

La terapia moderna dell'epatite C

Dr.med. Lorenzo Magenta
Vice Direttore Epatocentro Ticino

LAC-Lugano 13.06.2018

Outline

- Introduzione
- Indicazione e scopo terapia
- I nuovi DAA
- Linee guida svizzere
- Problematiche aperte
- Ultimo DAA in arrivo
- Conclusioni

Outline

- Introduzione
- Indicazione e scopo terapia
- I nuovi DAA
- Linee guida svizzere
- Problematiche aperte
- Ultimo DAA in arrivo
- Conclusioni

La sfida dell'epatite C

- 60-180 milioni di individui con epatite C cronica nel mondo (350.000 - 500.000 morti/anno)
- Le epatiti virali sono ora la settima causa di morte nel mondo (hanno superato AIDS, tubercolosi e malaria)
- E' la più comune causa di epatite cronica, cirrosi epatica, carcinoma epatocellulare (HCC) e trapianto epatico nei paesi occidentali

Müllhaupt B et al. Plos One 2015; 10:e0125214, Webster DP et al. Lancet 2015;385: 1124-1135, Bruggmann P et al. SÄZ 2016;97: 498-500, Fretz R et al, Swiss Med Wkly. 2013;143:w13793, Analyse de situation des Hepatitis B et C en Suisse, OFSP, 23.03.2017



La sfida dell'epatite C

- All'incirca lo 0.7% della popolazione svizzera (58.000 persone) ha gli anticorpi anti HCV positivi (l'80%, cioè più di 46000 persone, ha un'epatite C cronica)
- **Il 30% delle persone HCV+, equivalente a circa 14.000 persone, non sa di essere infetta (e infettiva)**
- Fino al 2017 solo 20.500 persone erano state trattate con farmaci anti-HCV in Svizzera (e non tutte erano guarite, visto che molte risalgono all'era dell'IFN...)
- Se il trend non cambia, il picco delle complicanze legate all'HCV (cirrosi ed HCC) è atteso nel 2030, poi inizierà lentamente a diminuire...

Müllhaupt B et al. Plos One 2015; 10:e0125214, Webster DP et al. Lancet 2015;385: 1124-1135, Bruggmann P et al. SÄZ 2016;97: 498-500, Fretz R et al, Swiss Med Wkly. 2013;143:w13793,

Analyse de situation des Hepatitis B et C en Suisse, OFSP, 23.03.2017



Outline

- Introduzione
- Indicazione e scopo terapia
- I nuovi DAA
- Linee guida svizzere
- Problematiche aperte
- Ultimo DAA in arrivo
- Conclusioni

Scopo della terapia

- Eradicare e guarire definitivamente l'infezione da HCV allo scopo di:
 - Prevenire le complicazioni della malattia epatica HCV-correlata (progressione della fibrosi, manifestazioni extra epatiche severe, cirrosi, HCC, morte o trapianto)
 - Migliorare la qualità della vita e rimuovere lo stigma
 - Prevenire la trasmissione dell'infezione
- La conferma della guarigione (> 99% dei pazienti) è data dalla viremia indettabile 12 (o 24) settimane dopo il termine della terapia (SVR o Sustained Virologic Response)



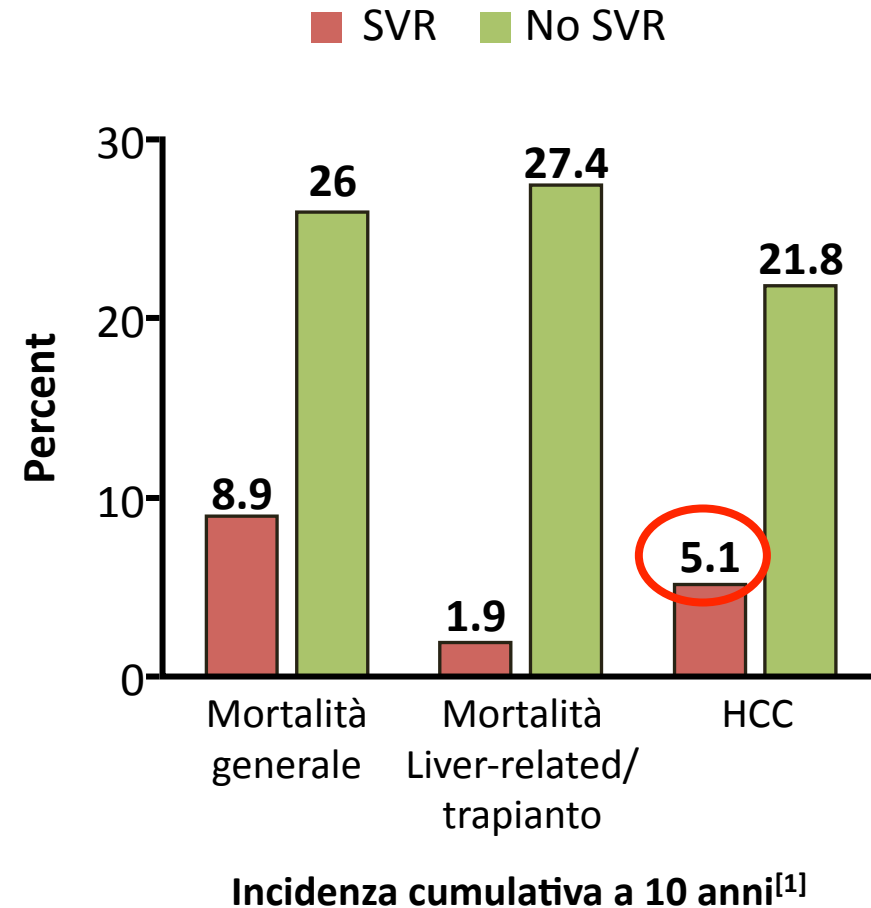
L'eradicazione dell'epatite C riduce mortalità e rischio HCC

■ Fibrosi avanzata

- Studio multicentrico^[1]
 - 5 ospedali (Europa, Canada)
- 530 pts con HCV
 - IFN regimens 1990-2003
 - Fibrosi avanzata o cirrosi
 - Follow-up mediano: 8.4 yrs

■ Malattia allo stadio iniziale

- Manifestazioni extraepatiche^[2]
- Qualità della vita health-related^[3]



1. van der Meer AJ, et al. JAMA. 2012;308:2584-2593. 2. van der Meer AJ. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;9:559-566. 3. Younossi Z, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12:1349-1359.

Quali pazienti è oggi possibile trattare?

