

VALUTAZIONE DI HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT DI ELBASVIR - GRAZOPREVIR (ZEPATIER)

AUTHORS' AFFILIATIONS

**Flavia Kheiraoui, Carlo Favaretti, Andrea Poscia, Marta Marino, Jovana Stojanovic,
Drieda Zace, Fabrizio Fontana, Maria Luisa di Pietro, Brunella Posteraro**

Istituto di Sanità Pubblica - Sezione Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
VIHTALI - Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation Spin-Off
dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Matteo Ruggeri, Americo Cicchetti

Istituto di Politica Economica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano
Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Francesca Romana Rolli, Romano Federica

Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

EXPERT MEETING

Francesco Saverio Mennini

Centre for Economic Evaluation and HTA (EEHTA) - CEIS Facoltà di Economia, Università di Tor Vergata

Valeria Cento, Carlo Federico Perno

Virologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Chirurgia prima di Università di Tor Vergata

Maurizio Pompili

Medicina Interna Gastroenterologia e Malattie del Fegato,
Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli

Marco Bartoli, Massimilano Conforti, Ivan Gardini

Associazione EpaC Onlus



QIIPH - 2017, VOLUME 6, NUMBER 6

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



Indice

	ELEMENTI CHIAVE	
	ELEMENTI CHIAVE PER IL PROCESSO DECISIONALE	
	<i>Flavia Kheiraoui, Carlo Favaretti</i>	1
1	CAPITOLO 1	
	EPIDEMIOLOGIA E BURDEN DELLE INFEZIONI DA HCV IN ITALIA	
	<i>Andrea Poscia</i>	5
2	CAPITOLO 2	
	ELBASVIR - GRAZOPREVIR (ZEPATIER) ASPETTI DI EFFICACIA, SICUREZZA E PLACE IN THERAPY	
	<i>Jovana Stojanovic, Flavia Kheiraoui</i>	22
3	CAPITOLO 3	
	ANALISI DELL'IMPATTO ORGANIZZATIVO	
	<i>Marta Marino</i>	53
4	CAPITOLO 4	
	VALUTAZIONE ECONOMICA E MODELLO DI BUDGET IMPACT DI ZEPATIER NELLO SCENARIO ITALIANO	
	<i>Matteo Ruggeri, Francesca Romana Rolli, Federica Romano, Americo Cicchetti</i>	63
5	CAPITOLO 5	
	ELBASVIR - GRAZOPREVIR (ZEPATIER®): VALUTAZIONE ETICA IN HTA	
	<i>Maria Luisa Di Pietro, Drieda Zace</i>	78



QIIPH - 2017, VOLUME 6, NUMBER 6

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

INDICE

Elementi chiave per il processo decisionale

Flavia Kheiraoui, Carlo Favaretti

- Il virus dell'epatite C (HCV) rappresenta un'importante sfida di sanità pubblica sia per la sua prevalenza globale, sia per le conseguenze in termini di morbosità e mortalità legate alla malattia. L'OMS identifica l'epatite C una endemia che coinvolge globalmente circa 80 milioni di persone con la malattia in forma cronica e una mortalità intorno alle 400 mila persone/anno. In Europa nel 2015 il tasso di notifica delle nuove diagnosi è stato pari a 8,6 casi per 100.000 abitanti più elevato tra i paesi dell'est e nord Europa.
- In generale si deve tenere in considerazione che gli studi di prevalenza sono soggetti a problemi di comparabilità e, più in generale, al rischio di bias di selezione, rendendo difficoltoso stimare precisamente la prevalenza.
- L'incidenza mostra in Italia un trend in diminuzione fino al 2009 con una successiva stabilizzazione a tassi compresi tra 0,2 e 0,3 per 100.000 abitanti, tuttavia l'Italia è il Paese europeo con il maggior numero di persone affette e di decessi per HCC. Secondo il report ECDC in Italia sarebbero oltre 3 milioni i soggetti con epatite allo stato cronico (prevalenza 5.2%), ma le stime variano a seconda delle fonti utilizzate e della metodologia considerata.
- Recentemente l'Associazione pazienti EpaC ha prodotto un dossier in cui si stima che al 1° Gennaio 2016 i pazienti diagnosticati ed eleggibili a un trattamento antivirale HCV siano tra i 160.000 - 180.000 e una prevalenza di pazienti con diagnosi nota e relativa esenzione 016 pari allo 0.364% (minima in Sicilia - 0.107% - e massima in Lombardia - 0.546%). Secondo i dati della piattaforma italiana per lo studio di terapie epatite virale (PITER), creata nel 2012, a livello nazionale si riporta una maggiore prevalenza del genotipo 1 (58%, così distribuito: genotipo 1=3%; genotipo 1a=11%; genotipo 1b = 44%), seguito dal genotipo 2 (15%), 3 (10%) e 4 (6%). Inoltre, tra i pazienti per cui era disponibile il fibroscan, il 41% presentava uno stadio di fibrosi F0-F1, il 15% uno stadio F2, il 12% uno stadio F3 e il 32% uno stadio F4/Cirrosi.
- Sono state individuate lo scorso anno dall' Organizzazione Mondiale della Sanità strategie mirate all'eliminazione della malattia per il 2030 e delle priorità di azione. L'obiettivo espresso è garantire una copertura sanitaria universale e una continuità dei servizi attraverso un approccio di sanità pubblica. Il documento sottolinea come tale patologia non sia stata considerata una priorità fino agli ultimi tempi, identificando cinque direzioni strategiche: informazione per un'azione focalizzata, interventi di impatto, erogazione di servizi per il perseguimento dell'equità, finanziamento sostenibile, identificare i principali data gap per orientare e accelerare l'innovazione.
- In particolar modo sono state evidenziate le misure di prevenzione per la trasmissione delle epatiti, l'equo accesso ai percorsi di diagnosi e cura, nonché la continuità del percorso stesso; la netta riduzione quindi dell'incidenza di tali patologie e della mortalità ad esse legata, fino all'obiettivo ideale di eliminazione delle epatiti virali come minaccia di salute pubblica entro il 2030.

- Recentemente sono stati introdotti farmaci con elevati profili di efficacia e sicurezza ad azione antivirale diretta in grado di eliminare il virus dell'epatite C, che costituiscono una svolta epocale nella terapia dell'HCV. Questi regimi sono capaci di aumentare i tassi di risposta virologica sostenuta (SVR) (superiori al 95%) e di ridurre significativamente la durata del trattamento. Negli studi clinici i DAAs hanno dimostrato di essere in grado di eradicare il virus HCV in oltre il 95% degli individui, impedendo nei pazienti meno gravi (F0-F2) lo svilupparsi di cirrosi e carcinoma epatocellulare.
 - Al fine di favorire l'accesso alle nuove terapie, garantendo la sostenibilità del SSN, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha inizialmente individuato una strategia di accesso modulata sulla base dell'urgenza clinica al trattamento, identificando 7 categorie di pazienti. Recentemente, tali criteri sono stati ridefiniti e ampliati stabilendo inoltre l'inserimento nei Registri anche dei pazienti che debbano essere ritrattati con un'associazione di almeno 2 DAAs, in seguito al fallimento di regimi dal trattamento senza interferone. I nuovi criteri di trattamento con i nuovi DAAs individuano 11 categorie di pazienti, consentendo l'estensione del trattamento a tutti i soggetti con HCV:
 - Pazienti con cirrosi in classe di Child A o B e/o con HCC con risposta completa a terapie resettive chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapianto epatico nei quali la malattia epatica sia determinante per la prognosi;
 - Epatite ricorrente HCV-RNA positiva del fegato trapiantato in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione;
 - Epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV-correlate (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B, insufficienza renale);
 - Epatite cronica con fibrosi METAVIR F3 (o corrispondente Ishak)
 - In lista per trapianto di fegato con cirrosi MELD <25 e/o con HCC
 - all'interno dei criteri di Milano con la possibilità di una attesa in lista di almeno 2 mesi;
 - Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione
 - Epatite cronica con fibrosi METAVIR F2 (o corrispondente Ishak) e/o comorbilità a rischio di progressione del danno epatico [coinfezione HBV, coinfezione HIV, malattie croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento farmacologico, obesità (body mass index ≥ 30 kg/m²), emoglobinopatie e coagulopatie congenite].
 - Epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-F1 (o corrispondente Ishak) e/o comorbilità a rischio di progressione del danno epatico [coinfezione HBV, coinfezione HIV, malattie croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento farmacologico, obesità (body mass index ≥ 30 kg/m²), emoglobinopatie e coagulopatie congenite].
 - Operatori sanitari infetti.
 - Epatite cronica o cirrosi epatica in paziente con insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico.
 - Epatite cronica nel paziente in lista d'attesa per trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo.
- Sono stati inoltre istituiti dei Registri di monitoraggio che forniscono dati riguardo il trend cumulativo dei trattamenti avviati, i trattamenti avviati per criterio e la frequenza dei trattamenti per Regione per criterio.
- Da un punto di vista organizzativo appare necessario un approccio integrato basato su un piano strutturato di screening/diagnosi precoce e di trattamento del paziente con stadi di fibrosi meno avanzati, ai fini del raggiungimento del target auspicato di eliminazione del virus nonché dell'equità di accesso alle cure. L'indirizzo delle politiche sanitarie internazionali è infatti focalizzato sulla prevenzione e protezione della popolazione sana, come indica l'OMS stesso. Appare evidente quale sia

l'importanza della diagnosi precoce dell'infezione, vista l'introduzione dei nuovi DAAs ed i risultati di efficacia degli stessi, nonché l'approccio al paziente condiviso tra MMG e Specialista, che consenta di individuare tempestivamente i casi asintomatici, con l'obiettivo di anticipare quanto più possibile il trattamento.

- La combinazione di elbasvir (50 mg) e grazoprevir (100 mg) indicata per il trattamento dell'epatite C cronica nei pazienti adulti con genotipo 1 e 4, rappresenta uno dei regimi a dosaggio fisso in grado di garantire tra i più elevati tassi di SVR dopo 12 settimane di trattamento. Elbasvir/Grazoprevir si somministra per via orale una volta al giorno. Ogni compressa contiene 50 mg di Elbasvir + 100 mg di Grazoprevir. Elbasvir è un inibitore di NS5A e impedisce sia la replicazione di HCV-RNA sia l'assemblaggio del virione. Grazoprevir è un inibitore della proteasi di HCV NS3/4A e impedisce la scissione della poliproteina necessaria per la replicazione. Viene somministrato con o senza Ribavirina per 12 o 16 settimane, a seconda del genotipo di HCV, del valore di HCV RNA al baseline e della presenza o meno di polimorfismi di resistenza. La combinazione è, al momento, approvata per una somministrazione di 12 settimane in: 1. pazienti adulti, anche sottoposti a precedente terapia basata su interferone con o senza cirrosi e infetti da HCV di genotipo 1 (1a e 1b) o 4; 2. pazienti adulti con compresenza di compromissione renale lieve, moderata o severa (inclusi i pazienti sottoposti a emodialisi o dialisi peritoneale) e malattia renale allo stadio terminale (end stage renal disease, ESRD); 3. pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A).
- E' stata realizzata una analisi di costo-efficacia confrontando le combinazioni elbasvir/grazoprevir o sofosbuvir+interferone pegilato + ribavirina e una analisi di impatto sul budget secondo la prospettiva del SSN e con un orizzonte temporale di

3 anni, analizzando due scenari: il primo con l'introduzione di Zepatier, mentre il secondo con i principali comparatori. Ipotizzando una strategia di trattamento di tutti i soggetti, a prescindere dal livello di fibrosi, somministrando elbasvir e grazoprevir il costo sarebbe di € 21.104.253,74 con un guadagno di 19.287,90 QALY. Somministrando invece sofosbuvir + interferone pegilato/ribavirina il costo sarebbe pari a € 31.904.410,11 con 18.855,96 QALY. Come risultato, i costi incrementali ammonterebbero a - € 10.800.156,37, mentre i QALY incrementali a 431,94 con un ICER dominante. Il Net Monetary Benefit (NMB) della combinazione elbasvir e grazoprevir rispetto a sofosbuvir + interferone pegilato/ribavirina sarebbe dunque di € 23.758.264,99. L'analisi condotta evidenzia come l'impiego di Zepatier, oltre ad essere dominante, risulta anche sostenibile per il Sistema. Difatti gli elevati costi associati all'HCV potrebbero essere ridotti mediante un'efficace strategia di eliminazione dell'HCV in Italia attraverso il trattamento dei soggetti meno gravi (F0-F2), in accordo al recente ampliamento dei criteri di trattamento resi pubblici dall'AIFA.

- I dati riportati nel Report mettono in evidenza che il profilo di efficacia, sicurezza e tollerabilità di elbasvir+grazoprevir depongono a favore della sua offerta ad ogni paziente con infezione cronica da HCV, che risponda ai criteri di inclusione utilizzati nei trial già effettuati.
- Poiché si tratta di un farmaco altamente innovativo, in grado di intervenire anche sulle fasi più precoci della patologia, se non addirittura in fase asintomatica e precedente alle alterazioni istologiche del fegato, andrebbe somministrato anche a questi pazienti per i quali va potenziata la diagnosi e il monitoraggio dopo l'avvenuta infezione da HCV.
- Dai dati raccolti nel Report, l'introduzione dell'associazione elbasvir/grazoprevir nell'attuale panorama terapeutico, potrebbe rappresentare oggi un valido



strumento di sanità pubblica a supporto della politica di eradicazione del virus dell'HCV, configurandosi

una soluzione terapeutica valida sia sotto il profilo dell'efficacia che sotto il profilo farmaco-economico.



Epidemiologia e burden delle infezioni da HCV in Italia

Andrea Poscia

INTRODUZIONE

Il virus dell'epatite C (HCV) rappresenta un'importante sfida di sanità pubblica sia per la sua prevalenza globale, sia per le conseguenze in termini di morbosità e mortalità che caratterizzano i soggetti affetti da epatite C. Per facilitare scelte basate sull'evidenza ed una efficiente allocazione delle risorse, è essenziale avere consapevolezza del burden dell'infezione da HCV a livello globale e, soprattutto, nazionale.

Per la stesura del capitolo, è stata condotta una ricerca estensiva di letteratura attraverso Medline con la seguente stringa: [(hepatitis c OR HCV) AND (epidemiology OR incidence OR prevalence)], impostando "Review" e "Systematic review" e limitando la ricerca ai titoli/abstract pubblicati nel corso degli ultimi 5 anni. Sono stati considerati anche ulteriori studi identificati attraverso la sezione "related articles" o la bibliografia dei lavori selezionati. È stata inoltre condotta una ricerca di letteratura grigia e sui siti istituzionali (in particolare Epicentro, ECDC, WHO Europe, WHO) per identificare ulteriori lavori di interesse per la stesura del capitolo.

EPIDEMIOLOGIA E BURDEN DELLE INFEZIONI DA HCV NEL MONDO

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che siano circa 185 milioni le persone che in tutto il mondo abbiano acquisito, anche senza esserne a conoscenza, questo virus [1]. Globalmente si contano tra i 3 ed i 4 milioni di nuove infezioni ogni anno, mentre 130-170 milioni di persone vivono affetti da epatite C cronica [2,3]. L'epatite C è endemica, anche se alcune regioni, come l'Africa e l'Asia centrale e orientale, risultano maggiormente colpite.

Una recente metanalisi condotta da Hanafiah et al su fonti informative nazionali

e articoli pubblicati tra il 1980 ed il 2007, ha confermato il numero assoluto di soggetti infettati dall'HCV (184 milioni), con una prevalenza globale al 2005 stimata al 2,8% (CI 95% 2,6-3,1) [4,5]. Tale stima è in crescita rispetto a quella del 1990, quando la prevalenza globale era stimata al 2,3% (CI95%: 2,1-2,5%) con circa 122 milioni di persone coinvolte. Tuttavia, gli autori sottolineano che, per la natura stessa dei dati di prevalenza (cross-sectional), questo incremento è in prima istanza da attribuire ad una transizione nella composizione demografica della popolazione, piuttosto che ad un cambiamento nell'epidemiologia della malattia.

Una stima più conservativa è stata proposta da una recente revisione della letteratura secondo la quale la prevalenza nella popolazione generale degli anticorpi anti-HCV può essere considerata all'1,6% (IC 95%: 1,3-2,1%), corrispondente a 115 milioni (IC 95%: 92-149) di infezioni. La maggior parte di queste, 104 milioni (IC 95%: 87-124), hanno riguardato soggetti adulti (definiti come quelli di età superiore a 15 anni) con una prevalenza di infezione del 2,0% (IC 95%: 1,7- 2,3%). Sulla base di questa stima, gli Autori hanno concluso che la prevalenza dei soggetti viremici (ossia con positività sierica per HCV-RNA) possa essere intorno all'1,1% (IC 95%: 0,9-1,4%), corrispondente a 80 milioni (IC 95%: 64-103) di infezioni [6]. Inoltre, sulla base dei criteri con cui hanno selezionato gli studi (ad esempio, l'esclusione degli studi su soggetti ad alto rischio di infezione ma che rappresentano una minoranza della popolazione, o degli studi pubblicati prima del 2000), gli autori ritengono che la sottostima massima possa essere di 10 milioni di soggetti. Una sintesi delle principali stime di prevalenza della patologia è riportata in Tabella 1.

Secondo lo studio Global Burden of Disease, la mortalità annuale HCV-correlata oscilla dai 366.000 decessi stimati nel 2006, [2], ai 499.000 stimati nel 2010 [7], ponendo l'epatite C al 25°

TABELLA 1

STIME DELLA PREVALENZA GLOBALE DELL'EPATITE C				
FONTE AUTORE (ANNO)	ANNO DI RIFERIMENTO	NUMERO ASSOLUTO	PREVALENZA (IC 95%)	METODOLOGIA
Hanafiah (2013)	2005	184 milioni	2.8% (2,6%-3,1%)	Anticorpi anti-HCV
Gower (2014)	2013	115 milioni	1,6% (1,3%-2,1%)	Anticorpi anti-HCV
Gower (2014)	2013	80 milioni	1,1% (0,9%-1,4%)	HCV RNA

posto delle cause di morte nel ranking del 2010. Sebbene sia chiaro come le conseguenze più gravi della malattia siano legate al decorso cronico, si stimano anche 54.000 decessi e 955 mila DALYs associati all'infezione acuta [2]. Inoltre, l'infezione cronica da HCV è associata a diverse manifestazioni extra epatiche come il diabete di tipo 2, il linfoma non-hodgkin, la crioglobulinemia etc. [8-11] con un impatto negativo importante sulla qualità della vita dei pazienti che si estende oltre la morbosità correlata ai problemi epatici.

EPIDEMIOLOGIA E BURDEN DELLE INFEZIONI DA HCV IN EUROPA E IN ITALIA

Nonostante negli ultimi 20 anni l'incidenza dell'Epatite C sia notevolmente diminuita nei Paesi occidentali, sicuramente grazie alla maggior sicurezza delle trasfusioni di sangue e ad un generale miglioramento delle condizioni sanitarie, nella Regione Europea, l'Organizzazione Mondiale della Sanità stima una prevalenza di malattia intorno al 2%. Questo si traduce in circa 15 milioni di adulti con infezione attiva (definita come presenza di HCV-RNA) [12], con l'uso di droghe per via endovenosa a rappresentare il principale fattore di rischio per la trasmissione della malattia [13]

D'altra parte l'epatite C, considerata una delle principali cause di cancro del fegato e trapianto epatico in Europa, è causa di 84.000 decessi all'anno nei paesi membri della regione Europea dell'OMS [13].

La sorveglianza dell'epatite C è effettuata in Europa dall'ECDC.

I dati provenienti dai vari Paesi sono tuttavia ancora difficilmente comparabili, in quanto caratterizzati da una notevole eterogeneità nel modo in cui sono raccolti e validati (ed esempio nella definizione di caso o nella possibilità di differenziare l'infezione acuta da quella cronica) e richiedono quindi una certa cautela nell'interpretazione.

I dati più recenti, riferiti al 2015, riportano 34.651 casi di epatite C segnalati nei 28 Stati Membri, corrispondenti ad un tasso di notifica di 8,6 casi per 100.000 abitanti. Di questi casi, 346 (0,4/100.000 anno) sono stati riportati come infezione acuta, 4.394 (3,2/100.000 anno) come cronica e 24.087 (9,0 per 100.000/anno) come sconosciuta i rimanenti casi non risultano classificabili a causa del formato dei dati). L'epatite C è più comunemente riportata tra gli uomini (rapporto maschi:femmine di 2:1) e nella fascia di età compresa tra i 25 ei 34 anni. Tassi di notifica più elevati si registrano tra i paesi dell'est e nord Europa, in particolare la Lettonia (29,1 per 100.000 abitanti), la Finlandia (21,3 per 100.000 abitanti), il Regno Unito (20,9 per 100.000 abitanti) e la Norvegia (23,0 per 100.000 abitanti), mentre tassi più bassi si riscontrano in Ungheria e Cipro (0.2 per 100.000 abitanti) ed in Grecia (0.1 per 100.000 abitanti) (Tabella 2) [14].

