416.
5. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, Heathcote EJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010;362:1292-1303.
6. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-1206.
7. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, Fried MW, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;365:1014-1024.
8. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-2428.
9. Parere dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) sull'uso della triplice-terapia (Peg-IFN + Ribavirina + Inibitore delle proteasi di prima generazione) per il trattamento dei pazienti con epatite cronica da HCV genotipo 1. In; 2012.
10. Craxi Aea. 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.
11. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:1433-1444.
12. Raccomandazioni AISF per la gestione integrata del Paziente con HCC. In; 2012.
13. Jacobson IM, Davis GL, El-Serag H, Negro F, Trepo C. Prevalence and challenges of liver diseases in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:924-933; quiz e117.
14. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegna L, Mazzella G, Ascione A, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007;45:579-587.
15. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.
16. Jacobson IM, Catlett I, Marcellin P. Telaprevir substantially improved SVR rates across all IL28B genotypes in the ADVANCE trial. *Journal of Hepatology* 2011;54:S543.



17. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361:580-593.
18. Pol S, Aerssens J, Zeuzem S. Similar SVR rates in IL28B CC, CT or TT prior relapser, partial or null-responder patients treated with telaprevir/peg- IFN/ribavirin: retrospective analysis of the REALIZE study. *Journal of Hepatology* 2011;54:S6.
19. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, Urban T, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010;139:120-129 e118.
20. Fried MW, Hadziyannis SJ, Shiffman ML, Messinger D, Zeuzem S. Rapid virological response is the most important predictor of sustained virological response across genotypes in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:69-75.
21. Bruno S, Vierling JM, Esteban R, Nyberg LM, Tanno H, Goodman Z, Poordad F, et al. Efficacy and safety of boceprevir plus peginterferon-ribavirin in patients with HCV G1 infection and advanced fibrosis/cirrhosis. *J Hepatol* 2013;58:479-487.
22. Cheng WS, Roberts SK, McCaughan G, Sievert W, Weltman M, Crawford D, Rawlinson W, et al. Low virological response and high relapse rates in hepatitis C genotype 1 patients with advanced fibrosis despite adequate therapeutic dosing. *J Hepatol* 2010;53:616-623.
23. Bruno S, Shiffman ML, Roberts SK, Gane EJ, Messinger D, Hadziyannis SJ, Marcellin P. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in hepatitis C patients with advanced fibrosis and cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:388-397.
24. Bronowicki JP, Davis M, Flamm S. Sustained virological response (SVR) in prior peginterferon/ribavirin (PR) treatment failure after retreatment with boceprevir + PR: the PROVIDE study interim results. *Journal of Hepatology* 2012;56:S611.
25. Foster GR, Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz EJ, Diago M, Roberts S, et al. Sustained virologic response rates with telaprevir by response after 4 weeks of lead-in therapy in patients with prior treatment failure. *J Hepatol* 2013;58:488-494.
26. Poordad F, Bronowicki JP, Gordon SC, Zeuzem S, Jacobson IM, Sulkowski MS, Poynard T, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis C virus infection to boceprevir. *Gastroenterology* 2012;143:608-618 e601-605.
27. Agency EM. Victrelis [Boceprevir]. In.
28. Agency EM. Incivo [Telaprevir] In.
29. Buti M, Agarwal K, Horsmans YJ. OPTIMIZE trial: Non-inferiority of twice-daily telaprevir versus administration every 8 hours in treatment-naïve, genotype 1 HCV infected patients. 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2012). Boston, November 9-13, 2012.;Abstract LB-8.
30. Marcellin P, Fornis X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, Drenth JP, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:459-468 e451; quiz e414.
31. Bacon BR, Bruno S, Schiff ER. Predictors of Sustained Virologic Response (SVR) among Poor Interferon (IFN) Responders When Boceprevir (BOC) is Added to Peginterferon Alfa-2b/Ribavirin (PR). *Hepatology* 2011;54:33A.
32. Kieffer TL, Sarrazin C, Miller JS, Welker MW, Forestier N, Reesink HW, Kwong AD, et al. Telaprevir and pegylated interferon-alpha-2a inhibit wild-type and resistant genotype 1 hepatitis C virus replication in patients. *Hepatology* 2007;46:631-639.
33. Pawlotsky JM. Treatment failure and resistance with direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus. *Hepatology* 2011;53:1742-1751.