- Dall'uscita in commercio del sofosbuvir nel 2014 i nuovi farmaci sono stati riservati da una apposita limitatio a una determinata fascia di pazienti (quelli con malattia più avanzata)
- Da ottobre 2017 è invece possibile trattare tutti i pazienti con epatite C indipendentemente da grado di fibrosi (allargamento della limitatio grazie a lunga trattativa sui costi)
- La prescrizione dei nuovi farmaci è permessa esclusivamente a gastroenterologi, epatologi, infettivologi, medici esperti in tossicodipendenze (apposita lista)



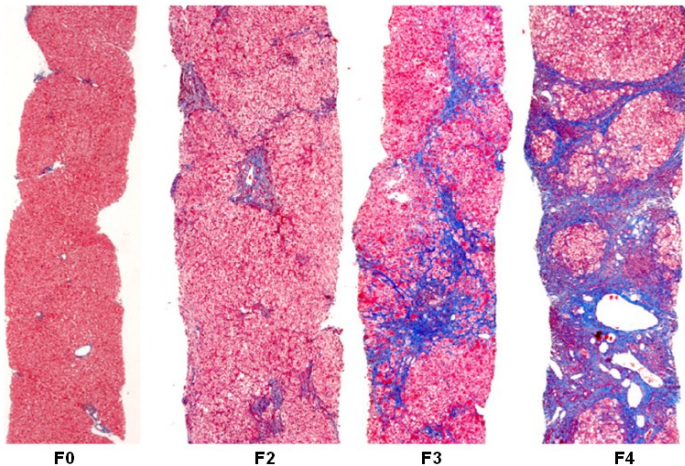
Quali accertamenti prima della terapia?

- Nei pazienti con anticorpi anti HCV+ va testato l'HCV-RNA (distinzione tra malattia cronica attiva e stato dopo epatite C) e il genotipo dell'HCV (anche se gli ultimi DAA in commercio sono pangenotipici)
- Importante è la ricerca e il trattamento di altre cause di epatopatia (virali, metaboliche, autoimmuni, oltre alla malattia da fegato grasso e all'epatopatia alcolica)
- Vaccinare per ep A e B (se sierologie negative)
- Ancora fondamentale è la determinazione del grado di fibrosi che permette l'identificazione dei pazienti cirrotici (terapie e controlli post trattamento peculiari nei cirrotici)



Come determinare il grado di fibrosi?

La scelta è tra la **biopsia** (permette di diagnosticare anche altre comorbidity epatiche ma è invasiva e costosa) e l'elastometria (Fibroscan[®]), veloce, indolore, facilmente ripetibile nel tempo anche se difficile nei pazienti obesi e influenzata da digiuno e transaminite



Courtesy Pierre Bedossa

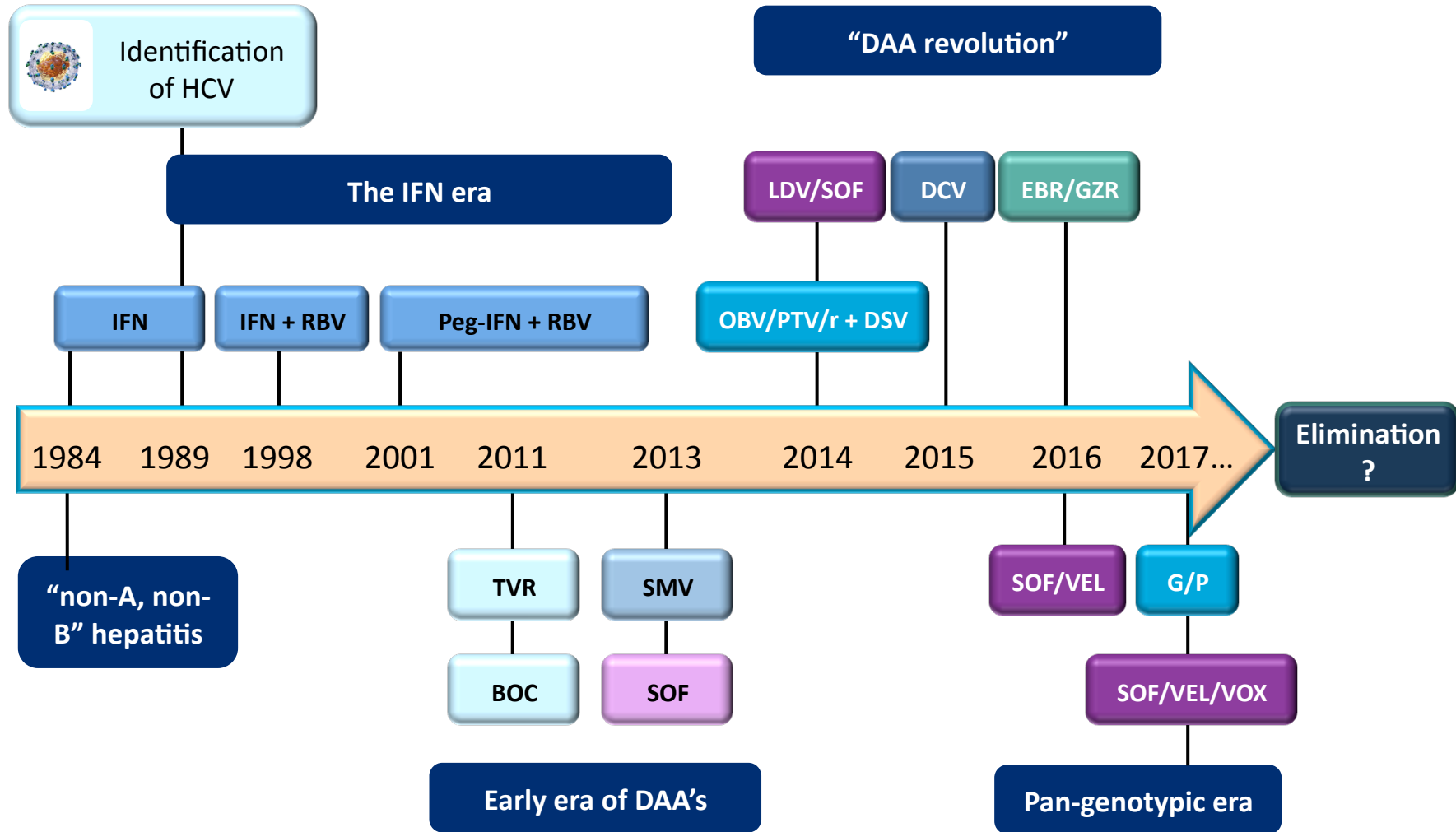


EASL recommendations on treatment of hepatitis C, J.Hepatology 2018

Outline

- Introduzione
- Indicazione e scopo terapia
- I nuovi DAA
- Linee guida svizzere
- Problematiche aperte
- Ultimo DAA in arrivo
- Conclusioni