Tuttavia la distribuzione geografica dell'Epatite C cambia notevolmente se al posto dei tassi di notifica di malattia si prendono in considerazione gli studi che descrivono la prevalenza della malattia, in genere misurata attraverso il dosaggio degli anticorpi anti-HCV (indicatori di infezione sia in atto che guarita). In questo caso il gradiente Nord-Sud risulta invertito, con una prevalenza più bassa nei paesi del nord-ovest e superiore nei paesi del sud e sud-est [15].

Sempre secondo i dati forniti dall'ECDC [16], la prevalenza dell'HCV nella popolazione generale varia tra lo 0.4% ed il 3.5% quando si confrontano tra loro le nazioni, ma tra lo 0.2% ed il 10.4% quando a confronto sono i dati regionali all'interno delle singole nazioni. Quest'ultimo range si amplia fino alla prevalenza del 22.4% se si considera l'Italia, il paese per cui era disponibile il maggior numero di studi puntuali (24), ma anche l'unica nazione europea per cui il dato è stato presentato disaggregato per macroaree regionali (nord, sud e centro) e con un range tra l'1.8% ed il 22.4%. Gli Autori evidenziano come solo per la Repubblica

TABELLA 2

NUMERO E TASSI DI NUOVI CASI DI EPATITE C NELL'UNIONE EUROPEA, CONFRONTO TRA 2011, 2013 E 2015 [14]

NAZIONE	2015		2013		2011	
	TOTALE		TOTALE		TOTALE	
	CASI	TASSO	CASI	TASSO	CASI	TASSO
Austria	1.591	18,6	1.016	12,0	1.135	13,6
Belgio	1.299	-	1.024	-	-	-
Bulgaria	85	1,2	95	1,3	60	0,8
Cipro	2	0,2	36	4,2	57	6,8
Croazia	155	3,7	202	4,7	-	-
Danimarca	210	3,7	273	4,7	299	5,4
Estonia	213	16,2	276	18,5	210	15,8
Finlandia	1.164	21,3	1.172	21,6	1.135	21,1
Francia	-	-	-	-	-	-
Germania	4.801	5,9	5.174	6,2	5.077	6,3
Grecia	14	0,1	22	0,2	18	0,3
Irlanda	672	14,5	778	16,9	1254	27,4
Islanda	44	13,4	72	22,4	72	22,6
Italia	207	0,3	240	0,4	234	0,4
Lettonia	1.571	79,1	1.336	66,0	1.324	63,8
Lituania	23	0,8	59	2,0	43	1,4
Lussemburgo	58	10,3	68	12,7	74	14,5
Malta	10	2,3	14	3,3	18	4,3
Norvegia	1.186	23,0	1.318	26,1	1.675	34,0
Olanda	70	0,4	65	0,4	68	0,4
Polonia	4.285	11,3	2.644	6,9	2.241	5,9
Portogallo	215	2,1	21	0,2	45	0,4
Rep. Ceca	877	8,3	830	8,8	812	7,7
Romania	60	0,3	127	0,6	80	0,4
Slovacchia	325	6,0	314	5,8	304	5,6
Slovenia	65	3,2	89	4,3	95	4,6
Spagna	-	-	-	-	-	-
Svezia	1.870	19,2	2.012	21,1	2.154	22,9
UK	13.561	20,9	13.757	21,5	12.138	19,3
Ungheria	18	0,2	46	0,5	43	0,4
Totale EU	34651	8,6	33.180	8,3	30.665	8,0

Ceca, la Germania e la Romania i dati possano essere considerati rappresentativi dell'intera nazione, con una prevalenza rispettivamente di 0.2%, 0.4% e 3.5% (Figura 1).

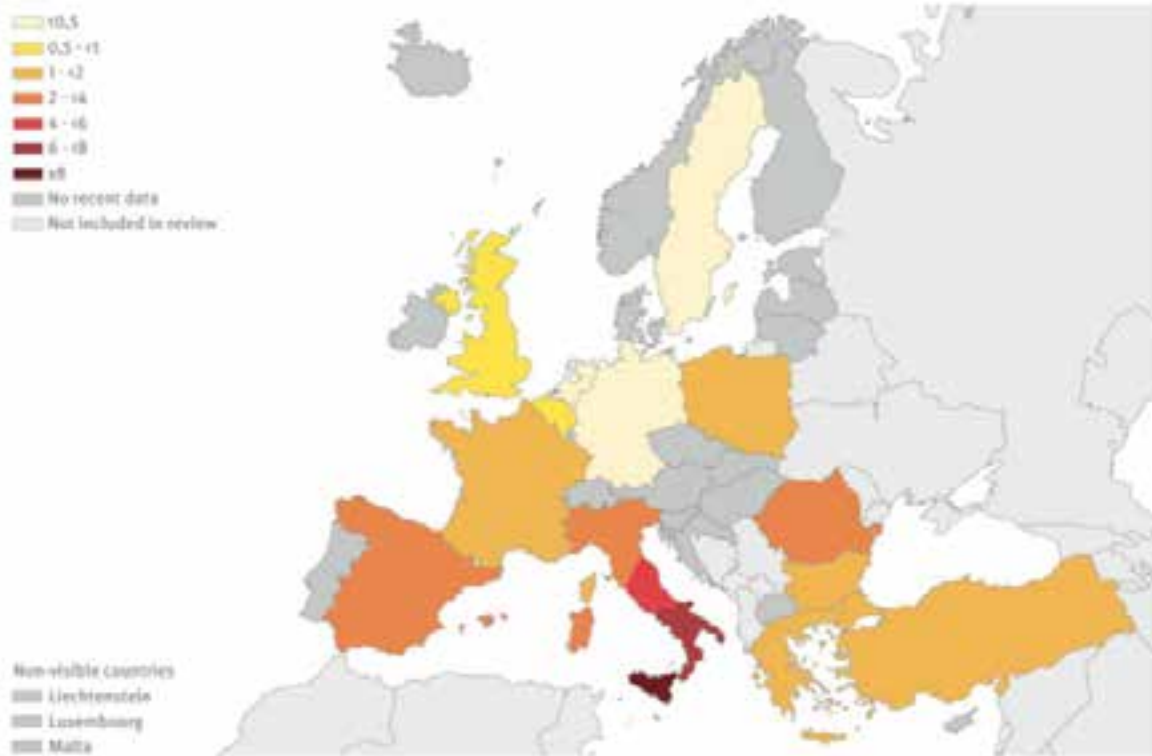
I dati di prevalenza sopra menzionati portano a stimare oltre 8.5 milioni di individui affetti da HCV nella popolazione generale, disomogeneamente distribuiti tra le nazioni europee. Sarebbero infatti poco più di 37 mila in Svezia (prevalenza 0.4%) e oltre 3 milioni in

Italia (prevalenza 5.2%).

Il lavoro di Gower et al conferma il gradiente Nord Sud, ma evidenzia ancor meglio il gradiente Est-Ovest, con la prevalenza massima di anticorpi nei paesi dell'Est Europa (3.3%; IC 95% 1.6%-4.5%), e notevolmente inferiore nei paesi del Centro Europa (1.3%; IC 95% 1.1%-1.6%) e Occidentali (0,9%; IC 95% 0.7%-1.5%) [6]. Inoltre, la prevalenza dei soggetti "viremici" per HCV è rispettivamente di 2.3% (IC 95% 1.1%-3.0%),

FIGURA 1

PREVALENZA DELL'EPATITE C (ANTICORPI ANTI-HCV) NELLA POPOLAZIONE GENERALE [16]



1.0% (IC 95% 0.9%-1.2%) e 0,6% (IC 95% 0.5%-1.0%). Secondo questi autori il numero totale di persone con anticorpi positivi sarebbe quindi rispettivamente di 6.8 (IC 95% 3.4-9.3), 1.5 (IC 95% 1.3-1.9) e 3.7 (IC 95% 3.0-6.3) milioni. Inoltre, il numero totale di persone con il riscontro dell'RNA ematico (viremiche) sarebbe rispettivamente di 4.7 (IC 95% 2.4-6.3), 1.2 (IC 95% 1.1-1.5) e 2.6 (IC 95% 2.1-4.4) milioni.

Le stime elaborate dall'ECDC e da Gower E et al sulla prevalenza degli anticorpi anti-HCV e dell'HCV viremico e i relativi numeri assoluti sono riportati nella Tabella 3.

Valori più elevati sono invece proposti nel già citato lavoro di Hanafiah et al, che, per quanto riguarda la regione Europea, in particolare l'Europa occidentale, riporta una prevalenza al 2005 del 2,4% (CI 95% 2,2-2,7), con circa 10 milioni di persone infette [4].

D'altra parte, Hahne et al hanno evidenziato, basandosi principalmente sui dati raccolti dall'ECDC, le prevalenze riscontrate in specifici sottogruppi di popolazione [15]:

- donatori di sangue - alla prima donazione i soggetti con anticorpi anti-HCV positivi variavano tra lo 0,02% al

3,3% (prevalenza circa 4 volte minore della popolazione generale);

- donne in gravidanza - anticorpi anti-HCV positivi tra lo 0% e l'1,7% (in alcuni paesi come Italia e Regno Unito la prevalenza è minore che nella popolazione generale, in altri come Grecia e Germania risulta maggiore);
- soggetti che fanno uso di droghe - anticorpi anti-HCV positivi tra il 5,3% e il 90% (prevalenza circa 47 volte più alta che nella popolazione generale);
- migranti - anticorpi anti-HCV positivi tra lo 0% ed il 23,4% (prevalenza generalmente 2 volte più alta che nella popolazione generale, eccetto che in Italia dove risulta più bassa);
- omosessuali - anticorpi anti-HCV positivi tra lo 0,07% ed il 2,99% (prevalenza 3 volte più alta che nella popolazione generale).

Anche in questo caso si devono però tenere in considerazione i limiti degli studi su cui si basano le stime. Infatti, problemi di comparabilità possono insorgere a causa della diversità nei test di laboratorio usati per

TABELLA 3

CONFRONTO STIME DI PREVALENZA (VALORI ASSOLUTI E %) DELL'EPATITE C NELL'UNIONE EUROPEA [16, 6]

NAZIONE	GOWER E. ET AL, 2014				ECDC, 2010	
	PREVALENZA ANTICORPI ANTIHCV (ADULTI)	PREVALENZA ANTICORPI ANTIHCV (ADULTI)	PREVALENZA HCV RNA (VIREMIA ADULTI)	PREVALENZA HCV RNA (VIREMIA ADULTI)	PREVALENZA ANTICORPI ANTIHCV	
	CASI	%	CASI	%	CASI	%
Austria	36.000	0.5	27.000	0.4	-	-
Belgio	86.000	0.9	69.000	0.7	64.527	0.6
Bulgaria	-	-	-	-	98.885	1.3
Cipro	5.000	0.6	4.000	0.4	-	-
Croazia	-	-	-	-	-	-
Danimarca	33.000	0.7	21.000	0.4	-	-
Estonia	-	-	-	-	-	-
Finlandia	31.000	0.7	-	-	-	-
Francia	303.000	0.6	197.000	0.4	836.563	1.3
Germania	401.000	0.6	267.000	0.4	328.200	0.4
Grecia	178.000	1.9	-	-	112.573	1.0
Irlanda	40.000	1.1	30.000	0.8	-	-
Italia	1.040.000	2.0	768.000	1.5	3.122.779	5.2
Lettonia	-	-	-	-	-	-
Lituania	-	-	-	-	-	-
Lussemburgo	4.000	0.9	-	-	-	-
Malta	-	-	-	-	-	-
Olanda	31.000	0.2	-	-	65.946	0.4
Polonia	-	-	-	-	724.582	1.9
Portogallo	164.000	1.8	-	-	-	-
Rep. Ceca	-	-	-	-	-	-
Romania	-	-	-	-	752.452	3.5
Slovacchia	-	-	-	-	-	-
Slovenia	-	-	-	-	-	-
Spagna	688.000	1.7	472.000	1.2	916.563	2.0
Svezia	53.000	0.7	41.000	0.6	37.025	0.4
Svizzera	105.000	1.5	-	-	-	-
UK	307.000	0.6	210.000	0.4	431.442	0.7
Ungheria	-	-	-	-	-	-

il dosaggio degli anticorpi, dell'assenza di standardizzazione per età e per sesso e, più in generale, per possibili bias di selezione (ad esempio gli studi condotti su piccoli comuni, anche se relativamente grandi come numerosità campionaria, potrebbero iper-esprimere più bassi livelli socioeconomici e standard igienici rispetto alle città medio grandi). Inoltre, molti degli studi a carattere nazionale o regionale sono generalmente condotti sulla popolazione

adulta, introducendo una sovrastima quando la prevalenza viene proiettata a livello nazionale. Per contro, gli studi condotti sui donatori di sangue possono sottostimare il fenomeno in quanto tendono ad escludere soggetti ad alto rischio come gli utilizzatori di droghe endovenose. L'esclusione dei soggetti ad alto rischio è un'eventualità che può comunque riguardare anche gli studi sulla popolazione generale, portando ad una sottostima della

prevalenza. Infine, la prevalenza basata sul dosaggio degli anticorpi tende a sovrastimare il burden della patologia, perché include anche i soggetti che sono guariti (spontaneamente o perché sottoposti a trattamenti).

ITALIA

Quanto finora riportato evidenzia la difficoltà di identificare una stima precisa e sicura della prevalenza dell'Epatite C nel mondo ed in Europa. Questo è ancor più vero per l'Italia che, sebbene sia uno dei paesi ad aver maggiormente contribuito come numero di lavori a definire l'epidemiologia della malattia, manca di uno studio di prevalenza dell'infezione da HCV effettuato su un campione rappresentativo dell'intera popolazione italiana.

Per quanto riguarda l'incidenza della malattia esistono due distinti sistemi di sorveglianza: il primo deriva, come per altre malattie infettive, dall'obbligo di notifica (Classe II) previsto per le epatiti virali (A, B, NANB, non specificata) dal D.M. del 15.12.1990 "Sistema informativo delle malattie infettive e diffuse" - SIMID. Il secondo, denominato SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato Epatiti Virali Acute), è invece un sistema specifico di sorveglianza coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità che, a partire dal 1985, integra la sorveglianza routinaria delle malattie infettive affidata al SIMID del ministero della Salute, quale strumento per la sorveglianza e la prevenzione delle epatiti virali in Italia [17]. A partire dal 2010, il gruppo di coordinamento del SEIEVA è stato coinvolto nel "Hepatitis B/C surveillance network" gestito dall'ECDC e, attualmente, i dati del SEIEVA contribuiscono alla sorveglianza europea. Infine, recentemente è stata avviato un progetto per integrare la sorveglianza epidemiologica, basata sulle notifiche al sistema SEIEVA, con la sorveglianza virologica, basata sulla caratterizzazione molecolare dell'agente infettivo al fine di meglio delineare le mappe attuali di circolazione dei virus dell'epatite in Italia.

Un punto di forza del Seieva è rappresentato dall'integrazione delle informazioni raccolte con i questionari epidemiologici da parte delle ASL con i risultati delle analisi virologiche (ad oggi le ASL che hanno volontariamente aderito garantiscono una copertura di oltre il 77% della popolazione italiana).

Il Seieva ha iniziato la sua attività registrando

la drastica flessione nell'incidenza dell'epatite da HCV nel periodo compreso tra il 1985 ed il 2000. L'incidenza ha confermato un trend in diminuzione fino al 2009, quando si è stabilizzata su tassi compresi tra 0,2 e 0,3 per 100.000 abitanti. Nel 2014 l'incidenza è stata di 0,2 per 100.000 (0 per la fascia d'età 0-14 anni; 0,2 per la fascia d'età 15-24 e 0,3 \geq 25 anni) (Figura 2). I soggetti in cui si è riscontrata la maggiore diminuzione di incidenza sono stati quelli di età compresa fra i 15 e i 24 anni (verosimilmente per cambiamenti comportamentali da parte dei tossicodipendenti), con un aumento dell'età dei nuovi casi (da due anni la fascia di età maggiormente colpita è stata quella 35-54 anni) e una riduzione del coinvolgimento del sesso maschile, anche se nel 2014 i maschi rimangono maggiormente colpiti (59%). I maggiori fattori di rischio sono gli interventi chirurgici, l'esposizione percutanea in corso di trattamenti cosmetici, i rapporti sessuali non protetti e l'uso di droghe per via endovenosa [18].

Nonostante la bassa incidenza, come già anticipato, l'Italia è il Paese europeo con il maggior numero sia di persone affette da infezione cronica da HCV che di decessi per HCC, che rappresenta la quinta causa di morte per tumore. Considerando che la maggior parte delle infezioni sono state contratte nel passato, la prevalenza è la misura più importante per quantificare la dimensione del problema dell'epatite C e guidare la programmazione dell'utilizzo delle risorse sanitarie [19]. Tuttavia, i dati di prevalenza sono probabilmente sovrastimati, perché basati su stime regionali di studi condotti 15-20 anni fa. Non ci sono infatti stime precise sul burden legato all'HCV in termini di numero di individui affetti, numero di individui per severità di malattia o presenza di manifestazioni extra epatiche, rendendo ancora oggi difficile una stima affidabile dell'impatto clinico ed economico della malattia in Italia [20].

Secondo il report dell'ECDC sarebbero oltre 3 milioni in Italia i soggetti con epatite da HCV allo stato cronico (prevalenza 5.2%) [16]. Valori più contenuti sono invece quelli stimati nel lavoro di Gower et al, secondo i quali la prevalenza di anticorpi anti HCV sarebbe del 2% (IC 95% 1.6%-7.3%), mentre quella viremica sarebbe pari a 1.5% (IC 95% 1.2%-5.4%). Considerando queste percentuali, il numero di soggetti con infezione cronica sarebbe rispettivamente circa 1 milione (IC 95% 839.000-3.826.000) e 768 mila (615.000-2.805.000) [6]. Nel mezzo si pone il lavoro di

FIGURA 2

INCIDENZA DELL'EPATITE C ACUTA NELLA POPOLAZIONE ITALIANA [18]

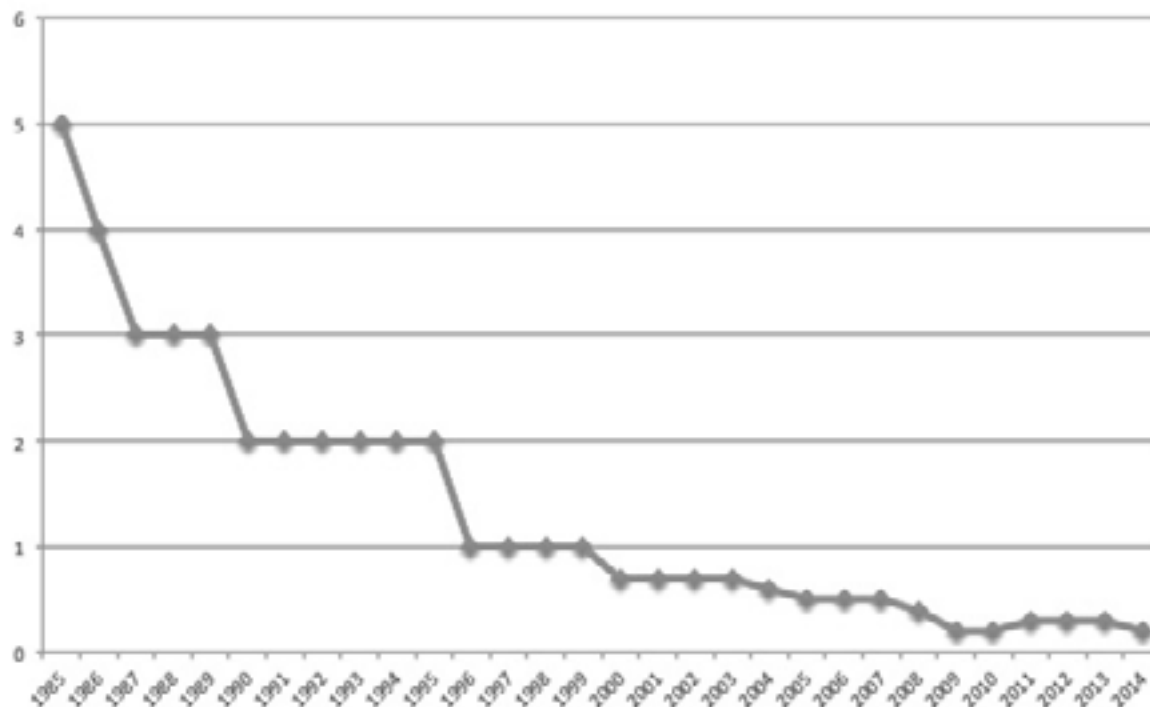


TABELLA 4

TABELLA RIASSUNTIVA DELLE STIME DELLA PREVALENZA DELL'EPATITE C IN ITALIA DERIVATA DA REVISIONI SISTEMATICHE DELLA LETTERATURA

FONTE AUTORE (ANNO)	ANNO DI RIFERIMENTO	NUMERO ASSOLUTO	PREVALENZA (IC 95%)	METODOLOGIA
ECDC (2013)	2009	>3 milioni	5.2%	Anticorpi anti-HCV
Gower (2014)	2013	1 milione	2% (1.6%-7.3%)	Anticorpi anti-HCV
Gower (2014)	2013	768 mila	1,5% (1.2%-5.4%)	HCV RNA
Hope (2014)	2008	2.5 milioni 2 milioni con HCV cronica	5.2% (dato ECDC)	Anticorpi anti-HCV
Mariano (2009)	1995	2.4 milioni	4.2%	HCV RNA (modello matematico)
	2005	1.8 milioni	3.2%	HCV RNA (modello matematico)
	2015	1.3 milioni	≅2%	HCV RNA (modello matematico)
	2030	500 mila	≅1%	HCV RNA (modello matematico)

Hope et al che, assumendo una prevalenza del 5.2%, stima intorno ai 2.5 milioni (2.665.500) gli individui con anticorpi anti-HCV e circa 2 milioni (1.972.500) gli individui con infezione cronica da HCV [12]. Risultati simili sono stati forniti anche dal modello matematico messo a punto da Mariano et al, secondo i quali nel 1995 la prevalenza globale dell'HCV RNA nella popolazione generale era del 4.2% (calcolata

a partire da 24 studi di prevalenza identificati attraverso una revisione sistematica e che tiene in considerazione la prevalenza della malattia nei soggetti che fanno uso di droghe endovenose), corrispondente a circa 2.4 milioni di persone con infezione cronica [21]. Secondo lo stesso modello nel 2005 i portatori del virus erano approssimativamente 1.8 milioni (1.850.000) per una prevalenza del 3.2% e con

un trend in calo negli anni successivi fino al 2030. Una peculiarità evidenziata da questo modello è che la distribuzione per età tende a variare con il passare degli anni, riducendosi il numero dei soggetti colpiti da giovani (0-49 anni) dal 57% nel 1950 al 9.2% stimato per il 2030 e aumentando quello degli over 65, dal 16% del 1950 ad oltre il 70% nel 2030.