34. Zeuzem S, Poordad F, Gordon SC. Boceprevir resistance-associated variants (RAVS) are observed more frequently in HCV (GT1)-infected patients with poor response to peginterferon alfa-2b/ribavirin. *Journal of Hepatology* 2011;54:S8.
35. Sarrazin C, Zeuzem S. Resistance to direct antiviral agents in patients with hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010;138:447-462.
36. Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, Bronowicki JP, Rajender Reddy K, Harrison SA, Afdhal NH, et al. Anemia during treatment with peginterferon Alfa-2b/ribavirin and boceprevir: Analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatology* 2013;57:974-984.
37. Poordad F, Lawitz E, Reddy KR. A randomized trial comparing ribavirin dose reduction versus erythropoietin for anemia management in previously untreated patients with chronic Hepatitis C receiving boceprevir plus peginterferon/riba. *Journal of Hepatology* 2012;56:S559.
38. Sulkowski M, Roberts S, Afdhal N. Ribavirin dose reduction in treatment naïve and previously treated patients who received telaprevir-combination treatment : non impact on SVR in phase 3 studies. *Journal of Hepatology* 2012;56 :S459-60.
39. Cacoub P, Bourliere M, Lubbe J, Dupin N, Buggisch P, Dusheiko G, Hezode C, et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2012;56:455-463.
40. Hezode C, Dorival C, Zoulim F. Safety and efficacy of telaprevir and boceprevir in combination with peginterferon alfa/ribavirin in 497 cirrhotic non responders: week 16 analysis of the French early access program (ANRS CO20-CUPIC) in real-life setting. *Hepatology* 2012;56:S51.
41. Hezode C, et al. CUPIC study. *J Hepatol* 2013, in press.
42. Maasoumy B, Port K, Markova AA, Serrano BC, Rogalska-Taranta M, Sollik L, Mix C, 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:e55285.
43. Colombo M, Fernandez I, Abdurakhmanov D. Treatment of Hepatitis C Genotype 1 Patients with Severe Fibrosis or Compensated Cirrhosis: The International Telaprevir Early Access Program. AASLD Meeting, November 2012.
44. Salmon-Ceron D, Rosenthal E, Lewden C, Bouteloup V, May T, Burty C, Bonnet F, et al. Emerging role of hepatocellular carcinoma among liver-related causes of deaths in HIV-infected patients: The French national Mortalite 2005 study. *J Hepatol* 2009;50:736-745.
45. Macias J, Berenguer J, Japon MA, Giron JA, Rivero A, Lopez-Cortes LF, Moreno A, et al. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. *Hepatology* 2009;50:1056-1063.
46. Rodriguez-Torres M, Slim J, Bhatti L, Sterling R, Sulkowski M, Hassanein T, Serrao R, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for HIV-HCV genotype 1 coinfecting patients: a randomized international trial. *HIV Clin Trials* 2012;13:142-152.
47. Sulkowski M, Pol S, Cooper C. Boceprevir + Pegylated Interferon + Ribavirin for the Treatment of HCV/HIV-coinfecting Patients: End of Treatment (Week 48) Interim Results. . 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2012). Seattle, WA. March 5-8, 2012. ;Abstract 47.
48. Sulkowski MS, Sherman KE, Soriano V. Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin in HCV/HIV Co-infected Patients: SVR24 Final Study Results. . *Hepatology* 2012;56:54A.
49. Berenguer M, Prieto M, Rayon JM, Mora J, Pastor M, Ortiz V, Carrasco D, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000;32:852-858.