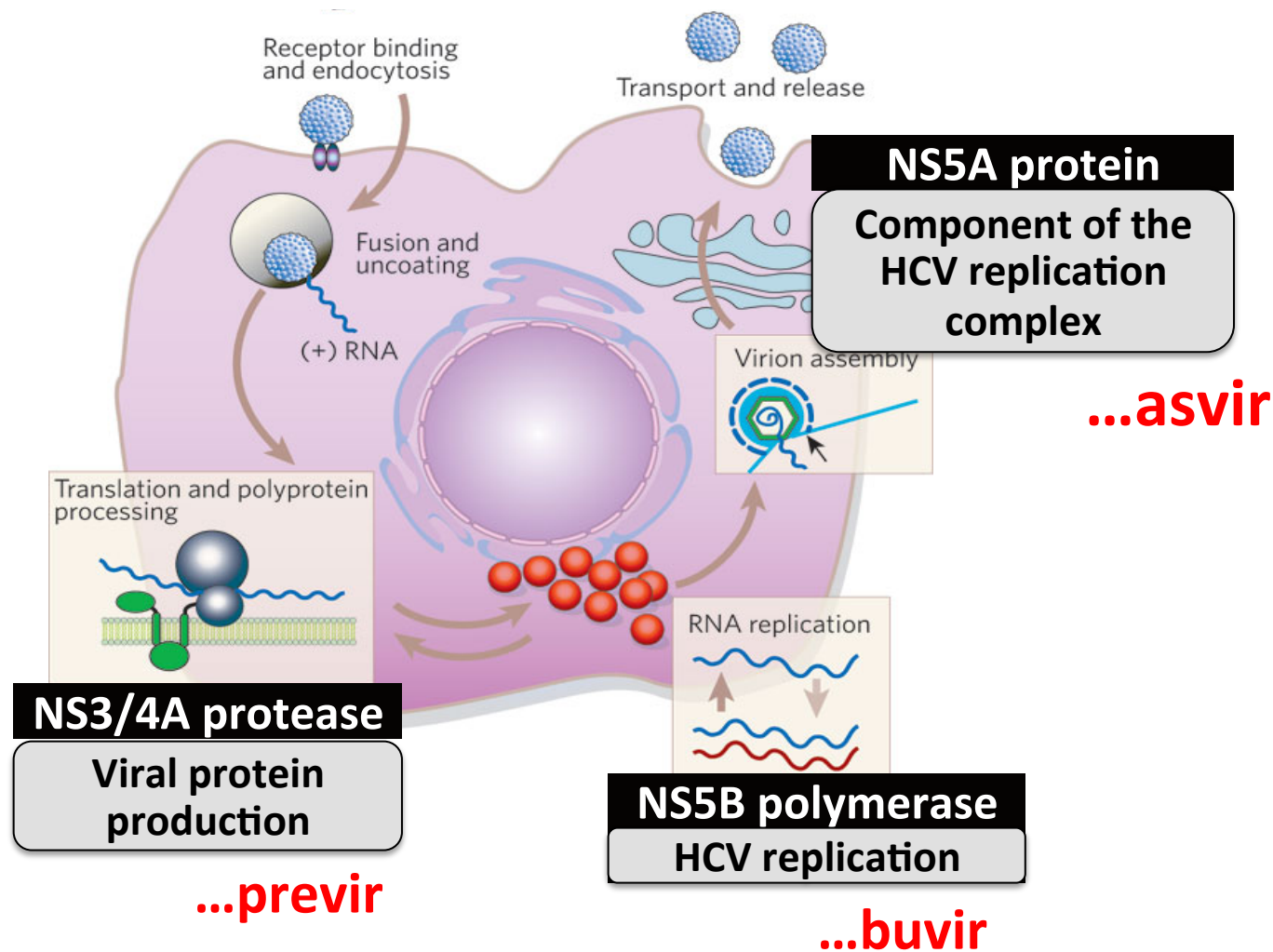
HCV Timeline



Dal 2015 non si prescrive più interferone...



Ciclo vitale dell'HCV e targets dei direct-acting antivirals (DAA)



DAA attualmente disponibili

Inibitori della proteasi	Inibitori NS5A	Inibitori della polimerasi
<p>Prima generazione:</p> <ul style="list-style-type: none">-Telaprevir-Boceprevir <p>Seconda generazione:</p> <ul style="list-style-type: none">Simeprevir (Jansenn)Paritaprevir/ritonavir (Abbvie)Grazoprevir (Merck)Glecaprevir (Abbvie)Voxilaprevir (Gilead)	<ul style="list-style-type: none">Daclatasvir (BMS)Ledipasvir (Gilead)Ombitasvir (Abbvie)Elbasvir (Merck)Velpatasvir (Gilead)Pibrentasvir (Abbvie)	<p>Inibitori nucleosidici:</p> <ul style="list-style-type: none">Sofosbuvir (Gilead) <p>Inibitori non nucleosidici:</p> <ul style="list-style-type: none">Dasabuvir (Abbvie)

Vantaggi:

- Terapie brevi (8-12 settimane) e semplici da assumere
- Pangenotipiche
- Ottimamente tollerate
- **Altamente efficaci (85-95% SVR)**

Svantaggi:

- Costi elevati (30.000 CHF/trattamento)
- Possibili **interazioni medicamentose**
 - > contatto curante/specialista
- Possibile sviluppo **resistenze durature** in caso di fallimento della terapia



Controindicazioni ai DAA

- Uso di induttori del citocromo P450 (es fenitoina o carbamazepina) controindica qualsiasi terapia con DAA per interazioni
- La presenza di una cirrosi scompensata Child B-C controindica l'uso di combinazioni comprendenti un inibitore della proteasi (es Zepatier[®], Maviret[®], Vosevi[®]) per il rischio di gravi tossicità
- Le combinazioni comprendenti sofosbuvir (Harvoni[®], Epclusa[®], Vosevi[®]) andrebbero possibilmente evitate in caso di grave insufficienza renale (GFR < 30)
- Aspettativa di vita significativamente ridotta per malattie non epatiche



Outline

- Introduzione
- Indicazione e scopo terapia
- I nuovi DAA
- Linee guida svizzere
- Problematiche aperte
- Ultimo DAA in arrivo
- Conclusioni

Swiss Guidelines (SASL 11.2017)