L'ampio range nella prevalenza della malattia è stato ben evidenziato nel recente lavoro di Mühlberger et al che confronta i dati forniti dall'OMS nel 1999 [22], quelli derivanti dallo studio HENCOR [23] e quelli provenienti da fonti nazionali (autorità locali/esperti). Per l'Italia, lo scarto tra le varie fonti è di oltre 2 punti percentuali: la prevalenza risulta infatti rispettivamente di 0.5%, 1.7% e 3% [19].

Nel tempo sono stati condotti diversi studi di revisione della letteratura disponibile per cercare di inquadrare la patologia nel suo complesso. In particolare, nel 2005 in vista della Consensus Conference sul tema dello screening per infezione da virus dell'epatite C (HCV) negli adulti in Italia [24], è stata realizzata una revisione sistematica dei lavori scientifici disponibili che ha incluso 26 lavori e ha portato a concludere che, sulla base dei 19 studi condotti sulla popolazione non appartenente a particolari categorie a rischio (i criteri di selezione prevedevano l'esclusione degli studi effettuati con test di prima generazione e quelli con possibili bias di selezione ad esempio perché effettuati in categorie particolari di lavoro oppure effettuati in persone che spontaneamente afferivano al laboratorio), la prevalenza dell'infezione cronica da HCV (positività per HCV RNA) è caratterizzata da un effetto di coorte, per cui:

- è generalmente superiore al 3% nei soggetti nati tra il 1940 e il 1949 e superiore al 5% in quelli nati prima del 1940, con prevalenze particolarmente elevate in alcune aree del Sud e delle Isole;
- è generalmente inferiore all'1,5% nei soggetti nati tra il 1950 e il 1959;
- si riduce ulteriormente nelle generazioni più giovani, senza importanti differenze per area geografica.

I sottogruppi caratterizzati da una prevalenza di infezione significativamente elevata (in genere superiore al 10%) rispetto alla popolazione generale sono:

- soggetti che fanno o hanno fatto uso di stupefacenti per via endovenosa;

- emodializzati;
- soggetti che hanno ricevuto fattori della coagulazione emoderivati prima del 1987;
- emotrasfusi e trapiantati prima del 1992;
- soggetti attualmente conviventi o che abbiano convissuto con individui con infezione da HCV;
- soggetti con attività sessuale promiscua che hanno una storia di malattie sessualmente trasmesse.

Dopo la pubblicazione del documento di consenso sono stati pubblicati ulteriori lavori sempre a carattere locale. L'elenco completo dei lavori sulla prevalenza dell'HCV in Italia (28, il più datato risalente al 1993, il più recente pubblicato nel 2009) è riportato nella Tabella 5.

L'ampia eterogeneità tra gli studi nella selezione della popolazione e nella modalità di campionamento controindica la possibilità di effettuare una metanalisi dei dati di prevalenza.

Tra gli studi pubblicati quello che può essere considerato maggiormente rappresentativo della popolazione italiana è quello pubblicato da Ansaldi e collaboratori nel 2005 [47]. Questo studio retrospettivo è stato condotto su 3.577 sieri raccolti per altri motivi diagnostici all'interno del progetto ESEN (European Sero-Epidemiology Network). 18 su 20 Regioni italiane hanno fornito i sieri che erano anche stratificati in base alla classe di età dei soggetti inclusi nello studio.

Sul totale dei sieri testati, 95 (2,7%, IC 95%: 2,2-3,2) sono risultati positivi per gli anticorpi anti-HCV sia con la metodica ELISA che RIBA. Da notare che solo in uno dei 7 campioni inizialmente positivi agli anticorpi nei soggetti da 0 a 23 mesi, è stata confermata l'infezione viremica, mentre gli anticorpi rilevati negli altri sei campioni erano probabilmente dovuta al trasferimento passivo di anticorpi durante la gravidanza. La sieroprevalenza mostra un trend crescente con l'età, passando dallo 0,8% nel gruppo di età 2-14 anni al 6,8% nel gruppo 46 - 60 anni e poi scende al 5,2% nei soggetti sopra i 60 anni. L'incremento maggiore è stato osservato nel gruppo di età tra i 15 - 30 anni e 31 - 45 anni. Nei gruppi di età successive la prevalenza è rimasta relativamente costante, oscillando dal 5,2% al 6,8% (Tabella 6). Il lavoro evidenzia anche un significativo trend geografico: infatti la prevalenza dell'HCV osservata (tasso grezzo) diminuisce dal Sud al Nord Italia, con valori rispettivamente di 4,6% (Sud Italia), 2,9%

TABELLA 5

TABELLA RIASSUNTIVA DELLE STIME DELLA PREVALENZA DELL'EPATITE C IN ITALIA DERIVATA DAGLI STUDI PRIMARI CONDOTTI IN ITALIA

REF	AUTORE	ANNO	ANNO DELLO STUDIO	MACROAREA	CAMPIONE (N)	ETÀ	PREVALENZA ANTI-HCV (%)	PREVALENZA HCV RNA (%)
25	Gessoni	1993	1991-92	Centro Nord	1015	14	0.4	-
26	Patti	1994	1990-94	Centro Nord	1662	14	0.3	-
27	Romanò	1994	1987-89	Centro Nord	1057	6-19	0.2	-
27	Romanò	1994	1987-89	Sud e Isole	1692	3-19	0.5	-
28	D'Amelio	1995	1989-90	Centro Nord	3392	18-26	0.4	-
28	D'Amelio	1995	1989-90	Sud e Isole	1586	18-26	0.8	-
29	Fiore	1995	1992-93	Sud e Isole	2116	37-76	24.6	19.7
30	Stroffolini	1995	1994	Centro Nord	681	6-70	8.4	-
31	Guadagnino	1997	1996	Sud e Isole	1352	>0	14.4	10.9
32	Monica	1998	1992-94	Centro Nord	1063	>59	3.3	1.8
33	Bellentani	1999	1991-93	Centro Nord	6917	12-65	3.2	2.3
34	Maggi	1999	1996-97	Centro Nord	2403	18-65	4.8	3.0
35	Loviselli	1999		Sud e Isole	1233	6-88	7.0	-
36	Maio	2000	1997	Sud e Isole	488	>5	16.2	8.7
37	Baldo	2000		Centro Nord	496	>65	11.5	-
38	Coppola	2000	1994-1995	Sardegna	3324		3.2	-
39	Raffaele	2001	1997	Sud e Isole	250	>16	22.4	-
40	Di Stefano	2002	1999	Sud e Isole	721	>9	10.4	7.0
41	Kondili	2002	1983-87	Centro Nord	3884	20-69	2.9	2.5
42	Campello	2002	1994-95	Nord	2154		3.3	-
43	Alberti	2002		Nord	4820		2.4	-
44	Mazzeo	2003	1986	Centro Nord	1646	18-77	3.5	2.9
45	Pendino	2005	2002	Sud e Isole	1645	>11	6.5	4.9
46	Montella	2005	2000-02	Sud	2753		7.9	-
47	Ansaldi	2005	1996-97	Nazionale (18 Regioni)	3577		2.7	1.4
48	Petti	2006		Centro	300		16.3	-
49	Fabris	2008	2002	Nord	965		2.6	1.0
50	Fusco	2008	2003-06	Sud	4496		6.7	-
51	Cozzolongo	2009	2005-07	Sud	2195	>18	2.6	1.4

(Centro) e 1,3% (Nord) (Tabella 6). Questo trend Nord-Sud è ancora più evidente analizzando i dati standardizzati per età che mostrano una prevalenza rispettivamente del 7,3% (Sud), 6,1% (Centro) e 1,6%, (Nord).

Combinando le informazioni relative alla prevalenza per fascia di età e distribuzione geografica, il lavoro ha evidenziato due diversi modelli di sieroprevalenza che contrappongono il Nord e Centro al Sud Italia: la prevalenza Anti-HCV è molto simile in tutte le aree geografiche fino all'età di 30 anni. Sopra i 30 anni, un

aumento significativo si osserva nel Centro-Sud Italia, dove si osserva una prevalenza intorno al 10%, mentre nel Nord Italia la prevalenza rimane relativamente costante, oscillando tra l'1,2 e il 2,7% in tutti i gruppi di età.

Sebbene il lavoro di Ansaldi et al. sia al momento l'unico lavoro pubblicato in letteratura che si possa considerare rappresentativo della popolazione italiana, è doveroso sottolineare che i sieri su cui è stato condotto questo studio retrospettivo erano stati raccolti tra il 1996 ed il 1997 e la prevalenza è da ricondursi

TABELLA 6

PREVALENZA (SIEROLOGICA E VIROLOGICA) DELL'EPATITE C IN ITALIA SECONDO LO STUDIO DI ANSALDI ET AL STRATIFICATA PER CLASSE DI ETÀ E DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA [47]

		PREVALENZA		
		CAMPIONE (N)	ANTI-HCV	HCV RNA
Classe di età	0-2 anni	184	3.8	0.5
	2-14 anni	1421	0.8	0.6
	15-30 anni	1018	1.8	0.8
	31-45 anni	488	5.9	2.9
	46-60 anni	292	6.8	4.5
	>60 anni	174	5.2	3.4
Area Geografica	Nord	1720	1.3	0.5
	Centro	759	2.9	1.7
	Sud	1098	4.6	2.6
Totale		3577	2.7	1.4

conseguentemente a quel periodo.

Mancano pertanto dati di letteratura aggiornati e rappresentativi della popolazione italiana. Tuttavia recentemente l'associazione EpaC onlus, l'associazione di riferimento dei pazienti con epatite e malattie del fegato, ha prodotto un dossier per stimare il numero dei pazienti diagnosticati ed eleggibili a trattamento antivirale per l'epatite C residenti in Italia [52]. Questo approfondimento è stato condotto embricando i dati derivati da diverse fonti, alcuni pubblici, altri raccolti attraverso survey.

In particolare il documento fornisce il numero complessivo delle esenzioni per epatite C (subcodice di esenzione 016.070.54 (epatite C senza menzione di coma epatico), stimato, a partire dai dati forniti dagli Assessorati delle Regioni o dalle ASL, in 221.549 pazienti ovvero con una prevalenza dei pazienti con Esenzione 016 pari allo 0.364% (Tabella 7).

E' interessante notare come questo dato, sebbene non rappresentativo della totalità dei soggetti affetti da Epatite C, ma solo della quota di pazienti con diagnosi nota e relativa esenzione 016, sia sicuramente inferiore a quello che si poteva stimare partendo solamente dalla letteratura scientifica. Inoltre, come è evidente dal range di prevalenza tra le Regioni, che oscilla tra un minimo dello 0.107% in Sicilia al massimo dello 0.546% in Lombardia, non sembra essere più rilevabile il gradiente nord-sud ampiamente descritto in letteratura.

Per quanto riguarda il dato complessivo, l'associazione EpaC, ha integrato l'analisi derivante dai dati forniti dalle Regioni/ASL con dei sondaggi ad hoc proposti agli afferenti

all'Associazione per stimare le esenzioni diverse dalla 016 ed ai centri autorizzati alla prescrizione dei nuovi antivirali per stimare la percentuale di pazienti totalmente ineleggibili a un trattamento antivirale. Infine è stata anche considerata la prevalenza di viremia HCV in sottopopolazioni particolari (come i co-infetti HIV/HCV e i detenuti nelle carceri Italiane), le nuove infezioni da HCV del 2015, i pazienti deceduti e guariti nel 2015. Considerando tutte queste fonti, il dossier EpaC stima che al 1° Gennaio 2016 siano 163.148 i pazienti diagnosticati ed eleggibili a un trattamento antivirale HCV, che salgono a 187.756 qualora si includano anche i carcerati e i soggetti coinfezti HIV/HCV. Restano invece non stimati i pazienti extra comunitari senza permesso di soggiorno e i tossicodipendenti che utilizzano droghe attivamente.

GENOTIPI

L'HCV presenta un profilo genetico complesso che contribuisce a complicarne il quadro epidemiologico e terapeutico.

Globalmente sono stati individuati 7 genotipi (1-7), eterogenei per più del 30% della sequenza genetica, e almeno 67 sottotipi, con un'eterogeneità di circa il 20% che si distribuiscono diversamente nelle varie regioni del mondo (Tabella 8) [53]. Inoltre, quando un individuo viene infettato dall'HCV, può essere identificata una popolazione "quasispecie" caratterizzata da molteplici genomi virali nello stesso soggetto con variazioni di sequenza fino al 10%.

TABELLA 7

PREVALENZA PAZIENTI CON ESEZIONE 016 STRATIFICATA PER REGIONE. FONTE: DATI EPAC [52]

REGIONE	NUMERO ASSOLUTO ESEZIONI 016	% ESEZIONI 016
Lombardia	54.430	0,546%
Puglia	20.714	0,506%
Campania	27.245	0,464%
Liguria	6.338	0,398%
Toscana	14.889	0,397%
Emilia Romagna	16.292	0,366%
Sardegna	5.358	0,322%
Friuli Venezia Giulia	3.959	0,322%
Basilicata	1.862	0,322%
Abruzzo	4.295	0,322%
Piemonte	14.084	0,317%
Valle D'aosta	400	0,311%
Molise	979	0,311%
Veneto	15.104	0,307%
Lazio	16.315	0,278%
Calabria	5.381	0,272%
P.A. Trento	1.448	0,270%
P.A. Bolzano	1.259	0,244%
Marche	3.684	0,237%
Umbria	2.049	0,228%
Sicilia	5.464	0,107%
Totale	221.549	0,364%

L'individuazione di genotipi e sottotipi di HCV è essenziale per la definizione di modelli epidemiologici e di trattamento efficace. Esistono oggi in commercio varie metodiche che consentono un sequenziamento in grado di rilevare anche le popolazioni virali minori, sebbene sia necessario migliorare la specificità e il significato clinico delle analisi genetiche [20].

Come anticipato, la distribuzione globale dei genotipi di HCV è caratterizzata da marcate differenze geografiche, che riflettono le modalità di trasmissione e di altri fattori che influenzano l'evoluzione virale, come l'immigrazione e la diffusione dello screening.

Per quanto riguarda l'Europa, nel 2016 è stata effettuata da Alberti et al una revisione sistematica delle pubblicazioni in grado di descrivere i genotipi HCV più comuni nella popolazione generale dei pazienti con infezione cronica da HCV o di specifiche sottopopolazioni con caratteristiche cliniche in grado di influenzare le opzioni terapeutiche

(stadio di fibrosi o coinfezione HCV-HIV) [54].

Nella popolazione generale, il genotipo 1 è quello maggiormente rappresentato, con un range che va dal 41,7% nel Nord Italia [55] al 99,8% in Romania [56], seguito dal genotipo 3 che è risultato il secondo più comune e che mostra una maggiore prevalenza nel nord Europa rispetto ai paesi dell'Europa meridionale.

L'Italia, per cui sono stati inclusi al termine della ricerca sistematica 5 studi (Tabella 9), è uno dei pochi paesi a presentare uno studio cross-sectional del 2012 con un approccio geografico a carattere nazionale (Gramenzi et al, 2012), che, basandosi su un campione di 1272 sieri raccolti da soggetti over 65, mostra la seguente distribuzione genotipica: genotipo 1 (59.3%), genotipo 2 (38.5%), genotipo 3 (0.9%) e genotipo 4 (1.1%).

Tale distribuzione è in linea con il lavoro di Gower et al che, sempre sulla base di una revisione sistematica della letteratura, stima per l'Italia la prevalenza del genotipo 1 al

TABELLA 8

STIME DELLA DISTRIBUZIONE DEI PRINCIPALI GENOTIPI VIRALI [53]											
CONTINENTE	REGIONE	GENOTIPO									
		G1		G2		G3		G4	G5	G6	G7
		1A	1B	2A	2B	3A	3B				
America	Nord	x	x	x							
	Centro	x	x			x					
	Sud		x		x	x					
Europa	-	x	x			x					
Africa	Nord	x	x					x			
	Centro			x				x			x
	Sud	x				x			x		
Asia	Centrale		x	x		x					
Asia	Sud	x				x					
Asia	Est		x	x	x						
Asia	Isole (sud)	x	x							x	
Oceania	-	x	x			x					

TABELLA 9

ANALISI DEL GENOTIPO HCV IN ITALIA SECONDO ALBERTI ET AL, 2016 [54]										
AUTORE	ANNO PUBBLICAZIONE	PERIODO DI RIFERIMENTO	MACROAREA	N SOGGETTI TESTATI	GENOTIPO					
					1	2	3	4	5	6
Pizzillo	2009	2007	Sud	268	78	11	9	2	0	0
Zani	2011	2000-2009	Nord	1438	42	42	11	-	-	-
Gramenzi	2012	2005-2007	Nazionale	1272	59.3	38.5	1	1	0	0
Petruzzello	2013	2006-2008	Sud	176	64	28	7.0	1	0	0
Petruzzello	2013	2008-2011	Sud	255	62	32	45	1	0	0
Squadrito	2013	1991-2000	Sud	231	62	38				

64.7% (genotipo 1b al 57.5% e 1a 4.2%), del genotipo 2 al 26.0%, del genotipo 3 al 3.6%, del genotipo 4 al 3.8%, del genotipo 5 allo 0.3% e di altri genotipi/misti all'1.5%. Bisogna però specificare che il dato presentato in quest'ultimo lavoro si riferisce ad uno studio pubblicato nel 2002 e basato sui soli dati della regione Calabria [57]. Un aggiornamento al 2012 della stessa area geografica (e quindi sempre non rappresentativo del territorio nazionale) basata su 945 soggetti mostra un incremento del genotipo 3 e 4 rispettivamente all' 11.8% e al 7.5%; la prevalenza del genotipo 1 è del 59.7% e del genotipo 2 del 26.9% [58].

Da notare che anche in alcuni degli studi già citati in precedenza per la definizione

della prevalenza della malattia in Italia è stata effettuata sui soggetti con positività dell'HCV RNA la tipizzazione genotipica. I risultati di questi studi, limitati da una numerosità campionaria molto bassa (inferiore a 50 soggetti nella maggior parte dei casi) e dal fatto di essere stati condotti in aree geografiche molto definite, mostrano un'ampia variabilità che riflette quella già riscontrata per il dato di prevalenza (Tabella 10).

Appare perciò evidente la necessità di disporre di un più ampio campione, rappresentativo della popolazione con infezione da HCV per età e distribuzione geografica, per poter meglio caratterizzare non solo il genotipo virale, ma anche altri aspetti dell'evoluzione della malattia.

