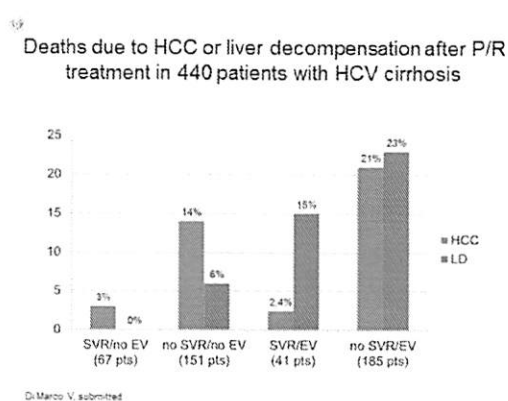
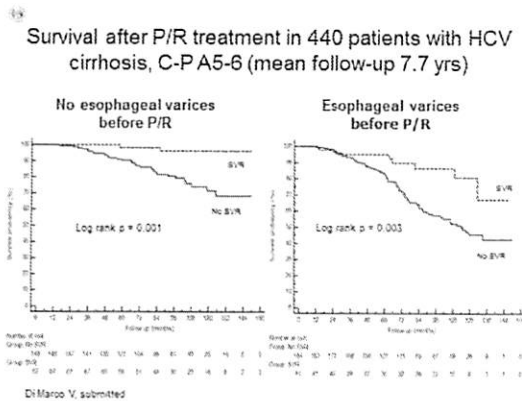


**Valutazione del *disease outcome* dopo *clearance* virale (risposta virale sostenuta, SVR) in pazienti con cirrosi da HCV marginalmente compensati o scompensati trattati con antivirali diretti (DAAs) senza IFN**

***Introduzione***

La cirrosi compensata HCV-correlata rappresenta, ancora oggi, la causa principale di morte e di necessità di trapianto di fegato nel mondo occidentale. In questi pazienti è stato efficacemente dimostrato che la acquisizione della clearance virale certificata dalla risposta virologica sostenuta (SVR) ottenuta con una terapia basata su Interferone (IFN) e ribavirina si associa a riduzione della progressione della fibrosi epatica, riduzione del tasso di scompenso epatico, riduzione del tasso di epatocarcinoma (HCC), riduzione della mortalità liver-correlata, aumento assoluto della sopravvivenza.

Recentemente, Van der Meer et al. hanno riportato una sopravvivenza a 10 anni del 91% dopo SVR in 192 pazienti cirrotici con infezione HCV corrispondente ad un hazard rate=0.00943. I dati di revisione del follow-up a lungo termine dei pazienti cirrotici eradicati con P/R (Di Marco V. et al, submitted) mostrano che la clearance virale ottenuta nelle fasi più avanzate della malattia compensata non annulla il rischio di scompenso epatico né quello di epatocarcinoma.



Sfortunatamente, la terapie basate su IFN sono poco efficaci e si associano a importanti effetti collaterali e controindicazioni che rendono i pazienti non elegibili od intolleranti a queste molecole, anche quando esse vengono associate ad agenti antivirali diretti (DAA) di prima generazione

Pertanto, la somministrazione di IFN è stata limitata ai pazienti con malattia lieve o moderata e non prescritta in un elevato numero di soggetti, in particolare essa è stata procrastinata nei pazienti con prognosi sfavorevole a breve termine quali quelli con stadio di malattia più severa, affetti da cirrosi marginalmente compensata, scompensata e ai pazienti con malattia pre-terminale (end-stage-liver-disease, ESLD) in lista di attesa per trapianto di fegato (OLT).

I nuovi trattamenti IFN-free, con DAA di seconda generazione, recentemente finanziati con 1,0 miliardi di euro per i prossimi due anni da parte del Ministero della Salute e rimborsabili da parte del SSN garantiscono elevatissimi tassi di SVR e minimi effetti collaterali e pertanto consentiranno di somministrare queste terapie nella quasi totalità dei pazienti con le caratteristiche succitate (stima prevista nei prossimi due anni, 20000 pazienti).

Tuttavia, in considerazione 1) della l'età della popolazione Italiana affetta da questa patologia (significativamente più alta rispetto alla media europea per ragioni epidemiologiche), 2) della presenza di diffuse comorbidità (sindrome metabolica, diabete mellito, patologie

cardiovascolari, nefro vascolari, coinfezione HIV e HBV, sindrome crioglobulinemica e linfomi NH) che si associano ad alti tassi di mortalità extraepatica e rappresentano, pertanto, un rischio competitivo nella valutazione della sopravvivenza, e 3) della estrema severità dello stadio di malattia al momento in cui i pazienti verranno sottoposti a questi trattamenti innovativi (timing che potrebbe risultare come troppo tardivo rispetto alla progressione della patologia), non è ancora stato determinato se:

a) i risultati ottenuti con le terapie basate con IFN verranno confermati riducendo in modo significativo gli eventi attesi in questa popolazione di pazienti con fibrosi avanzata o cirrosi

b) i nuovi trattamenti IFN-free con DAA siano costo-efficaci.