A. Treatment-naïve patients

Genotype	Non-cirrhotic	Cirrhotic (Child-Pugh A)
1a	VEL/SOF for 12 wks LDV/SOF for 8-12 wks ¹ GZR/EBR ± RBV for 12-16 wks ² PTV/r/OBV+DSV+RBV 12 wks	VEL/SOF for 12 wks LDV/SOF ± RBV for 12(-24) wks ³ GZR/EBR ± RBV for 12-16 wks ² PTV/r/OBV+DSV + RBV 12-24 wks ⁵
1b	VEL/SOF for 12 wks LDV/SOF for 8-12 wks ¹ GZR/EBR for 12 wks ³ PTV/r/OBV + DSV 8-12 wks ⁶	VEL/SOF for 12 wks LDV/SOF ± RBV for 12(-24) wks ⁴ GZR/EBR for 12 wks PTV/r/OBV + DSV 12 wks
2	VEL/SOF for 12 wks	VEL/SOF for 12 wks
3	VEL/SOF for 12 wks	VEL/SOF ± RBV for 12(-24) wks ⁷
4	GZR/EBR for 12 wks VEL/SOF for 12 wks PTV/r/OBV + RBV for 12 wks	GZR/EBR for 12 wks VEL/SOF for 12 wks PTV/r/OBV + RBV for 12 wks
5 and 6	VEL/SOF for 12 wks	VEL/SOF for 12 wks

Color code: green = approved and reimbursed (please consult www.spezialitaetenliste.ch for eventual updates); blue = according to the current Swiss label, but with potential modifications of treatment duration and/or the addition of RBV;

Swiss Guidelines (SASL 11.2017)

B. Treatment-experienced patients ([PEG-]IFN- α /RBV-experienced, DAA-naïve)

Geno-type	Non-cirrhotic	Cirrhotic (Child-Pugh A)
1a	VEL/SOF for 12 wks LDV/SOF \pm RBV for 12(-24) wks ⁸ GZR/EBR \pm RBV for 12-16 wks ⁹ PTV/r/OBV + DSV + RBV 12 wks	VEL/SOF for 12 wks LDV/SOF \pm RBV for 12(-24) wks ⁸ GZR/EBR \pm RBV for 12-16 wks ⁹ PTV/r/OBV+DSV+RBV 12-24 wks ¹⁰
1b	VEL/SOF for 12 wks LDV/SOF for 12 wks GZR/EBR for 12 wks PTV/r/OBV + DSV 12 wks	VEL/SOF for 12 wks LDV/SOF \pm RBV for 12(-24) wks ¹¹ GZR/EBR for 12 wks PTV/r/OBV + DSV 12 wks
2	VEL/SOF for 12 wks	VEL/SOF for 12 wks
3	VEL/SOF \pm RBV for 12(-24) wks ¹²	VEL/SOF \pm RBV for 12(-24) wks ¹²
4	GZR/EBR \pm RBV for 12-16 wks ¹³ VEL/SOF for 12 wks PTV/r/OBV + RBV for 12 wks	GZR/EBR + RBV for 16 wks ¹³ VEL/SOF for 12 wks PTV/r/OBV + RBV for 12 wks
5 and 6	VEL/SOF for 12 wks	VEL/SOF for 12 wks

I magnifici 3: sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®)

- Associazione pangenotipica di un inibitore della polimerasi NS5B e di un inibitore NS5A
- 1 cp al giorno indipendentemente da pasti (scarsi effetti collaterali come tutti i DAA)
- Durata di terapia di 12 settimane (con ribavirina se cirrosi scompensata)
- Solita elevata efficacia comune a tutti i nuovi DAA (SVR > 95% in pazienti non pretrattati)
- Dati insufficienti se GFR < 30 ma adatto anche a pazienti con cirrosi scompensata (Child B e C)



I magnifici 3: grazoprevir/elbasvir (Zepatier®)

- Associazione di un inibitore della proteasi e di un inibitore NS5A efficace solo su genotipo 1 e 4
- 1 cp al giorno indipendentemente da pasti (scarsi effetti collaterali come tutti i DAA)
- Durata di terapia variabile da 12 settimane a 16 settimane (con ribavirina nei casi difficili)
- Solita elevata efficacia comune a tutti i nuovi DAA (SVR > 95% in pazienti non pretrattati)
- Controindicato se cirrosi scompensata (Child B e C) ma adatto anche a pazienti con GFR < 30



I magnifici 3: glecaprevir/pibrentasvir (Maviret®)

- Associazione pangenotipica di un inibitore della proteasi e di un inibitore NS5A
- 3 cp insieme al giorno a stomaco pieno (scarsi effetti collaterali come tutti i DAA)
- Durata di terapia variabile da 8 settimane (pz non cirrotici escluso pretrattati gen 3) a 16 settimane
- Solita elevata efficacia comune a tutti i nuovi DAA (SVR > 95% in pazienti non pretrattati)
- Controindicato se cirrosi scompensata (Child B e C) ma adatto anche a pazienti con GFR < 30



Swiss HCV App Advisor

HCV Advisor

Virus

HCV Genotype*

1A 1B 2 3 4 5 6

Viral Load*

4000000

NS5A Polymorphism?

Patient

Extrahepatic Manifestation?

Fibrosis Staging*

F0 F1 F2 F3 F4

FibroScan® value from 1 to 75. in kPa

Child-Pugh class in case of cirrhosis

A B C

Previous Treatment*

Naive Exp. Non-Resp.

HCV Advisor

97% Eplclusa® 12 Weeks >

94% Harvoni® 12 Weeks >

98%-99% Viekirax® 12 Weeks >

Exviera®

94%-99% Zepatier® 12 Weeks >

98% (-100%) Sovaldi® 12 Weeks >

Daklinza®

92%-95% Sovaldi® 12 Weeks >

Olysio®

¹ Not based on direct comparison studies therefore not conclusive as sole determining factor when choosing treatment.

Treatment Details

Overview

Success 94%

Duration 12 Weeks

Status

Total Cost 50,244.90 CHF

Reference [N Engl J Med 2014; 370:1879-1888 \(ION-3\)](https://doi.org/10.1056/NEJM1407188)

Drugs

This treatment requires the following drugs:

Harvoni

Company: Gilead Sciences, Foster City, CA, USA

Ledipasvir (LDV)

Dosage: 90 mg

Outline

- Introduzione
- Indicazione e scopo terapia
- I nuovi DAA
- Linee guida svizzere
- **Problematiche aperte**
- Ultimo DAA in arrivo
- Conclusioni

Interazioni medicamentose con DAA

Gastrointestinal and Hepatic Metabolic/Transporter Pathways for Potential DDIs With DAAs



La lista dei farmaci controindicati è lunga, comprende spesso statine e inibitori di pompa protonica e alcune interazioni (es con amiodarone) sono potenzialmente letali

- Ledipasvir
- Ombitasvir
- Paritaprevir
- Ritonavir (P-gp)
- Sofosbuvir
- Asunaprevir
- Grazoprevir
- Elbasvir

- Grazoprevir
- Elbasvir
- Ledipasvir

Also need to consider renal mechanisms

Dick TB, et al. Hepatology 2016;63:634–643.