TABELLA 9

DISTRIBUZIONE DEI GENOTIPI VIRALI IN ITALIA SECONDO I PRINCIPALI STUDI DI PREVALENZA [54].

AUTORE	ANNO PUBBLICAZIONE	ANNO DELLO STUDIO	MACROAREA	N SOGGETTI TESTATI	% CON HCV RNA	1 o 4	2 o 3
Guadagnino	1997	1996	Sud e Isole	1352	10.9	52%	42%
Monica	1998	1992-94	Centro Nord	1063	1.8	16%	68%
Bellentani	1999	1991-93	Centro Nord	6917	2.3	55%	29%
Osella (Fiore 1995)	1999	1992-93	Sud e Isole	2116	19.7	36%	60%
Maggi	1999	1996-97	Centro Nord	2403	3.0	16%	84%
Maio	2000	1997	Sud e Isole	488	8.7	77%	23%
Di Stefano	2002	1999	Sud e Isole	721	7.0	96%	4%
Kondili	2002	1983-87	Centro Nord	3884	2.5	39%	61%
Mazzeo	2003	1986	Centro Nord	1646	2.9	56%	44%
Pendino	2005	2002	Sud e Isole	1645	4.9	65%	35%
Ansaldi	2005	1996-97	18 Regioni	3577	1.4		
Fabris	2008	2002	Nord	965	1.0		
Cozzolongo	2009	2005-07	Sud	2195	1.4	68%	32%
Fabris	2008	2002	Nord	965	1.0	>>	

STUDIO PITER

Similmente a quanto avvenuto in altri paesi europei, nel 2012 è stata creata la piattaforma italiana per lo studio di terapie epatite virale (PITER), finalizzata ad affrontare le sfide e le tante domande ancora senza risposta in questo campo. Piter nasce dalla collaborazione tra l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), l'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) e la Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) e si propone di arruolare e seguire per almeno 10 anni oltre 10.000 pazienti provenienti da oltre 100 Centri Clinici italiani che hanno aderito allo studio. Piter include tutti i pazienti con infezione da HCV che giungano - consecutivamente - all'osservazione presso i Centri Clinici partecipanti in un determinato arco temporale (definito in base al volume di pazienti/centro) che non siano in trattamento al momento dell'arruolamento [20, 59].

Recentemente si sono resi disponibili i primi dati derivanti dalla piattaforma Piter che, a maggio 2015, contava oltre 6000 soggetti. Per quanto riguarda la distribuzione genotipica si nota una netta prevalenza del genotipo 1 (58%, così distribuito: genotipo 1=3%; genotipo 1a=11%; genotipo 1b = 44%), seguito dal genotipo 2 (15%), 3 (10%) e 4 (6%).

La piattaforma consentirà inoltre anche una migliore definizione del profilo clinico dei

soggetti affetti da epatite cronica HCV relata, sia in termini di stadio di fibrosi, definita attraverso Fibroscan e/o biopsia (dato disponibile per il 64% dei pazienti) e/o attraverso la diagnosi clinica che di storia terapeutica progressa (tabelle seguenti).

A Maggio 2015, tra i pazienti per cui era disponibile il fibroscan, il 41% presentava uno stadio di fibrosi F0-F1, il 15% uno stadio F2, il 12% uno stadio F3 e il 32% uno stadio F4.

Key messages

- Il virus dell'epatite C (HCV) rappresenta un'importante sfida di sanità pubblica sia per la sua prevalenza globale, sia per le conseguenze in termini di morbosità e mortalità legate alla malattia.
- L'OMS considera l'epatite C una endemia che coinvolge globalmente circa 185 milioni di persone (prevalenza globale 2.8%), di cui 130-170 milioni affette da epatite C cronica. La distribuzione geografica è eterogenea, massima nelle regioni dell'Africa e dell'Asia centrale e orientale. L'incidenza globale è stimata tra 3-4 milioni di nuove infezioni/anno.
- Stime più conservative della prevalenza derivano da altre revisioni di letteratura

che, basandosi sulla positività rispettivamente degli anticorpi anti-HCV o dell'RNA virale riportano una prevalenza dell'1,6% (IC 95%: 1,3-2,1%), corrispondente a 115 milioni di infezioni (IC 95%: 92-149) e dell'1,1% (IC 95%: 0,9-1,4%), corrispondente a 80 milioni (IC 95%: 64-103) di infezioni.

- In Europa nel 2015 il tasso di notifica delle nuove diagnosi è stato pari a 8,6 casi per 100.000 abitanti, più elevato tra i paesi dell'est e nord Europa, massimo in Lettonia (79,1 per 100.000 abitanti) e minimo in Grecia (0,1 per 100.000 abitanti).
- Il gradiente Nord-Sud si inverte qualora si consideri la prevalenza, che risulta più bassa nei paesi del nord-ovest e superiore nei paesi del sud e sud-est. La prevalenza dell'HCV nella popolazione europea varia tra lo 0,4% ed il 3,5% quando si confrontano tra loro le nazioni, ma il divario si amplia tra lo 0,2% ed il 22,4% quando a confronto sono i dati regionali all'interno delle singole nazioni.
- In generale si deve tenere in considerazione che gli studi di prevalenza sono soggetti a problemi di comparabilità e, più in generale, al rischio di bias di selezione, rendendo difficoltoso stimare precisamente la prevalenza dell'Epatite C. Anche per l'Italia, sebbene sia uno dei paesi ad aver maggiormente contribuito come numero di lavori a definire l'epidemiologia della malattia, manca uno studio di prevalenza effettuato su un campione rappresentativo dell'intera popolazione italiana.
- L'incidenza della malattia mostra in Italia un trend in diminuzione fino al 2009, con una successiva stabilizzazione a tassi compresi tra 0,2 e 0,3 per 100.000 abitanti. Nonostante la bassa incidenza l'Italia è però il Paese europeo con il maggior numero sia di persone affette da infezione cronica da HCV che di decessi per HCC (quinta causa di morte per tumore).
- Considerando che la maggior parte delle infezioni sono state contratte nel passato, la prevalenza è la misura più importante per quantificare la dimensione del problema e guidare

la programmazione dell'utilizzo delle risorse sanitarie. Tuttavia i dati di prevalenza sono probabilmente sovrastimati, perché basati su stime regionali di studi condotti 15-20 anni fa e non è a tutt'oggi disponibile una stima precisa del numero di individui affetti e del numero di individui per severità di malattia o presenza di manifestazioni extra epatiche, rendendo ancora oggi difficile una stima affidabile dell'impatto clinico ed economico della malattia in Italia.

- Secondo il report dell'ECDC sarebbero oltre 3 milioni in Italia i soggetti con epatite da HCV allo stato cronico (prevalenza 5,2%), ma le stime variano ampiamente a seconda delle fonti utilizzate e della metodologia considerata per stimare la prevalenza. Ad esempio, considerando la prevalenza di anticorpi anti HCV al 2%, Gower et al si aspettano circa un milione di soggetti con infezione cronica, mentre basandosi sulla viremia (prevalenza 1,5%) questi sarebbero circa 768 mila, ma con un ampio intervallo di confidenza (615.000-2.805.000).
- Secondo il modello matematico elaborato da Mariano et al, la prevalenza della positività dell'RNA virale sta progressivamente diminuendo, passando dal 4,2% nel 1995 (2,4 milioni di individui) al 3,2% nel 2005 (1,8 milioni di individui), consentendo di stimare una prevalenza di circa il 2% (1,3 milioni di individui) e dell'1% (500 mila individui), rispettivamente nel 2015 e 2030.
- D'altra parte, gli studi puntuali pubblicati tra il 1993 ed il 2009 riportano una prevalenza della positività degli anticorpi oscillante tra lo 0,2% ed il 24,6%, mentre la positività dell'HCV RNA oscilla rispettivamente tra l'1% ed il 19,7%.
- Tra gli studi pubblicati quello che può essere considerato maggiormente rappresentativo della popolazione italiana è quello pubblicato da Ansaldi e collaboratori nel 2005, ma che si riferisce alla prevalenza della malattia tra il 1996 ed il 1997. In questo studio la prevalenza della positività anticorpale è pari al 2,7% (IC 95%: 2,2-

3,2), mentre l'RNA virale è presente nell'1.4% dei sieri analizzati.

- Recentemente l'Associazione dei pazienti EpaC ha prodotto un dossier in cui si stima che al 1° Gennaio 2016 i pazienti diagnosticati ed eleggibili a un trattamento antivirale HCV (dato quindi non rappresentativo della totalità dei soggetti affetti da Epatite C) fossero compresi tra 163.148 e 187.756. Inoltre la prevalenza di pazienti con diagnosi nota e relativa esenzione 016 è risultata pari allo 0.364% (minima in Sicilia - 0.107% - e massima in Lombardia - 0.546%).
- Al fine di poter disporre di dati rappresentativi della popolazione con

infezione da HCV e di poter meglio caratterizzare il genotipo virale e gli altri aspetti dell'evoluzione della malattia, nel 2012 è stata creata la piattaforma italiana per lo studio di terapie epatite virale (PITER). Recentemente si sono resi disponibili i primi dati su oltre 6000 soggetti che confermano la prevalenza del genotipo 1 (58%, così distribuito: genotipo 1=3%; genotipo 1a=11%; genotipo 1b = 44%), seguito dal genotipo 2 (15%), 3 (10%) e 4 (6%). Inoltre, tra i pazienti per cui era disponibile il fibroscan, il 41% presentava uno stadio di fibrosi F0-F1, il 15% uno stadio F2, il 12% uno stadio F3 e il 32% uno stadio F4/Cirrosi.

Bibliografia

- [1] WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. World Health Organization 2014
- [2] Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006;45:529-538
- [3] WHO. Hepatitis C - Fact sheet. Updated July 2016. Disponibile: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>. ultimo accesso 18/07/2016
- [4] Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333-42
- [5] Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int*. 2009;29 Suppl 1:74-81
- [6] Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014 Nov;61(1 Suppl):S45-57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027
- [7] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-2128
- [8] White DL, Ratzin V, El Seragh HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2008;49(5):831-44
- [9] Mehta SH, Brancati FL, Sullkowsky MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000;133(8):592-9
- [10] Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Colaci M, Fallahi P, Piluso A, Antonelli A, Zignego AL. Hepatitis C virus syndrome: A constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer. *World J Hepatol* 2015;27;7(3):327-43
- [11] Zignego AL, Gragnani L, Piluso A, Sebastiani M, Giuggioli D, Fallahi P, Antonelli A, Ferri C. Virus-driven autoimmunity and lymphoproliferation: the example of HCV infection. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11(1):15-31
- [12] Hope VD, Eramova I, Capurro D, Donoghoe MC: Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association. *Epidemiol Infect* 2014, 142:270-286
- [13] WHO Europe. Hepatitis C in the WHO European Region. 2015 http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/283357/fact-sheet-en-hep-c.pdf?ua=1
- [14] European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report for 2015 - Hepatitis C [Internet]. Stockholm: ECDC; 2017. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/publications/surveillance_reports/annual_epidemiological_report/Pages/epi_index.aspx - Disponibile: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/hepatitis_C/Pages/Annual-Epidemiological-Report-for-2015.aspx#sthash.FzESxObX.dpuf
- [15] Hahne SJ, Veldhuijzen IK, Wiessing L, Lim TA, Salminen M, Laar M: Infection with hepatitis B and C virus in Europe: a systematic review of prevalence and cost-

- effectiveness of screening. *BMC Infect Dis* 2013, 13:181
- [16] European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm: ECDC; 2010
- [17] Mele A, Tosti ME, Spada E, Mariano A, Bianco E, e il Gruppo collaborativo SEIEVA. Epidemiologia dell'epatite virale acuta: venti anni di sorveglianza del SEIEVA in Italia e rassegna della letteratura. 2006, *Rapporti ISTISAN* 06/12
- [18] Spada E, Mele A, Mariano A, Zuccaro O, Tosti ME; SEIEVA collaborating group. Risk factors for and incidence of acute hepatitis C after the achievement of blood supply safety in Italy: results from the national surveillance system. *J Med Virol* 2013;85(3):433-40
- [19] Mühlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczynski G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health*. 2009;9:34. doi:10.1186/1471-2458-9-34
- [20] Kondili L, Quaranta M.G, Falzano L, and PITER Collaborating Group. PITER-HCV cohort study as part of the Italian platform for the study of viral hepatitis therapies. 2015, vii, 39 p. *Rapporti ISTISAN* 15/35
- [21] Mariano A, Scalia Tomba G, Tosti ME, Spada E, Mele A. Estimating the incidence, prevalence and clinical burden of hepatitis C over time in Italy. *Scand J Infect Dis*. 2009;41(9):689-99. doi: 10.1080/00365540903095358
- [22] World Health Organization: Hepatitis C-global prevalence (update). *Wkly Epidemiol Rec* 1999, 74(49):425-427
- [23] Touzet S, et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection in seven European Union countries: a critical analysis of the literature. HENCORE Group. (Hepatitis C European Network for Co-operative Research. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2000;12(6):667-78
- [24] Mele A, Mariano A, Sampaolo L, D'Angelo F. Expert Consensus Conference. Lo screening per infezione da virus dell'epatite C negli adulti in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 4-5 maggio 2005. 2006, vii, 93 p. *Rapporti ISTISAN* 06/47
- [25] Gessoni G, Manoni F. Prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies among teenagers in the Venetian area: a seroepidemiological study. *Eur J Med* 1993; 2: 79-82.
- [26] Patti AM, Bellocci C, Bagnod S, et al. A serological study of the spread of hepatitis C infection in 14-year-old residents of the Lazio region. *Ann Ig* 1994; 6: 637-40.
- [27] Romanò L, Azara A, Chiaramonte M, et al. Low prevalence of anti-HCV antibody among Italian children. *Infection* 1994; 22: 350-52.
- [28] D'Amelio R, Stroffolini T, Matricardi PM, et al. Low prevalence of anti-HCV antibodies among Italian Air Force recruits. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 12-4.
- [29] Fiore G, Di Leo A, Bianco M, et al. Epidemiologia dell'infezione da virus C dell'epatite in un comune dell'Italia meridionale. *Minerva Gastroenterol Dietol* 1995; 41: 71-5.
- [30] Stroffolini T, Menchinelli M, Taliani G, et al. High prevalence of hepatitis C virus infection in a small central Italian town: lack of evidence of parenteral exposure. *Ital J Gastroenterol* 1995; 27: 235-8.
- [31] Guadagnino V, Stroffolini T, Rapicetta M, et al. Prevalence, risk factors and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: a community-based survey in Southern Italy. *Hepatology* 1997; 26: 1006-11.
- [32] Monica F, Lirussi F, Nassuato G, et al. Hepatitis C virus infection and related chronic liver disease in a resident elderly population: the Silea study. *J Viral Hepatitis* 1998; 5: 345-351.
- [33] Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut* 1999; 44: 874-880.
- [34] Maggi G, Armitano S, Brambilla L, et al. Hepatitis C infection in an Italian population not selected for risk factors. *Liver* 1999; 19: 427-31.
- [35] Loviselli A, Oppo A, Velluzzi F, et al. Independent expression of serological markers of thyroid autoimmunity and hepatitis virus C infection in the general population: results of a community-based study in north-western Sardinia. *J Endocrinol Invest* 1999; 22: 660-5.
- [36] Maio G, D'Argenio P, Stroffolini T, et al. Hepatitis C virus infection and alanine transaminase levels in the general population: a survey in a Southern Italian town. *J Hepatol* 2000; 33: 116-120
- [37] Baldo V, Floreani A, Menegon T, et al. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the elderly: a seroepidemiological study in a nursing home and in an open population. *Gerontology* 2000; 46: 194-198.
- [38] Coppola RC, Masia G, Pradat P, Trepo C, Carboni G, Argiolas F, Rizzetto M: Impact of hepatitis C virus infection on healthy subjects on an Italian island. *J Viral Hepat* 2000, 7:130-137.
- [39] Raffaele A, Valenti M, Iovenitti M, et al. High prevalence of HCV infection among the general population in a rural area of central Italy. *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 41-46.
- [40] Di Stefano R., Stroffolini T, Ferraro D, et al. Endemic hepatitis C virus infection in a Sicilian town: further evidence for iatrogenic transmission. *J Med Virol* 2002; 67: 339-344.
- [41] Kondili LA, Chionne P, Costantino A, et al. Infection rate and spontaneous seroreversion of anti-hepatitis C virus during the natural course of hepatitis C virus infection in

- the general population. *Gut* 2002; 50: 693-6.
- [42] Campello C, Poli A, Dal MG, Besozzi-Valentini F: Seroprevalence, viremia and genotype distribution of hepatitis C virus: a community-based population study in northern Italy. *Infection* 2002, 30:7-12.
- [43] Alberti A, Noventa F, Benvegna L, Boccato S, Gatta A: Prevalence of liver disease in a population of asymptomatic persons with hepatitis C virus infection. [summary for patients in *Ann Intern Med*. 2002 Dec 17;137 (12):136; PMID: 12484740]. *Ann Intern Med* 2002, 137:961-964.
- [44] Mazzeo C, Azzaroli F, Giovanelli S, et al. Ten year incidence of HCV infection in northern Italy and frequency of spontaneous viral clearance. *Gut* 2003; 52: 1030-4.
- [45] Pendino GM, Mariano A, Surace P, et al. Prevalence and etiology of altered liver tests: a population-based survey in a Mediterranean town. *Hepatology* 2005; 41:1151-59.
- [46] Montella M, Crispo A, Grimaldi M, Angeletti C, Amore A, Ronga D, Sabbatini M, Pisani A, Spiteri D, Serraino D: Prevalence of hepatitis C virus infection in different population groups in southern Italy. [erratum appears in *Infection*. 2005 Apr;33(2):103 Note: Sabbatini, M [corrected to Sabbatini, M]]. *Infection* 2005, 33:9-12.
- [47] Ansaldi F, Bruzzone B, Salmaso S, Rota MC, Durando P, Gasparini R, Icardi G. Different seroprevalence and molecular epidemiology patterns of hepatitis C virus infection in Italy. *J Med Virol*. 2005 Jul;76(3):327-32.
- [48] Petti S, Divizia M, Donia D, D' Arca AS, Tarsitani G, Fabi G, Pana A: Analysis of the shift of the transmission pattern for hepatitis C in a community in Central Italy. *New Microbiol* 2006, 29:207-209.
- [49] Fabris P, Baldo V, Baldovin T, Bellotto E, Rassu M, Trivello R, Tramarin A, Tositti G, Floreani A: Changing epidemiology of HCV and HBV infections in Northern Italy: a survey in the general population. *J Clin Gastroenterol* 2008, 42:527-532.
- [50] Fusco M, Girardi E, Piselli P, Palombino R, Polesel J, Maione C, Scognamiglio P, Pisanti FA, Solmone M, Di Cicco P, Ippolito G, Franceschi S, Serraino D; Collaborating Study Group. Epidemiology of viral hepatitis infections in an area of southern Italy with high incidence rates of liver cancer. *Eur J Cancer*. 2008 Apr;44(6):847-53. doi: 10.1016/j.ejca.2008.01.025.
- [51] Cozzolongo R, Osella AR, Elba S, Petrucci J, Buongiorno G, Giannuzzi V, Leone G, Bonfiglio C, Lanzilotta E, Manghisi OG, Leandro G; NUTRIHEP Collaborating Group, Donnalioia R, Fanelli V, Mirizzi F, Parziale L, Crupi G, Detomaso P, Labbate A, Zizzari S, Depalma M, Polignano A, Lopinto D, Daprile G. Epidemiology of HCV infection in the general population: a survey in a southern Italian town. *Am J Gastroenterol*. 2009 Nov;104(11):2740-6. doi: 10.1038/ajg.2009.428.
- [52] Gardini I, Bartoli M, Conforti M, Mennini F.S, Marcellusi A, Lanati E. HCV - Estimation of the number of diagnosed patients eligible to the new anti-HCV therapies in Italy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20 (1 Suppl): 7-10
- [53] Ansaldi F, Orsi A, Sticchi L, Bruzzone B, Icardi G. Hepatitis C virus in the new era: Perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2014;20(29):9633-9652. doi:10.3748/wjg.v20.i29.9633
- [54] Alberti A, Lacoïn L, Morais E, Lefevre C, Abogunrin S, Iheanacho I. Literature review of the distribution of hepatitis C virus genotypes across Europe. *J Med Virol*. 2016 May 12. doi: 10.1002/jmv.24573
- [55] Zani C, Pasquale L, Bressanelli M, Puoti M, Paris B, Coccaglio R, et al. The epidemiological pattern of chronic liver diseases in a community undergoing voluntary screening for hepatitis B and C. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2011;43(8):653-8
- [56] Grigorescu M. HCV genotype 1 is almost exclusively present in Romanian patients with chronic hepatitis C. *Journal of gastrointestinal and liver diseases*. 2009;18(1):45-50
- [57] Matera G, Lamberti A, Quirino A, Foca D, Giancotti A, Barreca GS, et al. Changes in the prevalence of hepatitis C virus (HCV) genotype 4 in Calabria, Southern Italy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002 Mar;42(3):169-173
- [58] Liberto MC, Marascio N, Zicca E, Matera G. Update on epidemiology of HCV in Italy: focus on the Calabria Region. *BMC Infectious Diseases* 2014 14(Suppl 5):S2
- [59] Kondili LA, Vella S; PITER Collaborating Group. PITER: An ongoing nationwide study on the real-life impact of direct acting antiviral based treatment for chronic hepatitis C in Italy. *Dig Liver Dis*. 2015 Sep;47(9):741-3. doi: 10.1016/j.dld.2015.05.022]; [Kondili L, Quaranta M.G, Falzano L, and PITER Collaborating Group. PITER-HCV cohort study as part of the Italian platform for the study of viral hepatitis therapies. 2015, vii, 39 p. *Rapporti ISTISAN* 15/35



Elbasvir - Grazoprevir (Zepatier) aspetti di efficacia, sicurezza e place in therapy

Jovana Stojanovic, Flavia Kheiraoui

STORIA NATURALE DELL'INFEZIONE DA HCV

Per quanto riguarda la storia naturale della malattia, fino all'80% dei casi si presentano con infezione da HCV asintomatica e anitterica. I sintomi, quando presenti, sono spesso aspecifici, mentre il decorso fulminante e fatale è piuttosto raro (0,1%) [1].