### ***Scopi del lavoro***

#### **Principale**

Determinare in uno studio osservazionale prospettico a lungo termine (fino a 72 mesi di follow-up) la incidenza dei principali outcomes: tasso di SVR, comparsa di HCC, esito al termine del follow-up (progressione della malattia, valutata con Child e MELD score, incidenza di scompenso epatico, (ascite, sanguinamento digestivo, encefalopatia epatica), incidenza di diabete di linfomi NH, tasso di sopravvivenza, di mortalità epatica, ed extra epatica/OLT), , in una larga coorte di pazienti consecutivi affetti da fibrosi epatica avanzata o cirrosi epatica compensata, marginalmente compensata, scompensata HCV-correlata, trattati con IFN free, all-oral, DAA.

Secondari

Identificazione dei predittori di outcome.

Analisi farmaco economica di costo-efficacia

### **Studio ancillare HCC 1**

In relazione alla comparsa di HCC dopo SVR saranno inoltre valutati:

La incidenza di scompenso epatico (ascite, sanguinamento digestivo, encefalopatia epatica, tasso di recidiva di HCC, tasso di sopravvivenza, di mortalità epatica, extra epatica e OLT.

Verranno inoltre identificati i predittori di outcome con la inclusione dei trattamenti di prima linea (interstiziali/radiologici/chirurgici)

### **Studio ancillare HCC 2**

Saranno arruolati tutti i pazienti con HCC e risposta chirurgica completa al trattamento, documentata da TAC e/o RMN senza e con mdc in accordo a criteri EASL, che che iniziano trattamento con DAA. I pazienti saranno seguiti per fino a 72 mesi durante i quali saranno registrati: incidenza di scompenso epatico (ascite, sanguinamento digestivo, encefalopatia epatica), tasso di recidiva di HCC, trattamenti di seconda linea per HCC recidivo, tasso di sopravvivenza, di mortalità epatica, extra epatica e OLT.

### **Disegno dello studio:**

Saranno inclusi tutti i pazienti che iniziano il trattamento con DAA. I pazienti saranno seguiti fino a 72 mesi dall'inizio del trattamento, durante i quali saranno registrati gli end-points

primari:, tasso di SVR, comparsa di HCC, esito al termine del follow-up (progressione della malattia, valutata con Child e MELD score, incidenza di scompenso epatico, (ascite, sanguinamento digestivo, encefalopatia epatica), incidenza di diabete di linfomi NH, tasso di sopravvivenza, di mortalità epatica, ed extra epatica/OLT/),

Saranno inoltre arruolati tutti i pazienti con HCC insorti dopo SVR e risposta radiologica completa al trattamento in accordo a criteri EASL, al fine di valutare la incidenza di scompenso epatico (ascite, sanguinamento digestivo, encefalopatia epatica, tasso di recidiva di HCC, tasso di sopravvivenza, di mortalità epatica, extra epatica e OLT

### ***Materiali e Metodi***

Creazione di un web-site "ad hoc" con data-base dedicato.

Arruolamento consecutivo per gli anni 2015-2016 di tutti i pazienti con le caratteristiche menzionate.

Tasso di SVR (Intention-To-Treat) valutato a 12 settimane dal termine del ciclo di terapia antivirale.

Monitoraggio mensile o quando ritenuto clinicamente opportuno nei pazienti con cirrosi scompensata ed in lista OLT.

Sorveglianza ecografica semestrale per la diagnosi precoce di HCC in tutti i pazienti fino al termine dello studio.

Grado di fibrosi: definito in accordo ai criteri richiesti da AIFA.

Fibrosi avanzata: Istologica F3 (metavir), clinica: fibroscan  $\geq 10$  e  $< 13$

Cirrosi: Istologica F4 (metavir), clinica: fibroscan  $\geq 13$

SVR: HCV RNA non rilevabile a 12 settimane dalla sospensione del trattamento con DAA .

Diagnosi HCC: in accordo ai criteri EASL.

Risposta radiologica completa a trattamento di HCC: in accordo a criteri EASL, valutata a TC/RMN addome, in assenza di infiltrazione vascolare macroscopica e metastasi extraepatiche.