Interazioni medicamentose con DAA

www.hep-druginteractions.org

The screenshot displays the homepage of the website www.hep-druginteractions.org. The top navigation bar includes links for Interaction Charts, News & Archive, About Us, Pharmacology Resources, Links, Meetings, Feedback, and Home. The main content area is divided into several sections:

- LATEST ARTICLES:** Lists recent publications such as "Drug Interactions - Telaprevir and ketoconazole, rifampicin or efavirenz" and "Meeting Report - 7th Hepatitis Pharmacology Workshop, Cambridge, USA".
- DRUG INTERACTION CHARTS:** Promotes comprehensive, user-friendly charts with a "CLICK HERE" button. Text: "Access our comprehensive, user-friendly, free, drug interaction charts. Providing clinically useful, reliable, up-to-date, evidence-based information."
- HEP iChart - an interaction app for mobile devices:** Promotes a mobile application available for Apple and Android devices. Text: "Available free for Apple and Android devices (search for HEP iChart in the App Store or Google Play). This is an 'offline' app that is downloaded to your device (~350 kb). An internet connection is not required to use the app, but is needed for downloading updates. NOW OPTIMISED FOR IPADS".
- ASSOCIATED SITES:** Links to www.hiv-druginteractions.org and the University of Liverpool.
- EXTERNAL LINKS:** Includes the Viral Hepatitis Congress, German Liver Foundation, and Deutschen Leberstiftung.
- FOLLOW US ON TWITTER:** Encourages following the site on Twitter for updates.
- EMAIL UPDATES:** Provides a registration link for website updates.

The footer features logos for sponsors: Janssen, MSD, Roche, and Vertex, along with a "Terms & Conditions" link.

Centro di competenza sul farmaco e
Centro regionale di farmacovigilanza

091 811 67 50

Farmacovigilanza.EOC@eoc.ch

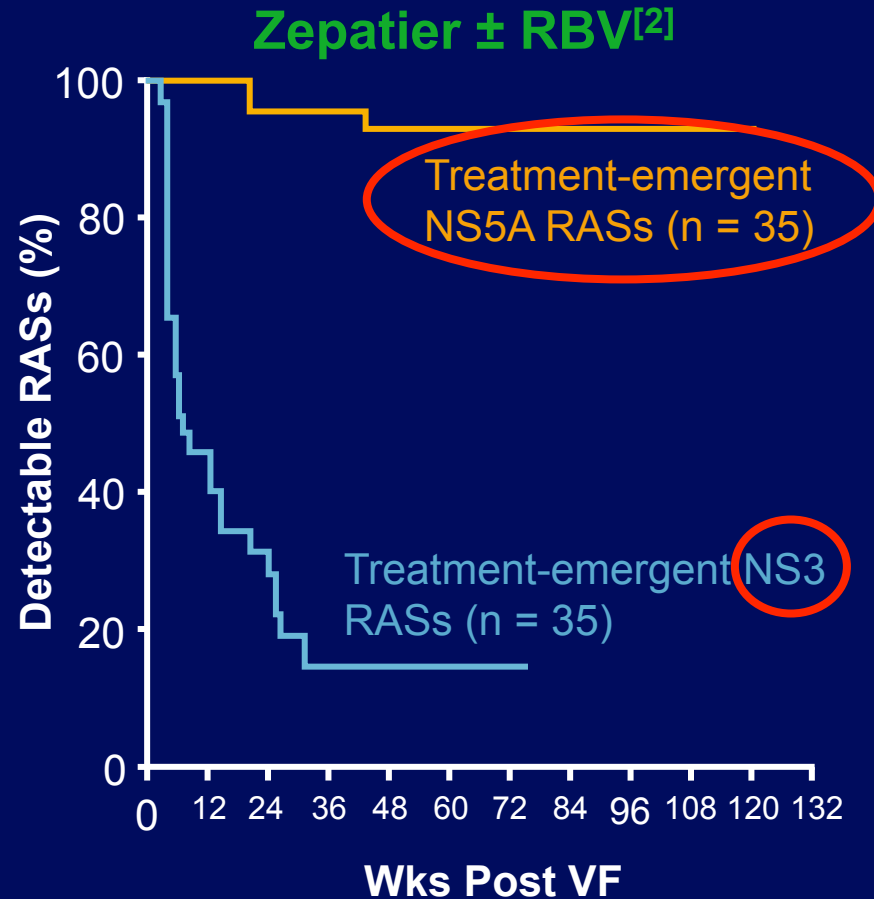
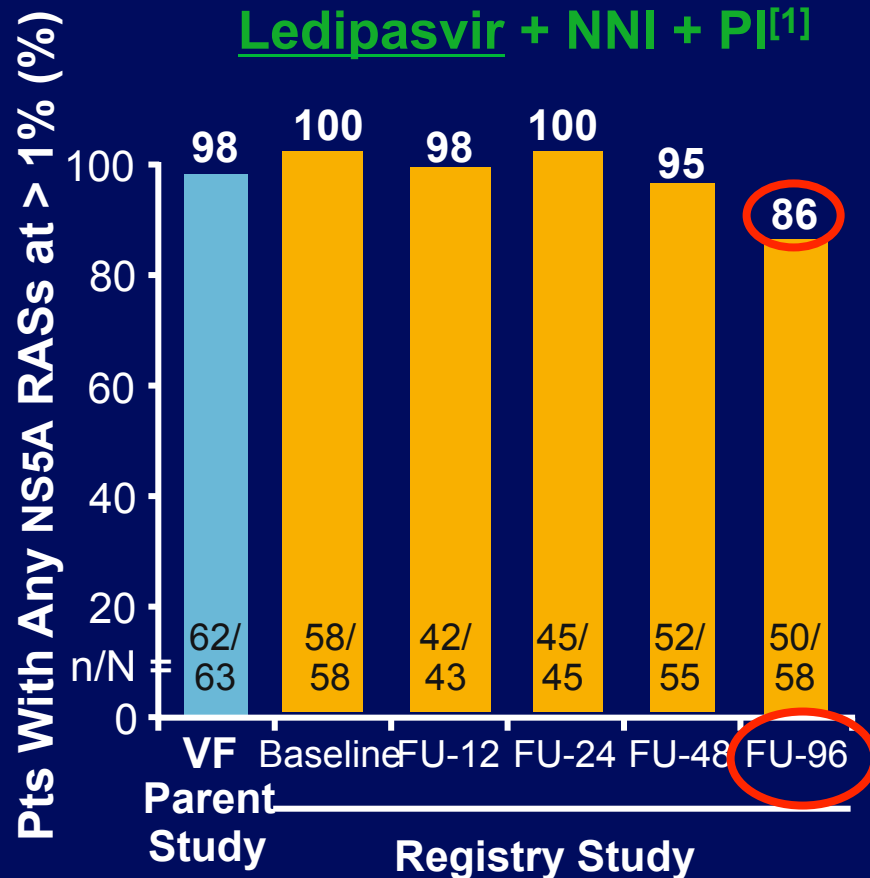