Circa il 15-45% delle persone infettate elimina spontaneamente il virus entro 6 mesi dall'infezione senza alcun trattamento. Sfortunatamente, nel 55-85% dei casi la malattia può evolvere nella forma cronica, che può a sua volta esitare in cirrosi epatica (15-30% a 20 anni), insufficienza epatica e carcinoma epatocellulare [2,3].

Una volta che il paziente ha sviluppato la cirrosi, c'è un rischio annuale di epatocarcinoma dell'1-5% e di malattia epatica terminale del 3-6%. Inoltre, il rischio di morte ad un anno da un episodio di scompenso epatico è di circa il 15-20% [4].

L'HCV si trasmette per via ematica, molto spesso, soprattutto in passato, a causa della condivisione delle siringhe tra i soggetti che fanno uso di droghe iniettabili, del riutilizzo o della sterilizzazione inadeguata di apparecchiature mediche e della trasfusione di sangue e

emoderivati infetti. Meno frequentemente, l'HCV può essere trasmesso sessualmente e per via materno-fetale, quest'ultima stimata generalmente con un tasso di trasmissione del 5% [5].

OBIETTIVI E ENDPOINT DELLA TERAPIA PER HCV

L'obiettivo della terapia è quello di curare l'infezione da HCV al fine di prevenire le complicanze delle malattie epatiche ed extraepatiche ad essa correlate, comprese necro-infiammazione, fibrosi, cirrosi, cirrosi scompensata, HCC, gravi manifestazioni extraepatiche e morte (la European Association for the Study of the Liver (EASL) ha pubblicato raccomandazioni sul trattamento della Epatite C).

L'endpoint della terapia è una risposta virologica sostenuta (SVR) definita da HCV RNA non rilevabile a 12 (SVR 12) o 24 settimane (SVR 24) dalla fine della terapia (A1), accertata con metodo di diagnostica molecolare con sensibilità <15IU/ml. In passato, si era scelto come segno di remissione virologica dell'infezione da HCV la carica virale negativa (HCV RNA) dopo 24 settimane dal completamento della terapia

FIGURA 1

STORIA NATURALE DELLA INFEZIONE HCV (WHO LINEE GUIDA)



antivirale ed è stato questo l'SVR considerato durante l'epoca in cui si utilizzava la terapia con interferone. Oggi, l'utilizzo di Agenti Antivirali ad azione Diretta (DAA) ha portato l'SVR 12 a diventare il segno dell'efficacia della cura dato che la concordanza tra SVR 12 e SVR 24 supera il 99%. Senza dubbio il trattamento con DAA ha rivoluzionato l'approccio all'epatite C [6,7].

Gli alti tassi di SVR riscontrati nei pazienti si traducono in un miglioramento dei risultati clinici, in particolare per quanto riguarda la mortalità in generale e quella relativa alle malattie del fegato e i benefici più importanti si rilevano nei pazienti con cirrosi. Studi con follow-up a lungo termine hanno dimostrato che all'SVR corrisponde la remissione definitiva dell'infezione da HCV nel 99% dei casi [8].

Si è anche rilevata una diminuzione da 2.5 a 5% di rischio di incidenza di HCC e un miglioramento nelle complicanze derivate da ipertensione portale.

Sebbene il meccanismo/i sottostante la diminuzione di questo rischio debba ancora essere chiaramente individuato, si è concordi nell'affermare che la regressione della fibrosi gioca un ruolo determinante [9].

In ogni caso la maggiore possibilità di accedere al trattamento antivirale non deve essere data per scontata: i somministratori della terapia dovrebbero tenere a mente che l'SVR è un endpoint intermedio del trattamento che favorisce un miglioramento dei risultati clinici a lungo termine ma che l'assistenza ai nostri pazienti non deve terminare con l'SVR. Per esempio, l'EASL ha sottolineato che in pazienti con stadi avanzati di cirrosi e fibrosi, l'eradicazione dell'HCV riduce il tasso di scompenso e porta alla riduzione, ma non all'abolizione, del rischio di HCC. Per questo la commissione di studio raccomanda di continuare a monitorare questi pazienti per eventuale HCC.

INDICAZIONI ALLA TERAPIA

In conformità con le più recenti linee guida EASL, il trattamento antivirale deve essere preso in considerazione per tutti i pazienti naive o precedentemente trattati, con malattie epatiche compensate o scompensate correlate a HCV e che siano disposti a sottoporsi al trattamento e non abbiano nessuna controindicazione alla terapia [10].

La priorità di accesso al trattamento

dovrebbe essere garantita ad alcune categorie di pazienti, in base a:

- **stadio della fibrosi**
 - La priorità deve essere data a pazienti con fibrosi o con cirrosi significative (punteggio METAVIR F2, F3 o F4) (grado di evidenza A1);
 - i pazienti con cirrosi scompensata (punteggio Child-Pugh B e C) (grado di evidenza A1);
- **presenza di manifestazioni extraepatiche dell'infezione da HCV** (vasculite sintomatica associata a crioglobulinemia mista correlata ad HCV, nefropatia autoimmune correlata ad HCV e linfoma non Hodgkin a cellule B) (grado di evidenza A1).
- **Recidiva dell'infezione da HCV dopo trapianto di fegato** (grado di evidenza A1)

- **rischio di trasmissione di HCV**

La priorità del trattamento deve essere data, indipendentemente dallo stadio della fibrosi, agli individui a rischio di trasmissione HCV, compresi gli utilizzatori attivi di droghe da iniezione, agli uomini che abbiano rapporti con uomini con pratiche sessuali ad alto rischio, alle donne in età fertile che desiderino una gravidanza, ai pazienti in emodialisi ed ai detenuti (grado di evidenza A1). Il trattamento non è raccomandato per pazienti con aspettativa di vita limitata dovuta a comorbidità non epato-correlate (grado di evidenza B2).

RAPIDA SINTESI DEI FARMACI DISPONIBILI CON PARTICOLARE ATTENZIONE A QUELLI CON AGENTI ANTIVIRALI AD AZIONE DIRETTA (DAA)

Il primo regime di terapia per HCV comprendeva l'interferone alfa, (una citochina rilasciata dalle cellule ospiti in presenza dell'agente patogeno) che inibiva la replicazione di HCV e modulava la risposta immunitaria delle cellule ospiti contro le cellule epatiche infette da HCV. L'efficacia della terapia fu aumentata fino ad un 40-65% in più con l'aggiunta di ribavirina e introducendo il processo di peghilazione che prolungava l'emivita dell'interferone. Tuttavia i regimi con combinazione di interferone peghilato e ribavirina non erano ben tollerati e si associavano a gravi effetti collaterali [2].

La studio delle proteine virali dell'HCV ha permesso negli ultimi anni la creazione di

farmaci disegnati ad hoc per inibire gli enzimi e le proteine responsabili del ciclo replicativo dell'HCV, denominati agenti antivirali ad azione diretta (DAA) [11].

L'emergere dei farmaci DAA, che vanno a colpire tre importanti proteine virali, la proteasi NS3/4A, la proteina NS5A e la RNA-polimerasi NS5B, ha profondamente mutato lo scenario della terapia per l'infezione cronica da HCV.

I DAA hanno portato ad una risposta virologica più elevata (l'SVR determinata da carica virale non rilevabile HCV RNA a 12 settimane dal completamento della terapia) rispetto alle terapie basate su interferone. La durata della terapia è più breve, i farmaci sono somministrati per via orale e hanno meno effetti collaterali. Molte terapie contenenti DAA consentono di ottenere SVR nel 90% dei casi [12], anche se poi gli specifici DAA hanno ognuno una diversa efficacia terapeutica, anche in relazione ai differenti genotipi virali, e specifiche reazioni avverse e interazioni con gli altri farmaci [11].

I primi DAA che furono messi in

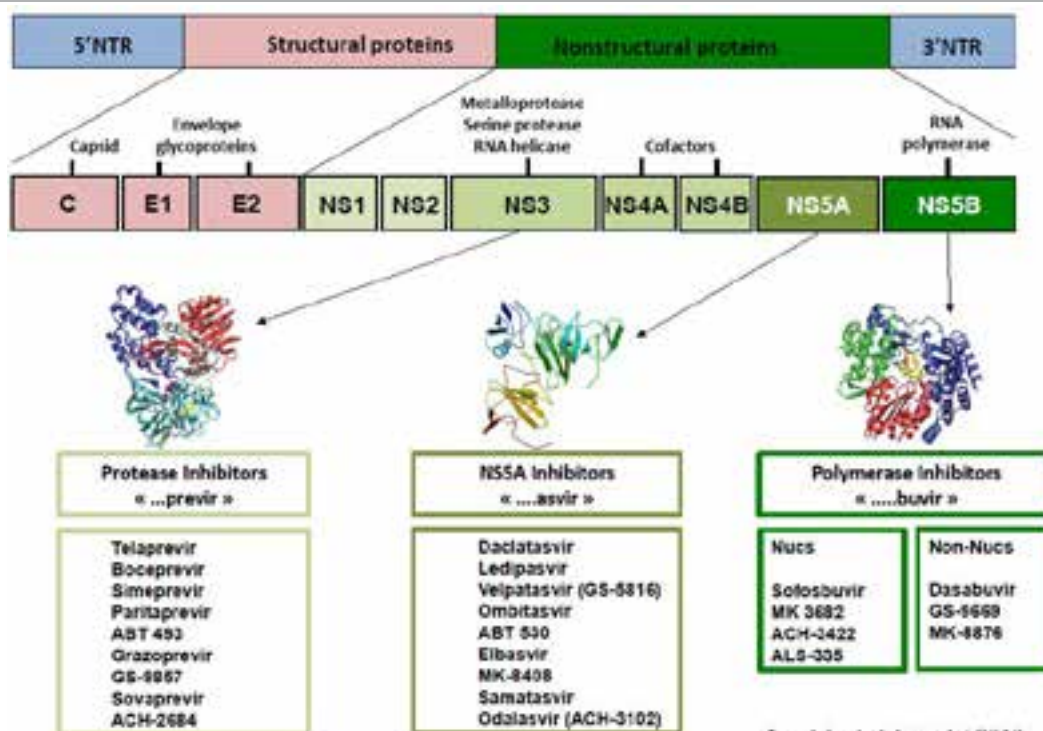
commercio erano gli inibitori di proteasi di prima generazione boceprevir e telaprevir che dovevano essere somministrati insieme con interferone e ribavirina. Risultavano efficaci solo nel trattamento di pazienti con infezione di genotipo 1; inoltre causavano frequenti e a volte gravi effetti collaterali specialmente nei pazienti con stadio avanzato della malattia.

I DAA di seconda generazione, definiti anche come "farmaci senza interferone", mostrarono livelli di efficacia più elevati e maggiore sicurezza. La combinazione di 2 o 3 sottoclassi di DAA ha dimostrato di avere un'eccellente efficacia generale, anche se è necessario tenere a mente che la scelta della terapia deve essere poi effettuata in base al genotipo virale, alla presenza o meno di cirrosi, all'eventuale utilizzo di altri farmaci e ad altre considerazioni soprattutto correlate alle caratteristiche del singolo paziente.

Nonostante gli alti tassi di SVR raggiunti con i DAA, ci sono ancora degli aspetti da affrontare. Per esempio, la terapia è a volte somministrata per un periodo superiore alle 12 settimane (24 settimane). Inoltre, il trattamento

FIGURA 2

IL GENOMA HCV RNA SERVE DA TEMPLATE PER LA REPLICAZIONE VIRALE E COME RNA VIRALE MESSAGGERO PER LA PRODUZIONE VIRALE. E' TRASLATO IN UNA POLIPROTEINA SCISSA DA PROTEASI. TUTTI GLI ENZIMI HCV, LE PROTEASI NS2-3 E NS3-4A, LE ELICASI NS3 E NS5B RDRP, SONO ESSENZIALI PER LA REPLICAZIONE DELL'HCV E DIVENTANO DI CONSEGUENZA POTENZIALI TARGET DEI FARMACI.



di pazienti cirrotici o con precedente fallimento alla terapia, richiede spesso la somministrazione di RBV e/o un prolungamento della durata della terapia oltre le 12 settimane. Ancora, alcune combinazioni di DAA necessitano di una somministrazione giornaliera di molte pillole e questo può creare difficoltà ai i pazienti.

In generale le interazioni tra alcuni DAA e i farmaci più comuni somministrati ai pazienti affetti da HCV sono problemi che si presentano frequentemente (ad es. interazioni con inibitori di pompa protonica, anti ipertensivi, antiaritmici etc.). Anche l'uso concomitante di ritonavir come potenziatore farmacocinetico può portare ad un rischio più alto di interazione tra farmaci.

Le alternative terapeutiche per pazienti con infezione HCV associate a significative comorbidità, quali gli stadi avanzati di insufficienza renale o pazienti in dialisi, sono limitate. Inoltre le possibilità di ritrattamento per pazienti che hanno già fallito un regime con DAA, non sono ancora state ben definite. Infine, l'efficacia dei DAA contro alcuni genotipi virologici (ad es. G2, G3) non è ancora ottimale [13].

Tutti i farmaci per HCV disponibili nell'area dell'Unione Europea sono stati elencati in recenti raccomandazioni pubblicate dalla European Association for the Study of the Liver (EASL).

L'elenco dell'ottobre 2016 dei diversi DAA approvati per il trattamento delle persone con infezione da HCV è stato evidenziato anche dalla World Health Organization (WHO) nell'ambito delle linee guida per lo screening e il trattamento di pazienti con infezione da epatite cronica C [14].

Nel 2015 l'Associazione Europea per lo Studio del Fegato (EASL) ha pubblicato delle raccomandazioni al trattamento dell'epatite

C relative ai farmaci approvati nell'Unione Europea. Queste raccomandazioni si rivolgono ai medici e agli altri fornitori di assistenza medica nonché ai pazienti o altri individui interessati che nel momento di dover fare delle scelte di tipo clinico possano trovare un modello attuale di gestione ottimale dei pazienti con infezioni acute e croniche da HCV cui fare riferimento.

DESCRIZIONE DEL FARMACO

ZEPATIER è indicato per il trattamento dell'epatite C cronica (chronic hepatitis C, CHC) negli adulti. ZEPATIER combina due agenti antivirali ad azione diretta: elbasvir e grazoprevir. Una compressa rivestita con film contiene 50 mg di elbasvir e 100 mg di grazoprevir e la dose raccomandata è una compressa una volta al giorno [15].

Meccanismo d'azione e proprietà farmacocinetiche

ZEPATIER combina due agenti antivirali ad azione diretta dotati di meccanismi d'azione distinti e di profili di resistenza non sovrapponibili in grado di agire sull'HCV a più livelli durante il ciclo di vita del virus.

ZEPATIER contiene elbasvir (un inibitore dell'HCV NS5A) e grazoprevir (un inibitore della proteasi HCV NS3/4A). Elbasvir è essenziale per la replicazione dell'RNA virale e l'assemblaggio del virione, mentre grazoprevir è necessaria per il clivaggio proteolitico della poliproteina codificata dall'HCV (nelle forme mature delle

FIGURA 3

FARMACI APPROVATI NELL'UNIONE EUROPEA NEL 2016 PER LA CURA DELL'INFEZIONE DA HCV

Product	Presentation	Posology
Sofosbuvir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir	One tablet once daily (morning)
Sofosbuvir/ledipasvir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir and 90 mg of ledipasvir	One tablet once daily (morning)
Sofosbuvir/velpatasvir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir and 100 mg of velpatasvir	One tablet once daily (morning)
Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir	Tablets containing 75 mg of paritaprevir, 12.5 mg of ombitasvir and 50 mg of ritonavir	Two tablets once daily (morning)
Dasabuvir	Tablets containing 250 mg of dasabuvir	One tablet twice daily (morning and evening)
Grazoprevir/elbasvir	Tablets containing 100 mg of grazoprevir and 50 mg of elbasvir	One tablet once daily (morning)
Daclatasvir	Tablets containing 30 or 60 mg of daclatasvir	One tablet once daily (morning)
Simeprevir	Capsules containing 150 mg of simeprevir	One capsule once daily (morning)
Ribavirin	Capsules containing 200 mg of ribavirin	Two capsules in the morning and 3 in the evening if body weight <75 kg or Three capsules in the morning and 3 in the evening if body weight ≥75 kg (or less if dose reduction needed)

TABELLA 1

CLASSI DI DAA CHE SONO STATI APPROVATI PER IL TRATTAMENTO DI HCV (WHO)

NS3/4A protease inhibitors	NS5A inhibitors	NS5B nucleotide polymerase inhibitors	NS5B non-nucleoside polymerase inhibitors
asunaprevir	daclatasvir*	sofosbuvir (nucleotide)* in fixed-dose combinations with ledipasvir or velpatasvir	dasabuvir* used with ombitasvir/ paritaprevir
paritaprevir* fixed-dose combination with ombitasvir	elbasvir fixed-dose combination with grazoprevir		
simeprevir	ledipasvir* fixed-dose combination with sofosbuvir		
grazoprevir fixed-dose combination with elbasvir	ombitasvir* fixed-dose combination with paritaprevir		
	velpatasvir fixed-dose combination with sofosbuvir		

n. ribavirin

* included in the WHO List of Essential Medicines; grazoprevir, elbasvir and velpatasvir were not on the market until 2016 (21)

FIGURA 4

RACCOMANDAZIONI DELLA EASL DEL 2016 PER IL TRATTAMENTO DI PAZIENTI AFFETTI DA EPATITE C SENZA CIRROSI, HCV MONOINFETTI O HCV/HIV COINFETTI, COMPRESI I PAZIENTI NAIVE E I PAZIENTI CON FALLIMENTO A PRECEDENTE TERAPIA CON PEGIFN-ALFA E RIBAVIRINA (RBV)

Patients	Treatment-naïve or -experienced	Sofosbuvir + ledipasvir	Sofosbuvir + velpatasvir	Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir and dasabuvir	Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Grazoprevir/ elbasvir	Sofosbuvir and dasabuvir	Sofosbuvir and simeprevir
Genotype 1a	Treatment-naïve	8-12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	8-12 wk with ribavirin	No	12 wk, no ribavirin if HCV RNA <500,000 (5.8 log) IU/ml ^a or 10 wk with ribavirin if HCV RNA >500,000 (5.8 log) IU/ml ^a	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced	12 wk with ribavirin* or 24 wk, no ribavirin					12 wk with ribavirin* or 24 wk, no ribavirin	
Genotype 1b	Treatment-naïve	8-12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	8-12 wk, no ribavirin	No	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced	12 wk, no ribavirin		12 wk, no ribavirin				
Genotype 2	Both	No	12 wk, no ribavirin	No	No	No	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-naïve	No	12 wk, no ribavirin	No	No	No	12 wk, no ribavirin	No
Genotype 3	Treatment-naïve	No	12 wk, no ribavirin	No	No	No	12 wk with ribavirin* or 24 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced		12 wk with ribavirin* or 24 wk, no ribavirin					
Genotype 4	Treatment-naïve	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No	12 wk with ribavirin	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin
	Treatment-experienced	12 wk with ribavirin* or 24 wk, no ribavirin				12 wk, no ribavirin if HCV RNA <500,000 (5.8 log) IU/ml ^a or 10 wk with ribavirin if HCV RNA >500,000 (5.8 log) IU/ml ^a	12 wk with ribavirin* or 24 wk, no ribavirin	12 wk with ribavirin* or 24 wk, no ribavirin
Genotype 5 or 6	Treatment-naïve	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No	No	No	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced	12 wk with ribavirin* or 24 wk, no ribavirin					12 wk with ribavirin* or 24 wk, no ribavirin	

All ribavirin only in patients with RNA that confer high-level resistance to NS5A inhibitors at baseline if RAS testing available.