50. Roche B, Sebah M, Canfora ML, Antonini T, Roque-Afonso AM, Delvart V, Saliba F, et al. Hepatitis C virus therapy in liver transplant recipients: response predictors, effect on fibrosis progression, and importance of the initial stage of fibrosis. *Liver Transpl* 2008;14:1766-1777.
51. Burton JR, O'Leary JG, Verna EC, Lai JC. A Multicenter Study of Protease Inhibitor-Triple Therapy in HCV-Infected Liver Transplant Recipients: Report From The CRUSH-C Group. *Hepatology* 2012;56:297A.
52. Coilly A, Roche B, Domortier J, Botta-Fridlund D. Efficacy and safety of protease inhibitors for hepatitis C recurrence after liver transplantation: a first multicentric experience. *Hepatology* 2012;56:194A.
53. Pungpapong S, Murphy JL, Henry TM, Ryland K. Preliminary Experience using Telaprevir with Peginterferon and Ribavirin for Treatment of HCV Genotype 1 after Liver Transplantation. *Hepatology* 2012;56:195A.
54. Hulskotte E, Gupta S, Xuan F, van Zutven M, O'Mara E, Feng HP, Wagner J, et al. Pharmacokinetic interaction between the hepatitis C virus protease inhibitor boceprevir and cyclosporine and tacrolimus in healthy volunteers. *Hepatology* 2012;56:1622-1630.
55. Garg V, van Heeswijk R, Lee JE, Alves K, Nadkarni P, Luo X. Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. *Hepatology* 2011;54:20-27.
56. Triboli E, Fabbrizzi A, Monti M, Arena U. Boceprevir triple therapy in patients with mixed cryoglobulinemia. *Digestive and Liver Disease* 2013;45:OC-28.
57. Burger D, Back D, Buggisch P, Buti M, Craxi A, Foster G, Klinker H, et al. Clinical management of drug-drug interactions in HCV therapy: Challenges and solutions. *J Hepatol* 2012.
58. Bonino F, Arena U, Brunetto MR, Coco B, Fraquelli M, Oliveri F, Pinzani M, et al. Liver stiffness, a non-invasive marker of liver disease: a core study group report. *Antivir Ther* 2010;15 Suppl 3:69-78.
59. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, de Ledinghen V, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:48-54.
60. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343-350.
61. Colletta C, Smirne C, Fabris C, Toniutto P, Rapetti R, Minisini R, Pirisi M. Value of two noninvasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferases. *Hepatology* 2005;42:838-845.
62. Coco B, Oliveri F, Maina AM, Ciccorossi P, Sacco R, Colombatto P, Bonino F, et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat* 2007;14:360-369.
63. Shaheen AA, Wan AF, Myers RP. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2589-2600.



Allegato 3

Estensori del documento

Comitato Coordinatore AISF:

Prof. Paolo CARACENI (*Segretario AISF*)

U.O. Semeiotica Medica

Dipartimento di Medicina Clinica- Alma Mater Studiorum Università di Bologna
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Policlinico Sant'Orsola - Malpighi

paolo.caraceni@unibo.it

Dott.ssa Alessia CIANCIO

Dipartimento di Scienze Mediche

SCDU Gastroenterologia ed Epatologia

AOU San Giovanni Battista di Torino – Molinette

aciancio@cittadellasalute.to.it

Dott.ssa Barbara COCO

U.O. Epatologia

Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

barbara.coco@gmail.com

Dott. Marco MARZIONI

Clinica di Gastroenterologia

Università Politecnica delle Marche

Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti

m.marzioni@univpm.it

Dott.ssa Maria RENDINA

Referente ambulatorio trapianto epatico

Unità Operativa Gastroenterologia Universitaria

Policlinico Bari

mariaarendina@virgilio.it

Dott. Luca VALENTI

Dipartimento di Fisiopatologia e Trapianti

Università degli Studi di Milano

UO Medicina Interna 1B

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Policlinico Milano

luca.valenti@unimi.it



Indicazioni dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) sull'uso della triplice terapia (Interferone-pegilato alfa + Ribavirina + inibitore delle proteasi di prima generazione) per il trattamento dei pazienti con epatite cronica da HCV genotipo 1

Commissione Consultiva sui nuovi farmaci antivirali per l'epatite C:

Prof. Raffaele BRUNO (*Coordinatore*)

Ambulatorio di Epatologia
U.O. Malattie Infettive e Tropicali
Università degli Studi di Pavia
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo
r.bruno@smatteo.pv.it

Dott. Alessio AGHEMO

Dipartimento di Medicina e Specialità Mediche
UO Gastroenterologia 1
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico
Università degli Studi di Milano
alessio.aghemo@unimi.it

Dott. Davide BITETTO

Gastroenterologia
Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII
Bergamo
davide_bitetto@yahoo.it

Dott. Salvatore PETTA

UO Gastroenterologia e Epatologia
Università di Palermo
petsa@inwind.it

Revisori del Documento:

Prof. Alfredo ALBERTI

Dipartimento di Istologia, Microbiologia e Biotecnologie Mediche
Università di Padova Unità Clinica: Medicina Generale
Unità di Ricerca: Epatologia Molecolare Istituto Veneto di Medicina Molecolare Padova
alfredo.alberti@unipd.it

Prof. Pietro ANDREONE

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Università di Bologna
UO di Semeiotica Medica
Dipartimento di Medicina Interna e Gastroenterologia Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Policlinico Sant'Orsola-Malpighi
pietro.andreone@unibo.it

Prof. Ferruccio BONINO

Unità Operativa Complessa Medicina Generale II Universitaria
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana
bonino@med-club.com

Dott.ssa Maurizia R. BRUNETTO

U.O. Epatologia
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana
brunetto@med-club.com



Indicazioni dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) 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