Management dei pazienti con resistenze

- Circa 5% dei pazienti fallisce con le attuali terapie (piccola percentuale ma numero assoluto rilevante)
- Durature cross-resistenze agli inibitori dell'NS5A di prima generazione (ledipasvir, daclatasvir, ombitasvir, etc) costituiscono la sfida principale.....
- Eseguire sempre test di resistenze al fallimento di una terapia con DAA
- Pochi dati sul ritrattamento -> se possibile attendere nuovi DAA in chi puo' aspettare e discutere sempre con esperti chi non puo' aspettare



Persistenza nel tempo delle resistenze NS5A dopo fallimento con DAA



1. Dvory-Sobol H, et al. EASL 2015. Abstract O059.
 2. Lahser F, et al. AASLD 2016. Abstract 61.



Estese Cross-Resistenze con gli inibitori NS5A di prima generazione

Fold Change	Genotype 1a				Genotype 1b	
	M28T	Q30R	L31M/V	Y93H/N	L31V	Y93H/N
Ledipasvir	20x	> 100x	> 100x/ > 100x	> 1000x/ > 10,000x		> 100x/--
Ombitasvir	> 1000x	> 100x	< 3x > 100x	> 10,000x/ > 10,000x	< 10x	20x/50x
Daclatasvir	> 100x	> 1000x	> 100x/ > 1000x	> 1000x/ > 10,000x	< 10x	20x/50x
Elbasvir	20x	> 100x	> 10x > 100x	> 1000x/ > 1000x	< 10x	> 100x/--
Velpatasvir	< 10x	< 3x	20x/50x	> 100x/ > 1000x	< 3x	< 3x/--
Pibrentasvir	< 3x	< 3x	< 3x	< 10x/ 10x	< 3x	< 3x/< 3x
Ruzasvir	< 10x	< 10x	< 10x	< 10x	< 10x	< 10x



Slide credit: clinicaloptions.com

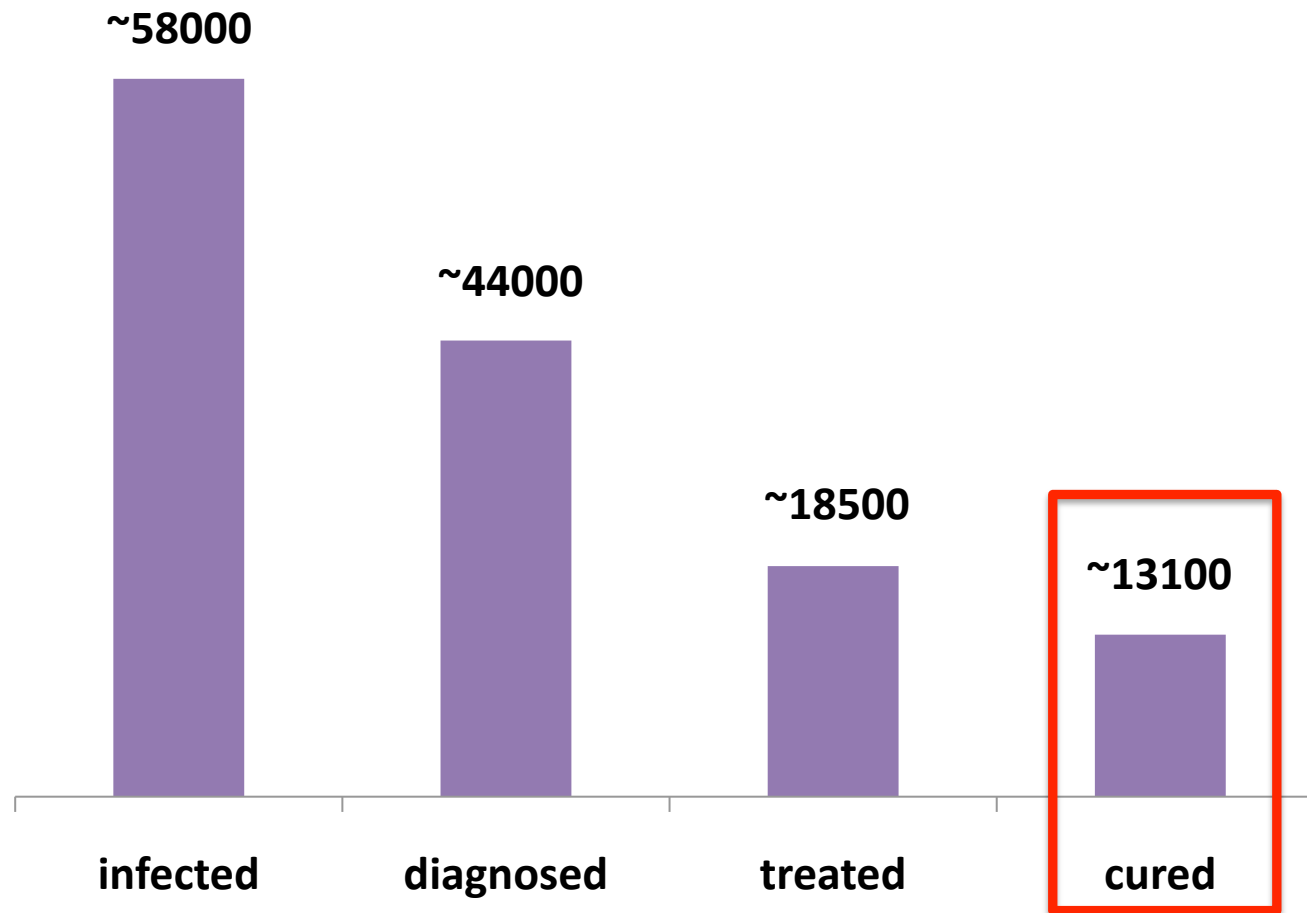
Riattivazione HBV e rischio HCC

- FDA ha riportato 24 casi di **riattivazione epB** temporalmente associati con DAA (alcune epatiti fulminanti con conseguente morte o trapianto)
-> screenare pazienti per HBV prima di iniziare il trattamento dell'epC e se positivi aumentare sorveglianza o iniziare profilassi anti epB
- **Tutti i pazienti con una fibrosi F3/F4 prima della terapia anti HCV vanno inseriti in un programma di screening dell'HCC (ecografia e alfa-feto ogni 6 mesi) per almeno 10-15 anni dopo la guarigione (ad vitam?) anche se fibroscan attesta miglioramento fibrosi dopo la guarigione**



Stiamo trattando abbastanza pazienti?