*Adding to 16 weeks and all ribavirin only in patients with RNA that confer resistance to effective at baseline if RAS testing available.

All ribavirin only in patients with NS5A RAS WT or in absence of RAS baseline available.



FIGURA 5

RACCOMANDAZIONI EASL DEL 2016 PER PAZIENTI AFFETTI DA EPATITE C CRONICA CON CIRROSI COMPENSATA (CHILD-PUGH A) HCV MONOINFETTI O HCV/HIV COINFETTI, COMPRESI I PAZIENTI NAIVE E PAZIENTI CON FALLIMENTO A PRECEDENTE TERAPIA CON PEGIFN-ALFA E RIBAVIRIN (RVB)

Patients	Treatment-naïve or experienced	Sofosbuvir/ledipasvir	Sofosbuvir/velpatasvir	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Grazoprevir/elbasvir	Sofosbuvir and velpatasvir	Sofosbuvir and simeprevir
Genotype 1a	Treatment-naïve	8-12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	12 wk with ribavirin	No	12 wk, no ribavirin if HCV RNA \leq 800,000 (5.9 log) IU/mL ^a or 16 wk with ribavirin if HCV RNA $>$ 800,000 (5.9 log) IU/mL ^a	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced	12 wk with ribavirin* or 24 wk, no ribavirin					12 wk with ribavirin ^b or 24 wk, no ribavirin	
Genotype 1b	Treatment-naïve	8-12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	8-12 wk, no ribavirin	No	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced	12 wk, no ribavirin		12 wk, no ribavirin				
Genotype 2	Both	No	12 wk, no ribavirin	No	No	No	12 wk, no ribavirin	No
Genotype 3	Treatment-naïve	No	12 wk, no ribavirin	No	No	No	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced		12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin				12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin	
Genotype 4	Treatment-naïve	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No	12 wk with ribavirin	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin
	Treatment-experienced	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin				12 wk, no ribavirin if HCV RNA \leq 800,000 (5.9 log) IU/mL ^a or 16 wk with ribavirin if HCV RNA $>$ 800,000 (5.9 log) IU/mL ^a	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin
Genotype 5 or 6	Treatment-naïve	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No	No	No	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin					12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin	

^aAdd ribavirin only in patients with NS5A that confer high-level resistance to NS5A inhibitors at baseline if RAS testing available.
^bProtocols to 16 weeks and add ribavirin only in patients with NS5A that confer resistance to elbasvir at baseline if RAS testing available.
^cAdd ribavirin only in patients with NS5A RAS Y93H at baseline if RAS testing available.

proteine NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) ed essenziale per la replicazione virale.

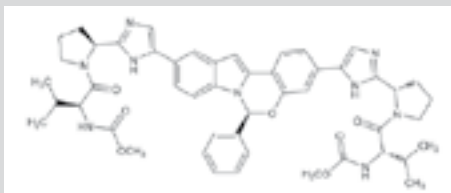
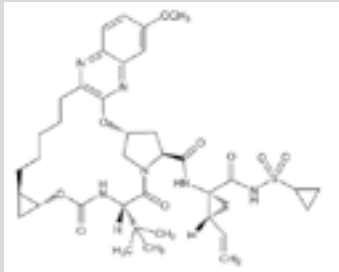
Per quanto riguarda le proprietà farmacocinetiche, a seguito della somministrazione di elbasvir/grazoprevir a soggetti con infezione da HCV, le concentrazioni plasmatiche di picco di elbasvir sono raggiunte a un Tmax medio di 3 ore (range da 3 a 6 ore); le concentrazioni plasmatiche di picco di grazoprevir sono raggiunte a un Tmax medio di 2 ore (range da 30 minuti a 3 ore).

Rispetto a quanto osservato in condizioni di digiuno, la somministrazione di una dose singola di elbasvir/grazoprevir con un pasto ad elevato contenuto lipidico (900 kcal, 500 kcal da lipidi) in soggetti sani ha determinato

una riduzione dell'AUC0-inf e della Cmax di elbasvir rispettivamente dell'11% e del 15% circa, e un aumento dell'AUC0-inf e della Cmax di grazoprevir rispettivamente di circa 1,5 volte e 2,8 volte. Tali differenze nell'esposizione a elbasvir e a grazoprevir non sono clinicamente rilevanti, pertanto elbasvir/grazoprevir può essere assunto con o senza cibo.

In riferimento alla distribuzione del farmaco, elbasvir e grazoprevir sono legati in modo considerevole (> 99,9 % e per il 98,8 % rispettivamente) alle proteine plasmatiche umane. Elbasvir e grazoprevir si legano entrambi all'albumina sierica umana e all' α 1-glicoproteina acida. Il legame alle proteine plasmatiche non è alterato in maniera

Categoria farmacoterapeutica	antivirali per uso sistemico; antivirale ad azione diretta
codice ATC:	J05AX68

	ELBASVIR	GRAZOPREVR
IUPAC nome	Dimethyl N,N'-((6S)-6-phenylindolo[1,2-c][1,3]benzoxazine-3,10-diyl)bis{1H-imidazole-5,2-diyl-(2S)-pyrrolidine-2,1-diyl[(2S)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl]}dicarbamate	(1aR,5S,8S,10R,22aR)-N-[(1R,2S)-1-[(Cyclopropylsulfonamido)carbonyl]-2-ethenylcyclopropyl]-14-methoxy-5-(2-methylpropan-2-yl)-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-Methanocyclopropano[1,10,3,6]dioxadiazacyclononadecino[11,12-b]quinoxaline-8-carboxamide
Formula molecolare	C ₄₉ H ₅₅ N ₉ O ₇	C ₃₈ H ₅₀ N ₆ O ₉ S
Peso molecolare	882.02	766.90
Formula di struttura		

significativa nei pazienti con compromissione epatica o renale.

Dagli studi di preclinica si vede che elbasvir si distribuisce nella maggior parte dei tessuti compreso il fegato mentre grazoprevir si distribuisce principalmente nel fegato presumibilmente facilitato dal trasportatore attivo OATP1B1/3 del fegato.

La media geometrica dell'emivita terminale apparente (media geometrica percentuale del coefficiente di variazione) è di circa 24 (24 %) ore con 50 mg di elbasvir e di circa 31 (34 %) ore con 100 mg di grazoprevir nei soggetti con infezione da HCV. Elbasvir e grazoprevir sono parzialmente eliminati mediante metabolismo ossidativo, principalmente tramite il CYP3A. Non sono stati rilevati metaboliti circolanti di elbasvir o grazoprevir nel plasma umano.

La principale via di eliminazione di elbasvir e grazoprevir è quella fecale; la quasi totalità (>

90 %) della dose radiomarcata è stata rinvenuta nelle feci rispetto a < 1 % nelle urine.

Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La percentuale di aumenti tardivi delle ALT durante il trattamento è direttamente correlata all'esposizione plasmatica a grazoprevir. Durante gli studi clinici con ZEPATIER con o senza ribavirina, < 1 % dei soggetti ha manifestato aumenti dei livelli di ALT rispetto ai livelli normali superiori a 5 volte il limite superiore del valore normale (ULN) e le percentuali più elevate sono state riscontrate nelle donne, negli soggetti asiatici e nei soggetti di età ≥ 65 anni.

Questi aumenti tardivi delle ALT sono stati riscontrati generalmente alla settimana 8 di trattamento o successivamente. Per questo motivo devono essere eseguiti test epatici di

laboratorio prima della terapia, alla settimana 8 di trattamento e come clinicamente indicato. Per i pazienti sottoposti a 16 settimane di terapia, deve essere eseguito un test epatico di laboratorio aggiuntivo alla settimana 12 di trattamento.

Interazioni tra ZEPATIER e altri medicinali

Per quanto riguarda le interazioni con altri farmaci, nella scheda tecnica di ZEPATIER sono riportate le *Interazioni con altri medicinali*, che si basano sui risultati ottenuti da studi condotti con ZEPATIER o elbasvir (EBR) e grazoprevir (GZR) usati singolarmente oppure rappresentano interazioni farmacologiche che possono verificarsi con l'uso di elbasvir o grazoprevir.

In questa parte del capitolo riporteremo l'elenco delle interazioni non clinicamente significative (per cui non è richiesto alcun aggiustamento della dose):

medicinali che riducono l'acidità

Antagonisti dei recettori H2: Famotidina
(20 mg in dose singola)/ elbasvir (50 mg in dose singola)/ grazoprevir (100 mg in dose singola)

Inibitori della pompa protonica:
Pantoprazolo (40 mg una volta al giorno)/ elbasvir (50 mg in dose singola)/ grazoprevir (100 mg in dose singola)

Antiacidi: Idrossido di alluminio o di magnesio; carbonato di calcio

antiaritmici

Digossina
(0,25 mg in dose singola)/ elbasvir (50 mg una volta al giorno)

antiasmatici

Montelukast
(10 mg in dose singola)/ grazoprevir (200 mg in dose singola)

agenti antivirali per HCV

Sofosbuvir
(400 mg di sofosbuvir in dose singola)/ elbasvir (50 mg una volta al giorno)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno)

agenti antivirali per HBV e HIV: inibitori nucleos(t)idici della trascrittasi inversa

Tenofovir disoproxil fumarato
(300 mg una volta al giorno)/ elbasvir (50

mg una volta al giorno)

(300 mg una volta al giorno)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno)

(300 mg una volta al giorno)/elbasvir (50 mg una volta al giorno)/grazoprevir (100 mg una volta al giorno)

Lamivudina, Abacavir, Entecavir

Emtricitabina (200 mg una volta al giorno)

agenti antivirali per HIV: inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa dell'HIV

Rilpivirina

(25 mg una volta al giorno)/ elbasvir (50 mg una volta al giorno)/grazoprevir(200 mg una volta al giorno)

agenti antivirali per HIV: inibitori dell'integrasi

Dolutegravir

(50 mg in dose singola)/ elbasvir (50 mg una volta al giorno)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno)

Raltegravir

(400 mg in dose singola)/ elbasvir (50 mg in dose singola)
(400 mg due volte al giorno)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno)

inibitori dell'HMG-CoA reduttasi

Pitavastatina

(1 mg in dose singola)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno)

Pravastatina

(40 mg in dose singola)/ elbasvir (50 mg una volta al giorno)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno)

immunosoppressori

Micofenolato mofetile

(1.000 mg in dose singola)/ elbasvir (50 mg una volta al giorno)/Grazoprevir (200 mg una volta al giorno)

Prednisone

(40 mg in dose singola)/ elbasvir (50 mg una volta al giorno)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno)

terapia sostitutiva con oppioidi

Buprenorfina/naloxone

(8 mg/2 mg in dose singola)/ elbasvir (50 mg in dose singola)

(8-24 mg/2-6 mg una volta al giorno)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno)

Metadone

(20-120 mg una volta al giorno)/ *elbasvir* (50 mg una volta al giorno)

(20-150 mg una volta al giorno)/ *grazoprevir* (200 mg una volta al giorno)

contraccettivi orali

Etinil estradiolo (EE) / Levonorgestrel (LNG)

(0,03 mg EE/0,15 mg LNG in dose singola)/ *elbasvir* (50 mg una volta al giorno)

(0,03 mg EE/ 0,15 mg LNG in dose singola)/ *grazoprevir* (200 mg una volta al giorno)

leganti dei fosfatiAcetato di calcio

(2.668 mg in dose singola)/ *elbasvir* (50 mg in dose singola)/ *grazoprevir* (100 mg in dose singola)

Sevelamer carbonato

(2.400 mg in dose singola)/ *elbasvir* (50 mg in dose singola)/ *grazoprevir* (100 mg in dose singola)

sedativiMidazolam

(2 mg in dose singola)/ *grazoprevir* (200 mg una volta al giorno)

Posologia e modo di somministrazione

Secondo le raccomandazioni della EASL, si deve stabilire anzitutto il genotipo e sottotipo del genotipo 1 (1a/1b) dell'HCV al fine di scegliere il tipo di terapia adatta (A1) [10].

Si raccomanda inoltre di testare i pazienti con infezione da HCV di genotipo 1a per la presenza di virus con polimorfismi associati a resistenza agli inibitori NS5A prima di iniziare il trattamento con Zepatier [16].

La dose raccomandata è una compressa una volta al giorno per uso orale. Non sono richiesti aggiustamenti della dose di ZEPATIER:

- nei pazienti anziani,
- nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa (inclusi i pazienti sottoposti a emodialisi o dialisi peritoneale)
- nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A).

Controindicazioni includono pazienti con compromissione epatica moderata o severa (Child-Pugh B o C).

La sicurezza e l'efficacia di ZEPATIER

non sono state stabilite nei soggetti sottoposti a trapianto di fegato e nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni di età. In caso di somministrazione combinata (Zepatier+ribavirina), la dose di ribavirina si basa sul peso (< 66 kg = 800 mg/die, da 66 a 80 kg = 1.000 mg/die, da 81 a 105 kg = 1.200 mg/die, > 105 kg = 1.400 mg/die) e si dovrebbe somministrare con cibo in due dosi distinte.

PANORAMICA SUGLI STUDI CLINICI**Metodologia**

E' stata condotta una revisione sistematica nei database di Medline e Cochrane per trovare risultati di trial clinici sulla combinazione grazoprevir/elbasvir. I termini utilizzati per la ricerca sono stati: grazoprevir, elbasvir, epatite C. Sono stati trovati 46 studi su cui è stato fatto uno screening ulteriore dei titoli, degli articoli e degli abstracts. Alla fine 8 trial clinici sono stati considerati idonei [17-24].

L'efficacia e la sicurezza della combinazione grazoprevir 100mg/elbasvir 50mg era stata già ampiamente valutata con vari trial clinici, condotti precedentemente all'approvazione, che comprendevano tipi diversi di popolazioni di pazienti la cui terapia consisteva di un dosaggio di una compressa giornaliera di grazoprevir e elbasvir. Per i soggetti che prendevano la ribavirina il dosaggio era tarato a seconda del peso (meno di 66kg=800mg al giorno; da 66 a 80 kg=1000mg al giorno; da 81 a 105 kg=1200mg al giorno; oltre i 105 kg=1400mg al giorno) e la somministrazione avveniva oralmente in due dosi da prendere con cibo.

Il primo risultato emerso da tutti i trial clinici è una risposta virologica sostenuta (SVR) determinata con HCV RNA al di sotto del limite inferiore di rilevazione (LLOQ) misurato a 12 settimane dal termine della terapia (SVR12). I valori di HCV RNA serico furono misurati nei test clinici utilizzando il COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV test (versione 2.0) con un LLOQ di 15 HCV RNA IU per mL, con l'eccezione di C-SCAPE dove venne utilizzato un LLOQ di 25 HCV RNA IU per mL [16].

Nelle sezione seguente evidenzieremo i risultati di ciascun test divisi per categoria secondo il genotipo e la storia terapeutica o secondo la popolazione target.

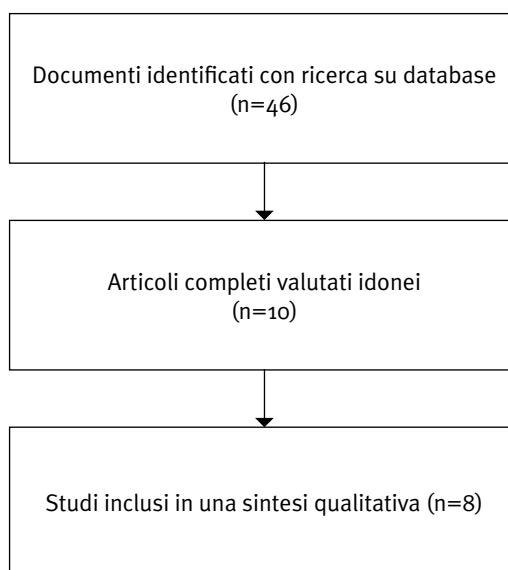
TABELLA 2

TERAPIA CON ZEPATIER RACCOMANDATA PER IL TRATTAMENTO DELL'INFEZIONE DA EPATITE C CRONICA IN PAZIENTI CON O SENZA CIRROSI COMPENSATA (SOLO CHILD-PUGH A)	
GENOTIPO HCV	Trattamento e durata
1A	ZEPATIER: 12 settimane
	ZEPATIER: 16 settimane + ribavirina* (deve essere considerato nei pazienti con livello di HCV RNA al basale > 800.000 UI/mL e/o presenza di polimorfismi specifici di NS5A che causano una riduzione di almeno 5 volte dell'attività di elbasvir al fine di minimizzare il rischio di fallimento del trattamento)
1B	ZEPATIER per 12 settimane
4	ZEPATIER: 12 settimane
	ZEPATIER: 16 settimane + ribavirina* (deve essere considerato nei pazienti con livello di HCV RNA al basale > 800.000 UI/ml al fine di minimizzare il rischio di fallimento del trattamento)

* Negli studi clinici, la dose di ribavirina era basata sul peso (< 66 kg = 800 mg/die, da 66 a 80 kg = 1.000 mg/die, da 81 a 105 kg = 1.200 mg/die, > 105 kg = 1.400 mg/die) e somministrata con cibo in due dosi distinte.

FIGURA 6

FLOWCHART



DATI SULLA SICUREZZA E SULL'EFFICACIA DEL FARMACO

Trial di valutazione della sicurezza/efficacia delle terapie a combinazione grazoprevir/elbasvir su pazienti naive

C-EDGE

IL C-EDGE Treatment Naïve [17] è stato uno studio clinico internazionale, di fase 3,

randomizzato, in cieco, a gruppi paralleli controllato con placebo, condotto per valutare il profilo di efficacia e sicurezza della combinazione grazoprevir/elbasvir. I pazienti furono randomizzati tra un gruppo che era sottoposto a terapia immediata a cui veniva data una compressa a dose fissa di combinazione di grazoprevir/elbasvir e l'altro a terapia differita che rappresentava un gruppo placebo equivalente, a cui veniva data una terapia in aperto di grazoprevir-elbasvir dopo il periodo di follow up (Tabella 6). Trecentosedici

TABELLA 3

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEI TRIAL CLINICI					
TRIAL	TIPO DI PROCEDURA	GT	POPOLAZIONE	GRUPPI STUDIATI E DURATA	SVR 12 °°
C-EDGE TN	doppio cieco	GT 1, 4, 6	TN con o senza cirrosi	EBR* + GZR* per 12 settimane (N=316) Placebo per 12 settimane (N=105)	95% (299/316)
C-EDGE COINFECTION	in aperto	GT 1, 4, 6	TN con o senza cirrosi HCV/HIV-1 coinfezioni	EBR* + GZR* per 12 settimane (N=218)	95% (207/218)
C-SURFER	doppio cieco	GT 1	TN or TE^ con o senza cirrosi Grave Insufficienza Renale compresi pazienti in Emodialisi	EBR* + GZR* per 12 settimane (N=122) Placebo per 12 settimane (N=113)	99.1% (115/116) modified set 115/122 (94.3%) full analyses set
C-SALVAGE	in aperto	GT 1	TE in regime di inibitore della proteasi HCV con o senza cirrosi	EBR* + GZR* + RBV per 12 settimane (N=79)	96,2% (76/79)
C-WORTHY	in aperto	GT 1, 3	TN con o senza cirrosi TE non responder con o senza cirrosi TN con co-infezione da HCV/HIV-1 senza cirrosi	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* per 8, 12, 18 settimane (N=31, 136 e 63, rispettivamente) • EBR* + GZR* + RBV† per 8, 12 o 18 settimane (N=60, 152 e 65, rispettivamente) 	95% (240/253)
C-WORTHY (Co infected)	in aperto	GT 1	HCV/HIV non cirrotici coorte 1: HCV monoinfetti TN senza cirrosi coorte 2: HIV-HCV coinfezioni TN senza cirrosi	Coorte 1: EBR* + GZR* per 12 settimane (N=44) EBR* + GZR* + RBV per 12 settimane (N=85) Coorte 2: EBR* + GZR* per 12 settimane (N=30) EBR* + GZR* + RBV per 12 settimane (N=29)	Coorte 1: 94,5% (120/127) Coorte 2: 91,5% (54/59)
C-EDGE CO-STAR	doppio cieco	GT 1,4, 6	TN aderenti almeno all'80% alle visite per terapia con agonisti oppioidi (OAT), con o senza cirrosi, con o senza coinfezione HCV/HIV-1	EBR* + GZR* per 12 settimane (N=201) Placebo per 12 settimane, nessuna terapia per 4 settimane, poi open-label EBR* + GZR* per 12 settimane. (N=100)	ITG: 91.5% (184/201) DTG: 89.5% (85/95)
C-EDGE Head 2 Head	in aperto	GT 1,4	TN or TE (pregressa terapia fallita con PR®) con o senza cirrosi	EBR* + GZR* per 12 settimane (N=129) SOF° + PR° per 12 settimane (N=126)	EBR/GZR gruppo: 99.2% (128/129) SOF/PR gruppo: 90.5% (114/126)

EBR* + GZR*-combinazione elbasvir/grazoprevir; ^TN-pazienti naive, TE-pazienti a terapia pregressa; ° SOF + PR- combinazione sofosbuvir e interferone peghilato/ribavirina; ®PR- interferone peghilato/ribavirina; °° SVR12- risposta virologica sostenuta (SVR) dopo 12 settimane di terapia.