Dott. Savino BRUNO

U.O.C di Medicina Interna ed Epatologia, e di U.O.C. di Gastroenterologia
A.O. Fatebenefratelli e Oftalmico Convenzionata con S.S. Università Milano Bicocca
savino.bruno@fbf.milano.it

Prof. Massimo COLOMBO

Dipartimento di Medicina e Specialità Mediche
UO Gastroenterologia 1
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico
Università degli Studi di Milano
massimo.colombo@unimi.it

Prof. Antonio CRAXÌ

UO Gastroenterologia e Epatologia
Università di Palermo
antonio.craxi@unipa.it

Prof. Giovanni Battista GAETA

Cattedra di Malattie Infettive
Dipartimento Medico Chirurgico di Internistica Clinica e Sperimentale "Magrassi-Lanzara"
S.U.N. – Seconda Università degli Studi di Napoli
giovannib.gaeta@unina2.it

Dott.ssa Alessandra MANGIA

Unità Operativa Dipartimentale di Epatologia
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" San Giovanni Rotondo
a.mangia@tin.it

Prof. Massimo PUOTI

S.C. Malattie Infettive
AO Ospedale Niguarda Cà Granda Milano
massimo.puoti@ospedaleniguarda.it

Prof. Mario RIZZETTO

S.C. Gastro-Epatologia D.U.
Università di Torino
Azienda Ospedaliero Universitaria San Giovanni Battista di Torino
mrizzetto@cittadellasalute.to.it

Prof.ssa Mariagrazia RUMI

Unità Operativa di Epatologia
Ospedale Classificato San Giuseppe di Milano
Università degli Studi di Milano
mariagrazia.rumi@unimi.it



Allegato 4

April 19, 2013

Conflict of Interest Statement

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

Autore/Revisore	Aziende Farmaceutiche/ Diagnostiche	Relazione
Paolo Caraceni	NA	NA
Alessia Ciancio	Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, MSD Italia	Speaker bureau
Barbara Coco	NA	NA
Marco Marzioni	NA	NA
Maria Rendina	Grifols Italia, Kedrion, Gilead Sciences, Bristol-Myers Squibb	Speaker bureau
Luca Valenti	NA	NA
Raffaele Bruno	Abbott/AbbVie, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, MSD Italia	Advisory boards and speaker bureau
Alessio Aghemo	Roche, Gilead Sciences Roche Janssen-Cilag, MSD Italia	Research grants Advisory boards Speaker bureau
Davide Bitetto	NA	NA
Salvatore Petta	Roche, MSD Italia	Speaker bureau
Alfredo Alberti	Bristol-Myers Squibb, Novartis, MSD Italia, Roche, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Tibotec, Abbott	Research grants, advisory boards, speaker bureau, unrestricted sponsorships
Pietro Andreone	Roche, MSD Italia, Janssen-Cilag, Bristol-Myers Squibb	Research grants and advisory boards
Ferruccio Bonino	Gilead Sciences, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, MSD Italia, Novartis, Roche	Advisory boards, consulting fees, speakers bureau and support for meeting organization
Maurizia R. Brunetto	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, MSD Italia, Novartis, Roche	Speaker bureau
Savino Bruno	MSD Italia Roche, Bristol-Myers Squibb, Novartis	Advisory boards and speaker bureau Speaker bureau



Indicazioni dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) 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

Autore/Revisore	Aziende Farmaceutiche/ Diagnostiche	Relazione
Massimo Colombo	MSD Italia, Roche, Novartis, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Tibotec, Vertex, Janssen-Cilag, Achillion, Lundbeck, Abbott, Boehringer Ingelheim	Research grants, advisory boards, speaker bureau
Antonio Craxì	Bayer, Bristol-Myers Squibb, Novartis	Research grants, advisory boards, consulting fees, speaker bureau
Giovanni Battista Gaeta	Janssen-Cilag, Roche, MSD Italia, Gilead Sciences, AbbVie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb	Research grants, advisory boards, speaker bureau
Alessandra Mangia	MSD Italia, Gilead Sciences, Novartis, Janssen-Cilag	Research grants, advisory boards, speaker bureau
Massimo Puoti	AbbVie, MSD Italia, Janssen-Cilag, Gilead Sciences, Bristol-Myers Squibb, ViiV, Vertex, Novartis, Roche, Boehringer Ingelheim	Research grants, advisory boards, speaker bureau
Mario Rizzetto	Boehringer Ingelheim, Janssen-Cilag, MSD Italia, Bristol-Myers Squibb	Advisory boards
Mariagrazia Rumi	Roche, Janssen-Cilag Roche, Janssen-Cilag, Bristol-Myers Squibb, MSD Italia	Advisory boards Speaker bureau