### ***Analisi statistica***

Questo studio osservazionale di coorte (tutti pazienti consecutivi trattati con agenti antivirali di seconda generazione in più centri italiani) consiste nella raccolta di dati demografici, anamnestici ed esami obiettivi al momento dell'arruolamento; di dati relativi al trattamento e al suo esito e di dati di follow-up e di sopravvivenza. Considerato il carattere epidemiologico-osservazionale di questo studio non è previsto un proprio calcolo statistico della numerosità del campione. E' tuttavia previsto l'arruolamento di almeno 1000 soggetti, che consentirà di determinare differenze di sopravvivenza tra gruppi con un'elevata potenza statistica.

Il tempo di osservazione dello studio è stato calcolato in considerazione della incidenza annuale degli eventi (eventi attesi/100 anni persona) in questa popolazione di pazienti in modo da garantire un campione statistico adeguato agli scopi del lavoro.

Sulla base di una sopravvivenza stimata, a 10 anni, di 91% dopo SVR nei pazienti cirrotici con infezione HCV corrispondente ad un hazard rate=0.00943, un campione di 1000 soggetti consentirà, 5 anni dopo trattamento, l'identificazione di gruppi di pazienti a rischio di morte

almeno doppio ( $HR>2$ ) confronto a un gruppo a rischio medio di morte con una potenza statistica del 80% (basato su un test Log-rank a 2-code con un livello di significatività del 5%) (12).

La analisi statistica prevede la valutazione della sopravvivenza mediante l'utilizzo delle curve di Kaplan-Mayer, mentre i predittori di outcome verranno identificati con analisi multivariata di regressione utilizzando il modello di Cox.

### **Fonti Finanziamento attribuiti ad AISF, FIRE come garanti dello studio:**

Richiesta in corso

#### **Proponenti**

Prof. Savino Bruno, Dipartimento di Medicina Interna, Humanitas Medicine University. .

Prof. Antonio Craxi Cattedra di Gastroenterologia della Università di Palermo..

Dott. Angelo. Sangiovanni, IRCCS Fondazione Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, U.O. Gastroenterologia ed Epatologia, Milano

#### **Centri Coordinatori**

Divisione di Medicina Interna, Università di Bologna, Ospedale S.Orsola Malpighi, Prof. Fabio Piscaglia.

Ospedale Cà Granda Niguarda, Milano, U.O. Malattie Infettive, Prof. Massimo Puoti, ed U.O. Epatologia e Gastroenterologia, Dott. Luca Belli.

Ospedale Riuniti, Bergamo, U.O. Gastroenterologia, Dott. Stefano Fagioli,

U.O. Gastroenterologia e Epatologia, IRCCS Fondazione Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Dott. Angelo Sangiovanni e Prof. Massimo Colombo.

Cattedra di Gastroenterologia della Università di Modena e Reggio Emilia, Prof.ssa Erica Villa.

Dipartimento di Medicina Interna, Humanitas Medicine University, Prof. Savino Bruno.

Cattedra di Gastroenterologia della Università di Palermo, Dott Giuseppe Cabibbo e Prof. Antonio Craxi.

### **Analisi statistica**

Unità di Epidemiologia Clinica, Istituto Europeo di Oncologia, Ing. Patrick Maisonneuve.



## ***Bibliografia***

- Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004; 24 Suppl 2: 3-8.
- Bruno S, 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.
- EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. *J Hepatol*. 2012;56:908-943.
- Ferenci P, et al., ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014; 370:1983-1992.
- Hezode C, et al., Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology*. 2014; 147:132-142.
- Lakatos, Edward. 1988. 'Sample Sizes Based on the Log-Rank Statistic in Complex Clinical Trials', *Biometrics*, Volume 44, March, pages 229-241.
- Liang TJ and Ghany MG. Therapy of hepatitis C--back to the future. *N Engl J Med* 2014; 370:2043-2047.
- Morgan TR, et al. HALT-C Trial Group. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010; 52: 833-844.

- Sulkowsky M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014; 370:211-221.
- Van Der Meer A, et al., Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012;308:2584-93.
- Van der Meer AJ, et al. Life expectancy in patients with chronic HCV infection and cirrhosis compared with a general population. *JAMA*. 2014;312:1927-1928.

Vierling J, et al. Safety and efficacy of boceprevir/peginterferon/ribavirin for HCV G1 compensated cirrhotics: meta-analysis of 5 trials. *J Hepatol*. 2014;61:200-9.

Zeuzem S, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3., *N Engl J Med* 2014; 370:1993-2001.

-