TABELLA 4

TIPO DI STUDIO E PROCEDURA DI RANDOMIZZAZIONE			
TRIAL	TIPO DI PROCEDURA	FASE	RANDOMIZZAZIONE
C-EDGE TN	randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo	3	I soggetti sono stati randomizzati secondo un rapporto 3:1 a: EBR/GZR per 12 settimane (gruppo di trattamento immediato [ITG]) o placebo per 12 settimane seguito da trattamento in aperto con EBR/GZR per 12 settimane (gruppo di trattamento differito [DTG]).
C-EDGE COINFECTION	non randomizzato in aperto, non controllato, a braccio singolo	3	A tutti i pazienti fu data una compressa a dosaggio combinato fisso una volta al giorno di GZR 100mg/EBR 50mg per 12 settimane
C-SURFER	randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo	3	I soggetti sono stati randomizzati secondo un rapporto 1:1 a uno dei seguenti gruppi di trattamento: EBR + GZR per 12 settimane (ITG) o placebo per 12 settimane seguito da trattamento in aperto con EBR/GZR per 12 settimane (DTG). Inoltre, 11 soggetti hanno ricevuto EBR + GZR in aperto per 12 settimane (braccio PK intensivo).
C-SALVAGE	non randomizzato, in aperto, non controllato, a braccio singolo	2	Tutti i pazienti sono stati trattati con una dose orale una volta al giorno di GZR 100mg/EBR 50mg in associazione con un dosaggio di ribavirina basato sul peso, due volte al giorno oralmente per 12 settimane
C-WORTHY	randomizzato, in aperto, con gruppo parallelo	2	I soggetti sono stati randomizzati secondo un rapporto 1:1:1:1 e trattati per 12 settimane o per 18 settimane con GZR 100mg/EBR 50mg con o senza RBV.
C-WORTHY (Coinfetto)	randomizzato, in aperto, con group parallelo	2	Assegnazione random a gruppi per 8 o 12 settimane di terapia con GZR 100mg/EBR 20mg or GZR 100mg/EBR 50mg con o senza RBV.
E-EDGE CO-STAR	randomizzato, doppio cieco controllato con placebo	3	I soggetti sono stati randomizzati secondo un rapporto 2:1 al trattamento con EBR/GZR per 12 settimane (ITG) o con placebo per 12 settimane, seguito da trattamento in aperto con EBR/GZR per 12 settimane (DTG). I soggetti non sono stati esclusi o hanno interrotto lo studio in base ad un risultato positivo allo screening urinario per i farmaci.
C-EDGE Head 2 Head	randomizzato, in aperto, studio comparativo	3	I soggetti sono stati randomizzati secondo un rapporto 1:1 per la somministrazione del farmaco in studio per la durata di 12 settimane: una dose una volta al giorno di GZR 100mg/EBR 50mg oppure una dose una volta al giorno di SOF 400 mg combinata con PegIFN 1.5 microg/kg più ribavirina da 1,000 a 1,200 mg (a seconda del peso).

Note: EBR- elbasvir; GZR-grazoprevir; SOF- sofosbuvir; PR- interferone peghilato/ribavirina

pazienti furono inclusi nel gruppo a terapia immediata e 105 pazienti in quello a terapia differita.

I risultati indicano che la viremia veniva soppressa rapidamente con la terapia. Infatti dei 316 pazienti del gruppo a terapia immediata, 299 (95% con CI da 92% a 97%) ottennero SVR 12. I tassi di SVR 12 furono del 92% (144 dei 157) (CI da 86% a 96%) in pazienti con infezione

GT1a; 99% (129 di 131) (CI da 95% a 100%) in quelli con infezione GTb; 100% in quelli con infezione di genotipo 4 (18 di 18) (CI da 82% a 100%). Inoltre l'analisi dei sottogruppi indicava che non c'erano differenze significative tra i pazienti cirrotici e i non cirrotici con tassi di SVR 12 rispettivamente di 97% e 94% (Tabella 7).

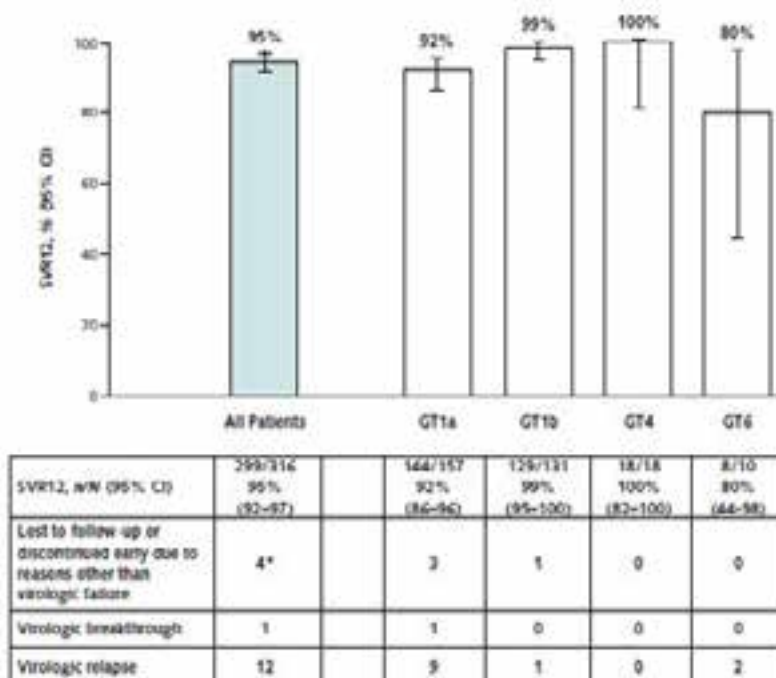
Il fallimento virologico occorre in 13 pazienti in totale (4%) con 1 breakthrough

TABELLA 5

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI NEI TRIAL CLINICI SCELTI		
STUDIO	NUMERO DEI PARTECIPANTI	CARATTERISTICHE DEI PARTECIPANTI
C EDGE TN	421	L'età mediana dei partecipanti era 54 anni con range da 20 a 78 anni. Le donne il 46% del campione, il 40% non era di razza bianca, il 92% aveva infezioni di GT1 (di cui il 50% di tipo GT1a) e il 6% aveva infezione GT4. HCV RNA al basale era superiore alle 800 000 IU/mL nel 70% dei pazienti. Dei 92 (22%) pazienti con cirrosi la diagnosi è stata comprovata con biopsia in 26 (28%).
C-EDGE COINFECTION	218	I pazienti presentavano tutti coinfezione HCV-HIV con età media di 48.7 anni (DS 8.9). I maschi erano l'84% del campione, 23% non era di razza bianca, il 66% con infezione GT1a, il 20% con infezione GT1b e il 13% con infezione GT4. L'HCV RNA al basale era superiore alle 800 000 IU/mL nel 58% dei pazienti. In totale il 35% dei pazienti aveva cirrosi. Il 97% dei pazienti era sottoposto a terapia antiretrovirale con HIV RNA non rilevabile.
C-SALVAGE	79	L'età media dei partecipanti era di 54.4 anni (mediana 55). Il 42% erano donne, il 3% di razza nera, il 43% cirrotici (compresi 7 diagnosticati con biopsia) e 38% con infezione di genotipo 1a. Tutti partecipanti avevano fallito la terapia antivirale con un inibitore della proteasi NS3/4A; nessuno aveva assunto sofosbuvir. Il tempo medio stimato tra la terapia precedente e la terapia di studio era approssimativamente di 72 settimane (con un range da 48 a 96 settimane). Un totale di 66 (84%) pazienti aveva pregresso fallimento virologico, 12 avevano interrotto il trattamento per intolleranza al farmaco o per eventi avversi e uno era stato sottoposto ad un breve ciclo di terapia pregressa con aggiunto simeprevir come parte del trial clinico.
C-SURFER study	235	L'età media dei pazienti era di 56 (DS 9.5) anni. I maschi 73% del campione e il 53.6% erano non bianchi. Il 48% (112 in totale) avevano infezione di genotipo 1b. Complessivamente 179 (76%) dei 235 pazienti erano in emodialisi e 191 (81%) avevano insufficienza renale cronica di stadio 5 al basale. 80 (34%) pazienti soffrivano di diabete e 96 (41%) avevano una malattia cardiovascolare. 189 (80%) erano TN (treatment naive) e 14 (6%) cirrotici.
C-WORTHY	253	L'età mediana dei partecipanti era di 56 anni (dai 18 agli 82) e la maggior parte dei pazienti avevano cirrosi (67%), erano bianchi (92%) e maschi (58%). 192 (76%) pazienti avevano HCV RNA al basale di oltre 2 000 000 IU/mL e 163 (64%) avevano una infezione HCV di genotipo G1a.
C-WORTHY (Coinfetti)	218	I pazienti avevano un'età media di 50 anni (dai 20 ai 73), erano in maggior parte bianchi (192, 88%) e maschi (128, 59%). In totale furono scelti 218 pazienti senza cirrosi (159 monoinfetti da HCV e 59 coinfetti da HCV e HIV). 158 (72%) avevano un'infezione da HCV di genotipo 1a. I pazienti coinfetti erano a maggioranza maschi (80% vs 51%) e più giovani (età media 47 vs 51 anni) con un valore di HCV RNA al basale superiore (>10 milioni IU/mL, 27% vs 16%) e un indice di massa magra più basso (23.0 kg/m ² vs 26.4 kg/m ²) rispetto ai pazienti monoinfetti.
C-EDGE CO-STAR	301	I pazienti erano per la maggior parte bianchi (78.1% quelli nel gruppo di trattamento immediato - ITG e 84.0% quelli del gruppo di trattamento differito - DTG), maschi (76.1% quelli nell'ITG e 77.0% quelli nel DTG). In totale circa il 79% dei pazienti erano senza cirrosi e la maggioranza aveva infezione da HCV di genotipo 1a (76.1% di quelli nell'ITG e 75.0% di quelli nel DTG). La coinfezione da HIV era presente in entrambi i gruppi in meno del 10% dei casi. La maggioranza era in terapia con OAT metadone (80.6% di quelli nell'ITG e 77.0% di quelli nel DTG).
C-EDGE Head 2 Head	255	I pazienti avevano un'età media di 47.9 anni (dai 21 ai 68) nel gruppo EBR/GZR; 48.2 anni (dai 22 ai 76) nel gruppo SOF/PR. La maggioranza dei pazienti erano bianchi (99.2%), donne (54.1%), >= di 40 anni (71.4%), non cirrotici (83.1%) e nuovi alla terapia (TN) (74.9%), il 77.6% aveva IL28B di genotipo non CC, il 67.1% aveva carica virale > 800 000 IU/mL al basale e l'82.0% aveva infezione da HCV di genotipo GT1b.

TABELLA 6

TASSI DI SVR12 CON TEST C EDGE TN



For intermittently missing data points, a success was imputed only if both values immediately before or after the missing value were successes. For this study, there were no intermittently missing SVR12 data, so no outcome was imputed as a success for the primary SVR12 endpoint based on the data analysis plan. There were 2 patients with SVR at 4 weeks after end of treatment imputed as successes, 1 patient with treatment week 4 imputed as a success, and 1 patient with both SVR6 and treatment week 12 imputed as successes by this predetermined rule. GT = genotype; SVR12 = sustained virologic response at 12 weeks after the end of treatment.

* Four patients had nonvirologic failure: 2 non-drug related deaths (incarcerated hiatal hernia and presumed cardiac arrhythmia from autopsy documented coronary disease), 1 drug-related adverse event (palpitations and anxiety on treatment day 4), and 1 dropout.

(con infezione GT1 all'ottava settimana del trattamento e paziente totalmente aderente alla terapia di studio) e 12 relapse (9 pazienti con infezione di genotipo GT1a, 1 con GT1b e 2 con GT6).

Per quanto riguarda i dati sulla sicurezza si riscontrarono profili simili di eventi avversi correlati al farmaco sui due gruppi, quello attivo e quello placebo (36.1% vs 39%). La presenza di cirrosi non condizionò il profilo di efficacia o sicurezza del trattamento. I più comuni effetti collaterali comprendevano mal di testa, affaticamento e nausea. Nessuno degli eventi avversi gravi riportati (2.8% nel gruppo in terapia e 2.9% in quello placebo) fu considerato correlato al farmaco dallo sperimentatore. La terapia fu sospesa da 3 pazienti del gruppo in terapia (2 pazienti con alti livelli di aminotransferasi e 1 paziente con palpitazioni e sintomi di ansia al quarto giorno di trattamento). Inoltre 3 pazienti cirrotici e 1 non cirrotico a cui veniva somministrato grazoprevir-elbasvir (1.3%) svilupparono aumenti tardivi delle aminotransferasi 5 volte

superiori al limite massimo del valore normale, senza associato aumento di bilirubina, rispetto allo 0% del gruppo placebo.

Analisi virologica

RAV NS3 al basale furono rilevate in 86 dei 151 (57%) e 25 dei 129 (19%) pazienti rispettivamente con infezioni GT1a e GT1b. Ci fu SVR12 in 83 degli 86 (97%) e in 58 dei 65 (89%) pazienti con infezione GT1a rispettivamente con o senza RAV. I valori di SVR corrispondenti nei pazienti con infezione GT1b furono di 24 su 25 (96%) e 104 su 104 (100%).

Furono rilevate RAV NS5A al basale in 19 dei 154 (12%) pazienti con infezione GT1a. Ci fu SVR12 in 11 dei 19 (58%) di questi pazienti rispetto ai 133 su 135 (99%) dei pazienti senza RAV NS5A al basale. In 18 su 130 (14%) dei pazienti con infezione GT1b e RAV NS5A al basale, i tassi di SVR12 furono di 94% (17 su 18) contro il 100% (112 su 112) di quelli senza RAV NS5A al basale.

TABELLA 7

TASSI DI SVR12 PER GENOTIPO E STATO DELLA CIRROSI (STUDIO SU C-EDGE TN E C-EDGE COINFECTION)		
TRIAL	C-EDGE TN (GRUPPO A TERAPIA IMMEDIATA)	C-EDGE COINFECTION
	grazoprevir/elbasvir 12 Settimane	grazoprevir/elbasvir 12 Settimane
SVR in entrambi i genotipi	95% (291/306)	95% (205/216)
SVR per genotipo		
GT 1	N=288 GENOTIPO 1	N=188 GENOTIPO 1
SVR nel Genotipo 1	95% (273/288)	95% (178/188)
SVR per Sottotipo di Genotipo 1		
GT 1a	92% (144/157)	94% (136/144)
GT 1b	99% (129/131)	96% (42/44)
Altri esiti		
Breakthrough virologico	1/288	0/188
Relapse	10/288	4/188
Altro - soggetti che hanno interrotto per eventi avversi, mancanti al follow up o per rinuncia del paziente	4/288	1/188
GT 4	N=18 GENOTIPO 4	N= 28 GENOTIPO 4
SVR in Genotipo 4	100% (18/18)	96,4% (27/28)
Altri esiti		
Breakthrough virologico	0/18	0/28
Relapse	0/18	1/28
Altro - soggetti che hanno interrotto per eventi avversi, mancanti al follow up o per rinuncia del paziente	0/18	0/28
SVR per Stato della Cirrosi		
No	93,9% (231/246)	95,6% (175/183)
Si	97,1% (68/70)	100% (35/35)

C-EDGE COINFECTION

Un altro studio (18) su pazienti naive alla terapia è stato condotto su 218 pazienti coinfecti con HIV, con infezione di genotipo 1 o 4, con o senza cirrosi. Il trial C-EDGE COINFECTION ha riportato in generale alti tassi di SVR12, il 96% nell'analisi primaria e il 97% nell'analisi per protocol. L'analisi dei sottogruppi della popolazione con GT1a e GT1b ha riportato tassi di SVR12 rispettivamente di 94.4% e 95.5%. Inoltre il risultato primario fu raggiunto in 96.4% dei pazienti infetti da GT4 (Tabella 7).

Tra i pochi pazienti con relapse (5 in totale, tutti non cirrotici con 4 pazienti con infezione da HCV con genotipo 1 e un paziente con HCV con genotipo 4), non c'era associazione diretta tra una caratteristica specifica del paziente e la propensione al relapse.

In totale 74% dei partecipanti riportò per

lo meno un evento avverso e 34% riportarono eventi avversi dovuti al farmaco, di cui i più comuni furono affaticamento (13%), mal di testa (12%) e nausea (29%). Nessun paziente interruppe la terapia per eventi avversi. I sei eventi avversi gravi riportati non furono considerati dovuti al trattamento e non ci fu la necessità di interrompere la somministrazione del farmaco per lo studio. Importante notare che nessuno dei quattro pazienti che riportarono un aumento di concentrazione negli enzimi epatici durante la terapia interruppe l'assunzione del farmaco di studio e tutti ottennero SVR12.

Analisi virologica

Sono state individuate varianti NS3 associate a resistenza al basale in 74 (41%) dei 182 pazienti con infezione da HCV genotipo1; solo

TABELLA 8

SVR PER POLIMORFISMO E SOTTOTIPO DI GT1 (STUDIO SU C EDGE TN AND C EDGE COINFECTION)		
SVR, POLIMORFISMI E GT1	C-EDGE TN (GRUPPO A TERAPIA IMMEDIATA)	C-EDGE COINFECTION
	Numero dei partecipanti (N)	
GT1a	157	144
GT 1a e NS₃ RAV analizzati	151/157	139/144
NS₃ RAV +	57% (86/151)	50% (69/139)
SVR 12	97% (83/86)	96% (66/69)
GT 1a e NS_{5A} RAV analizzati	154/157	140/144
NS_{5A} RAV +	12% (19/154)	7% (10/140)
SVR 12	58% (11/19)	solo per tutti i NS _{5A} -1a e 1b 87 % (13/15)
	Numero dei partecipanti (N)	
GT1b	131	44
GT 1b e NS₃ RAV analizzati	129/131	43/44
NS₃ RAV +	19% (25/129)	12% (5/43)
SVR 12	96% (24 /25)	100% (5/5)
GT 1b e NS_{5A} RAV analizzati	130/131	43/44
NS_{5A} RAV +	14% (18/130)	12% (5/43)
SVR 12	94% (17/18)	solo per tutti i NS _{5A} -1a e 1b 87 % (13/15)

un paziente aveva una variante NS₃ associata a resistenza al basale nota per dare resistenza 5 volte maggiore al grazoprevir (Asp168Glu [D168E]). 69 (50%) dei 139 pazienti con infezione di genotipo 1a avevano varianti NS₃ associate a resistenza al basale rispetto ai soli 5 (12%) dei 43 con genotipo 1b. Nei pazienti con variante NS₃ associata a resistenza al basale, 66 (96%; 95% CI 87.8-99.1) di quelli con genotipo 1a e 5 (100%; 47.8-100) di quelli con genotipo 1b ebbero una elevata risposta virologica, rispetto ai 68 (97%; 90.1-99.7) su 70 e 37 (97%; 86 . 2-99.9) su 38 di quelli che non avevano varianti associate a resistenza al basale.

Varianti NS_{5A} associate a resistenza al basale furono rilevate in 15 (8%) dei 183 pazienti con infezione da HCV di genotipo1: dieci (7%) su 140 con genotipo 1a e cinque (12%) su 43 con genotipo 1b. Nei pazienti con genotipo 1, tredici dei 15 con varianti NS_{5A} associate a resistenza al basale ottennero SVR12 (87%; 95% CI 59.5-98.3) rispetto ai 164 su 168 senza varianti (98%; 94.0-99.3).

C-WORTHY CO-INFECTION

Lo studio C-WORTHY (19) è stato condotto

su pazienti monoinfetti da HCV o coinfezioni HIV/HCV senza pregressa terapia e che presentavano infezione HCV con genotipo 1 senza cirrosi. Ai gruppi coinvolti fu assegnata una terapia di 8 o 12 settimane con grazoprevir 100mg in combinazione con 20mg o 50mg di elbasvir con o senza ribavirina.

L'intervallo di confidenza (CI) del 95% permise agli autori di notare che non c'erano differenze significative tra i tassi di SVR12 dei pazienti monoinfetti e coinfezioni, o tra i pazienti sottoposti a terapia con o senza ribavirina.