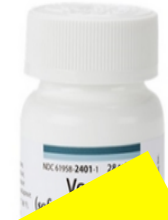
Cascade of HCV Care in Switzerland (2016)



Outline

- Introduzione
- Indicazione e scopo terapia
- I nuovi DAA
- Linee guida svizzere
- Problematiche aperte
- **Ultimo DAA in arrivo**
- Conclusioni

L'ultima novità all'orizzonte: Voxilaprevir/ Sofosbuvir/Velpatasvir (Vosevi®)



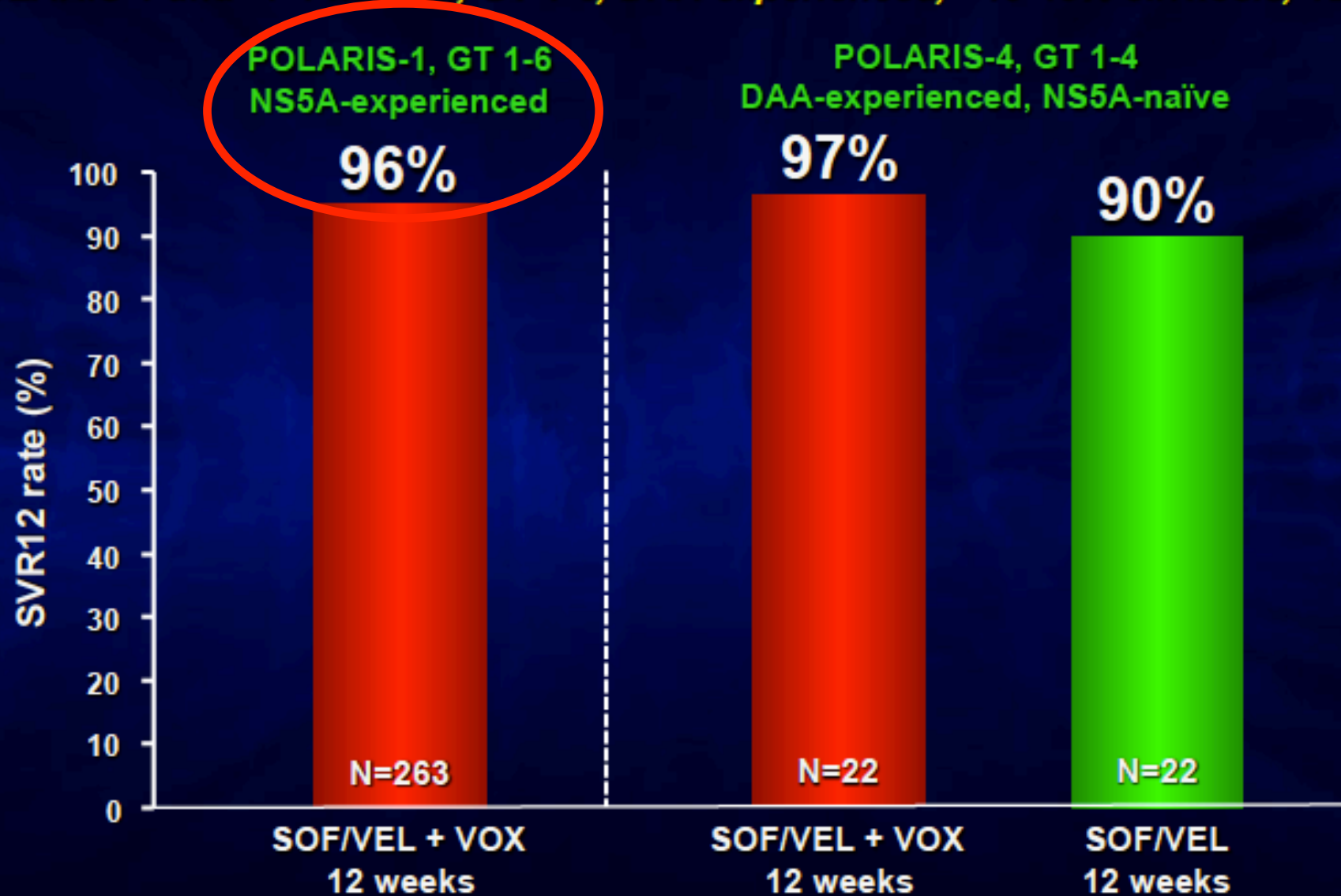
- Già approvato da Swissmedic nel 02.2018, ora in discussione per il prezzo (tempi forse lunghi)
- Associazione pangenotipica di un inibitore della proteasi, un inibitore della polimerasi e un inibitore NS5A
- Riservato in CH per i pazienti che abbiano fallito una terapia con un inibitore NS5A
- 1 compressa al giorno a stomaco pieno per 12 settimane
- È indicato se cirrosi scompensata (Child B e C) e insufficienza renale insufficiente per pazienti con GFR < 30

Dopo questa combinazione le ditte farmaceutiche non prevedono lo sviluppo di ulteriori farmaci anti-HCV...



Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir

POLARIS-1 and -4- Phase III, GT 1-6, DAA-experienced, ~40-45% cirrhosis, 12 wk



(Bourlière et al., N Engl J Med 2017;376:2134-46)

Outline

- Introduzione
- Indicazione e scopo terapia
- I nuovi DAA
- Linee guida svizzere
- Problematiche aperte
- Ultimo DAA in arrivo
- Conclusioni

Piu' luci che ombre...

- L'epatite C costituisce oggi un modello e un vanto della medicina moderna, essendo trascorsi solo 25 anni dalla scoperta del virus alla sua cura definitiva -> possibilità teorica di eradicare la malattia dalla faccia della terra.....
- L'efficacia delle nuove terapie è tale che la percentuale di trapianti effettuati per complicanze dell'epatite C si è ridotta del 30% dal 2014 ad oggi
- I pazienti con genotipo 3, cirrotici e pretrattati restano pazienti difficili anche nell'era DAA, ma la maggiorparte di loro puo' essere guarita (e gli altri potranno presto beneficiare del Vosevi®)



Piu' luci che ombre...

- Attualmente manca una chiara strategia nazionale per lo screening (e il rapido trattamento) dei numerosi pazienti non ancora diagnosticati
- In diversi Cantoni (ma non in Canton Ticino) manca l'infrastruttura medica specialistica per affrontare l'alto numero di pazienti da trattare
- Se in tempi brevi identificheremo e tratteremo tutti i casi di epatite C riusciremo ad evitare l'aumento di morbilità e mortalità HCV-correlata previsto fino al 2030 (che peserebbe sul nostro sistema sanitario piu' del costo dai DAA) e a centrare il target dell'OMS



Strategie globali e nazionali

Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016-2021



- Vision** A world where viral hepatitis transmission is halted and everyone living with viral hepatitis has access to safe, affordable and effective prevention, care and treatment services
- Goal** Eliminate viral hepatitis as a major public health threat by 2030
- 2030 Targets** Between 6 and 10 million infections are reduced to less than 1 million by 2030; 1.4 million deaths reduced to less than 500 000 by 2030

Swiss Hepatitis Strategy 2014-2030



- Vision** Elimination of viral hepatitis in Switzerland by 2030
- Aims**
 - HCV chronic infections will be reduced by 30 percent in 2020 and eliminated in 2030
 - Liver transplantations due to viral hepatitis induced end stage liver disease will be reduced by 30% in 2020 and reduced to zero by 2030
 - Liver cancer due to viral hepatitis will be reduced by 30% in 2020 and eliminated in 2030

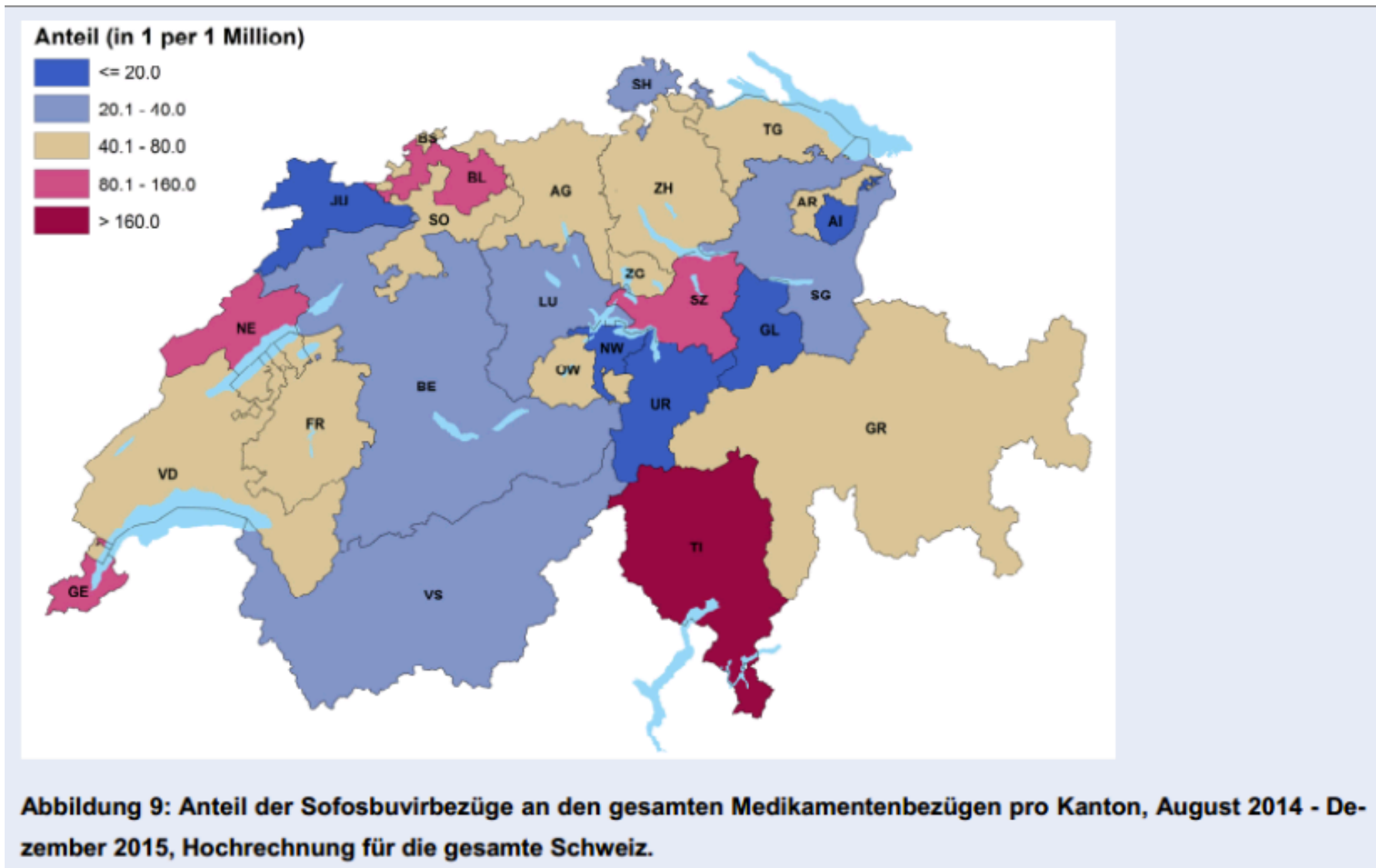
EASL ILC 2018 PRESS RELEASE: CDA FOUNDATION REPORTS THAT ONLY SIX EUROPEAN COUNTRIES CURRENTLY ON TRACK TO ELIMINATE HEPATITIS C BY 2030



<u>Country</u>	<u>Prevalence</u>	<u>no. treated</u>	<u>% treated</u>	<u>treatment restrictions?</u>	<u>on track status</u>
France	204,900	16,000	8%	No	ON TRACK
Georgia	166,000	21,600	13%	No	ON TRACK
Iceland	830	400	54%	No	ON TRACK
Ireland	29,600	844	3%	Yes	Off Track
Netherlands	16,600	2,000	12%	No	ON TRACK
Norway	20,500	1,100	5%	Yes	Off track
Spain	328,400	32,000	10%	No	ON TRACK
Switzerland	39,500	2,000	5%	No	ON TRACK



In Ticino siamo avanti....



Fonte: Helsana

Grazie dell'attenzione....

- SASL – SSI Expert Opinion Statement

www.sasl.ch



- EASL Recommendations

www.easl.eu



- AASLD Practice guidelines

www.hcvguidelines.org