Per quanto riguarda i pazienti monoinfetti, i livelli di SVR12 di quelli in terapia per 12 settimane furono del 93% (79/85) per quelli trattati anche con ribavirina e del 98% (43/44) per quelli trattati senza ribavirina. Di contro i pazienti coinfezioni mostrarono tassi di SVR del 97% (28/29) con ribavirina e del 87% (26/30) senza ribavirina (Tabella 10). L'unica differenza evidenziata dagli autori, anche se poco significativa, erano i tassi di SVR12 nella categoria con carico virale maggiore (HCV RNA >10milioni IU/mL), dove i pazienti monoinfetti mostravano il 90% di risposta mentre i coinfezioni il 75% di SVR12.

Il tasso complessivo di fallimento virologico (sia per i pazienti monoinfetti che per i coinfezioni

da HIV) nei gruppi trattati per 12 settimane, con o senza ribavirina, fu del 4% (7/188; 3 breakthrough più 4 relapses).

I regimi con grazoprevir più elbasvir, con o senza ribavirina, furono in generale ben tollerati con casi di eventi avversi dovuti al farmaco in 123 (56%) su 218 dei pazienti. Di contro, si verificarono casi di gravi eventi avversi in 3 pazienti (1%; un caso di nausea ed un caso di astenia correlati al farmaco di studio e un caso di infezione da stafilococco non causato dal farmaco) ma non ci furono decessi o interruzioni della terapia a causa di eventi avversi. L'incremento di più di 5 volte il limite superiore della norma nei valori di alanina aminotransferasi alla quarta o dopo la quarta settimana di terapia, non si verificò in nessun paziente. In generale la frequenza di casi di eventi avversi dovuti al farmaco, di incrementi nei valori della bilirubina, di diminuzione nei valori

dell'emoglobina, fu più alta nei regimi contenenti ribavirina che in quelli senza ribavirina. Non fu riportato nessuna persistente perdita di soppressione HIV o di fallimento al trattamento antiretrovirale nei pazienti HIV coinfecti.

Analisi virologica

Per valutare l'effetto delle RAV NS3 presenti al basale sulla risposta virologica sostenuta, sono state considerate le RAV note per conferire una resistenza di più di 5 volte al grazoprevir e le RAV note per conferire resistenza ad altri inibitori di proteasi quali la S122A/G/R e la Q80K.

Al basale, il 35% dei pazienti (75/216) aveva una RAV NS3, di questi il 91% (68/75) ottenne la SVR. Sono state rilevate RAV NS5A

TABELLA 9

ANALISI DEI SOTTOGRUPPI PER PAZIENTI MONOINFETTI E COINFETTI CON TERAPIA DI 12 SETTIMANE (C-WORTHY CO-INFECTION STUDY)

	HCV mono-infected	HIV/HCV co-infected	Differenza in SVR12 (95% CI)
Age			
<50 years	56/59 (95%)	39/42 (93%)	2.1 (-8.1 to 14.6)
≥50 years	66/79 (84%)	15/17 (88%)	6.1 (-5.8 to 28.1)
Sex			
Men	58/62 (94%)	42/47 (89%)	2.7 (-8.5 to 15.7)
Women	64/66 (97%)	12/12 (100%)	-3.0 (-10.5 to 21.6)
Race			
White	111/137 (81%)	86/89 (97%)	-1.0 (-7.5 to 9.2)
Non-white	12/12 (100%)	8/11 (73%)	28.9 (-14.6 to 31.1)
Ethnic origin*			
Hispanic or Latino	12/12 (100%)	5/5 (100%)	7.7 (-34.2 to 38.6)
Not Hispanic or Latino	108/114 (95%)	47/52 (90%)	4.4 (-16.6 to 15.8)
HCV genotype†			
1a	78/82 (95%)	42/46 (91%)	3.8 (-5.0 to 16.0)
2b	42/45 (93%)	12/13 (92%)	1.0 (-12.4 to 27.5)
Screening HCV RNA, IU/mL			
<100-000	32/32 (100%)	12/12 (100%)	-3.0 (-15.5 to 21.5)
≥100-000	36/36 (100%)	42/47 (89%)	4.4 (-4.7 to 17.0)
Baseline HCV RNA, IU/mL			
<2 000 000	19/52 (37%)	22/22 (100%)	-4.8 (-12.4 to 10.4)
>2 000 000	62/67 (93%)	32/37 (87%)	7.5 (-2.7 to 22.8)
<10 000 000	104/109 (95%)	42/42 (100%)	-2.3 (-8.5 to 7.8)
≥10 000 000	38/20 (90%)	12/16 (75%)	25.0 (-10.5 to 43.8)
Body-mass index			
<20 kg/m ²	95/102 (93%)	52/58 (90%)	1.8 (-4.6 to 12.5)
≥20 kg/m ²	22/27 (100%)	3/1 (100%)	0.0 (-12.9 to 79.8)
Baseline ALT			
<100 IU/L	99/105 (94%)	45/50 (90%)	4.3 (-4.1 to 16.2)
≥100 IU/L	22/24 (92%)	9/9 (100%)	-8.2 (-20.9 to 26.8)
NS3 (NS5B) genotype			
CC	26/28 (93%)	19/19 (100%)	-7.1 (-23.9 to 19.5)
Non-CC	95/100 (95%)	25/40 (63%)	7.5 (-1.8 to 21.4)
Unknown	3/1 (100%)	0/0 (0%)	

Table shows data for 188 patients who received at least one dose of study drug and who received 12 weeks of treatment. HCV=Hepatitis C virus. SVR12=proportion of patients achieving HCV RNA <25 IU/mL 12 weeks after end of treatment. *Ethnic origin was unknown for two mono-infected patients and for two HIV/HCV co-infected patients (all five of these patients achieved SVR12). †Two mono-infected patients had HCV genotype of 1 other, not able to subtype) and both patients achieved SVR12.

TABELLA 10

TASSI DI SVR SPECIFICATI PER POLIMORFISMO NEI PAZIENTI GT1 HCV MONOINFETTI E NEGLI HIV-HCV COINFETTI (C WORTHY)

SVR, polimorfismo and GT1 <i>L'analisi ITT include tutti i pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di farmaco di studio e 6 pazienti che mancarono al follow up o che sospesero la terapia non per fallimento virologico</i>	C WORTHY MONOINFETTI e HIV COINFETTI
GT1 totali N	216
GT 1 e NS3 RAV analizzati	216
NS3 RAV +	35% (75/216)
SVR 12	91% (68/75)
GT 1 e NS5A RAV analizzati	216
NS5A RAV +	12% (25/216)
SVR 12	68% (17/25)

TABELLA 11

SVR NEI PAZIENTI MONINFETTI DA HCV CON GT1 E COINFETTI HIV-HCV CON O SENZA RIBAVIRINA (C WORTHY)

TRIAL	C - WORTHY OVERALL ALL GT1 TUTTI, NON CIRROTICI N=114	C - WORTHY OVERALL ALL GT1 TUTTI, NON CIRROTICI N= 74	C - WORTHY MONO INFECTED N=85	C - WORTHY MONO INFECTED N=44	C - WORTHY HIV CO-INFECTED N=29	C - WORTHY HIV CO-INFECTED N=30
Th	ZEPATIER 12 WEEKS	ZEPATIER 12 WEEKS	ZEPATIER 12 WEEKS	ZEPATIER 12 WEEKS	ZEPATIER 12 WEEKS	ZEPATIER 12 WEEKS
	RBV	NO RBV	RBV	NO RBV	RBV	NO RBV
SVR in Genotype 1	95% (93+97/2)	92.5% (98+87/2)	93% (79/85)	98% (43/44)	97% (28/29)	87% (26/30)
Altro						
Virological breakthrough	1 (<1%)	2 (3%)	1 / 85 (1%) <i>*Breakthrough:una nuova infezione da HCV genotipo 2b</i>	0 (0%)	0 (0%)	2/30 (7%)
Relapse	3 (3%)	1 (1%)	2/85 * (2%) <i>Uno dei pazienti in recidiva non ha ricevuto grazoprevir, ma solo elbasvir e ribavirina per il primo mese di trattamento.</i>	1/85 (1%)	1/29 (3%)	0 (0%)
Altro- soggetti che hanno interrotto per eventi avversi,o persi al follow-up, o ritirari	3 (3%)	2 (3%)	3/85 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	2/30 (7%)
Eventi avversi gravi	2%	1%	1 (1%)	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)

TABELLA 12

SVR PER SOTTOTIPO GT1 NEI PAZIENTI MONOINFETTI DA HCV E NEI COINFETTI HIV-HCV CON O SENZA RIBAVIRINA (C WORTHY)				
	C - WORTHY TOTALE TUTTI GT1 TUTTI NON CIRROTICI N=114	C - WORTHY TOTALE TUTTI GT1 TUTTI NON CIRROTICI N= 74	C - WORTHY MONOINFETTI RBV + NO RBV	C - WORTHY HIV COINFETTI RBV + NO RBV
SVR per Sottotipo di Genotipo 1				
GT 1a	95% (72/76) *esclusi due pazienti che non erano 1a o 1b	92% (48/52)	95% (78/82)	91% (42/46)
GT 1b	92% (33/36)	95% (21/22)	93% (42/45)	92% (12/13)

al basale, note per conferire una resistenza di 5 volte superiore all'elbasvir o ad altri inibitori di NS5A, nel 12% (25/216) dei pazienti, di questi, il 68% (17/25) ottenne SVR12.

C-WORTHY

Il C-WORTHY (20) è un trial randomizzato, in aperto, di fase 2 su grazoprevir più elbasvir con o senza ribavirina, vengono qui descritte due coorti. I tassi di SVR riportati in questo trial sono risultati complessivamente superiori al 90%, anche nei pazienti trattati con il regime più semplice e breve (bracci B5 e B9 per 12 settimane senza ribavirina). La coorte 1, che comprendeva pazienti non precedentemente trattati, con cirrosi ben compensata (Child-Pugh A), con infezione da HCV di genotipo 1, era composta da 123 pazienti e i tassi di SVR12 variarono tra il 90% (28/31 nel braccio B4) e il 97% (28/29 nel braccio B5 e 31/32 nel braccio B6).

Il livello complessivo di fallimento virologico (con breakthrough o relapse) fu del 4% (10/253). Nell'ambito della popolazione cirrotica senza pregressa terapia, il livello di fallimento virologico fu del 5% (6/123). Un paziente interruppe in anticipo la terapia a causa di eventi avversi; un paziente ebbe breakthrough virologico e 5 pazienti ebbero relapse virologico.

L'aggiunta di ribavirina al regime con grazoprevir più elbasvir non mostrò benefici significativi dato che non migliorò l'efficacia nei pazienti con cirrosi, nei null responders a terapia pregressa né rispetto ad altri fattori quali la durata del trattamento, l'età, il sesso, il sottogenotipo di HCV, l'indice di massa corporea uguale o superiore a 30 kg/m². Gli eventi avversi comuni riportati furono simili a

quelli dei trials precedentemente menzionati ed in generale erano di intensità da leggera a moderata. Nel complesso i casi di eventi avversi dovuti al farmaco si verificarono in 159 (63%) dei 253 pazienti e il livello generale degli eventi avversi correlati al farmaco (91 pazienti - 71%) come anche la sospensione della terapia correlata ad eventi avversi (3 pazienti - 2%) fu superiore per i regimi con ribavirina piuttosto che in quelli senza ribavirina (68 pazienti - 54% e 0 pazienti - 0%). Eventi avversi gravi occorsero in 3 pazienti non precedentemente trattati (coorte 1). Non fu rilevato nessun aumento di ALT e non ci furono interruzioni di terapia dovute ad aumento di ALT.

Analisi virologica

Al basale sono state rilevate RAV NS3 nel 32% dei pazienti (79 su 248; appendice). SVR12 fu ottenuta nel 92% (73 su 79) dei pazienti con RAV NS3. RAV NS5A furono rilevate al baseline nel 14% dei pazienti (34 di 243). Tra i pazienti con RAV NS5A la SVR fu ottenuta con una percentuale di 82% (28 su 34).

C-EDGE CO-STAR

In uno studio pubblicato nell'agosto del 2016 [21] si è valutata la combinazione elbasvir-grazoprevir su persone che seguivano una terapia con antagonisti degli oppioidi (PWID). I pazienti eleggibili prima di iniziare lo studio, erano da almeno 3 mesi in terapia con antagonisti degli oppiacei (OAT) quali con metadone, buprenorfina o buprenorfina-naloxone ed erano stati aderenti per l'80% agli appuntamenti di controllo della terapia OAT.

FIGURA 6

TASSI DI SVR12 DOPO 12 SETTIMANE DAL FOLLOW UP IN PAZIENTI SENZA TERAPIA PREGRESSA, CON CIRROSI E NEI NULL RESPONDERS A TERAPIA PREGRESSA CON O SENZA CIRROSI (C-WORTHY)

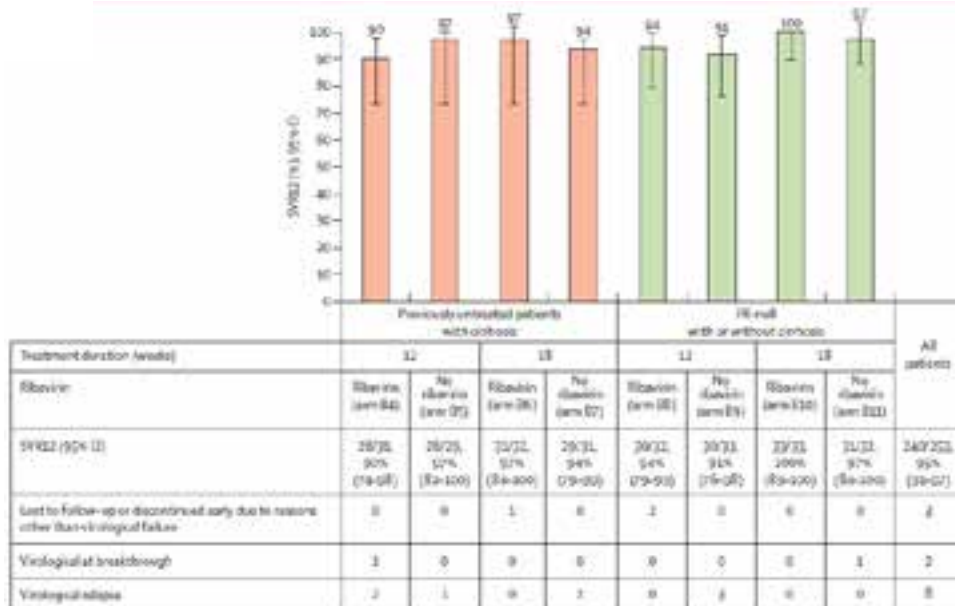


TABELLA 13

LIVELLI DI SVR12 DIVISI PER SOTTOTIPI DI GENOTIPO1 (C-EDGE CO-STAR TRIAL)

TH	TRIAL: C-EDGE CO-STAR	
	ZEPATIER + RBV 12 SETTIMANE ITG* GROUP N=201	ZEPATIER + RBV 12 SETTIMANE DTG* GROUP N=95
SVR12 Totali	91.5% (184/201)	89.5% (85/95)
SVR12 nel Genotipo 1a	93.5% (144/154)	90.1% (64/71)
SVR12 nel Genotipo 1b	93.3% (28/30)	92.9% (13/14)
SVR12 nel Genotipo 4	91.7% (11/12)	100.0% (6/6)
Altri esiti		
Reinfezione	2.5% (5/201)	% (/)
Breakthrough	0	2% (2/95)
Relapse	3.5% (7/201)	1% (1/95)
Altro- soggetti che hanno sospeso la terapia per eventi avversi, persi al follow-up, o soggetto che ha rinunciato	2.5% (5/201)	7.4% (7/95)
Eventi avversi gravi	3.5% (7/201)	3.2% (3/95)

*ITG-gruppo a terapia immediata; DTG- gruppo a terapia differita.

I pazienti del gruppo di trattamento immediato (ITG) ottennero SVR12 nel 91,5% dei casi (184 su 201 [95% CI, da 86,8% a 95,0%]), mentre nel gruppo a trattamento differito (DTG) l'SVR12 fu ottenuta con un percentuale di 89,5% (CI da 81,5% a 94,8%).

Complessivamente nel ITG, dei 17 pazienti

che non ottennero SVR12, 12 ebbero ricorrenza virale e 5 fallimento della terapia per motivi non virologici (interruzione dovuta ad evento avverso (n=1) oppure a motivi amministrativi (n=1), il paziente è risultato perso al follow-up (n=3). Inoltre le analisi di accertamento del genotipo mostrarono che 7 dei 12 pazienti con

ricorrenza virale ebbero risultati compatibili con il relapse e 5 mostravano segni compatibili con probabili re-infezioni. Di contro, 10 pazienti del gruppo DTG furono classificati come fallimento terapeutico, e di essi 3 avevano avuto ricorrenza virale (breakthrough [n=2] e relapse [n=1]) e 7 risultarono mancanti al follow-up.

Per quanto riguarda il profilo della sicurezza, il gruppo ITG mostrò in generale profilo simile a quello del placebo del gruppo DTG. Fu rilevata una bassa frequenza di eventi avversi gravi (3.5% nel gruppo ITG e 4% nel gruppo DTG). Inoltre l'interruzione dovuta ad eventi avversi nel gruppo ITG occorse in meno dell'1% dei pazienti dato che solo 1 su 201 sospese la terapia per dolore addominale moderato al giorno 13.

Trial per valutazione della sicurezza/efficacia della combinazione grazoprevir/elbasvir nei pazienti già trattati

C-SALVAGE

L'utilità della combinazione grazoprevir/elbasvir fu valutata nello studio C-Salvage con particolare riferimento ai pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 che erano stati sottoposti precedentemente, con fallimento, ad una terapia

di 4 o più settimane con per interferone e ribavirina combinati con boceprevir, telaprevir, simeprevir o sofosbuvir [22].

Al termine della terapia i tassi di HCV RNA erano <15 IU/mL in tutti i 79 (100%) pazienti. La SVR12 fu ottenuta in 76 (96.2%) dei pazienti. I tre pazienti che non ottennero SVR12 a causa di relapse avevano tutti una storia di precedente fallimento terapeutico. Nell'analisi dei sottogruppi i tassi di SVR12 furono 63/66 (95.5%) nei pazienti con precedente fallimento terapeutico, 33/36 (91.7%) nei pazienti con varianti NS3 e/o NS5A, 28/30 (93.3%) nei pazienti con infezione di genotipo 1a e 32/34 (94.1%) nei pazienti cirrotici.

La tollerabilità della terapia in questa popolazione di pazienti pre-trattati risultò elevata. Un paziente che non arrivò a completare la terapia dello studio aveva già sospeso una precedente terapia per intolleranza al farmaco. Nel corso dello studio furono riportati cinque eventi avversi gravi (faringite batterica, carcinoma laringeo a cellule squamose, malattia polmonare ostruttiva cronica, infezione del tratto urinario e appendicite) di cui la totalità fu considerata non collegata al farmaco dello studio. In uno di questi eventi avversi (appendicite), l'evento si era sviluppato più di 14 giorni dopo che la somministrazione del farmaco dello studio era stata completata.

I tassi di risposta a 24 settimane (SVR24)

TABELLA 14

TASSI DI SVR12 PER SOTTOTIPO DI GENOTIPO1, STATO DELLA CIRROSI ED ESITO DI TERAPIA PRECEDENTE (C SALVAGE TRIAL)

TRIAL	C-SALVAGE
Th	ZEPATIER + RBV 12 Settimane N=79 GENOTIPO 1
SVR nel Genotipo 1	96,2% (76/79)
Altri esiti	
Fallimento virologico durante la terapia*	3,8% (3/76)
Relapse	3,8% (3/76)
Altro- soggetti che hanno sospeso la terapia per eventi avversi, mancati al follow-up o soggetto che ha rinunciato	/
SVR PER SOTTOTIPI DI GENOTIPO 1	
GT 1°	93,3% (28/30)
GT 1b	98,0% (48/49)
SVR PER STATO DELLE CIRROSI	
Non cirrotico	97,8% (44/45)
Cirrotico	94,1% (32/34)
SVR PER ESITI DA TERAPIA HCV PRECEDENTE	
Fallimento Virologico	95,5% (63/66)
Fallimento Non Virologico	100% (13/13)

TABELLA 15

LIVELLI DI SVR12 PER SOTTOTIPO DI GENOTIPO1 E POLIMORFISMI (C SALVAGE TRIAL)								
SVR PER POLIMORFISMO E GENOTIPO con C SALVAGE TRIAL								
SOTTOGRUPPI	SVR12 TOTALE	SVR12 NEI PAZIENTI			SVR12 TOTALE	SVR12 IN PATIENTS		
		INDICAZIONE RAV NS3 ‡ BASELINE				INDICAZIONE RAV NS5A ‡ BASELINE		
		Senza RAV NS3 rilevabile	Con RAV NS3 con diminuita suscettibilità a GZR ≤5X*	Con RAV NS3 con diminuita suscettibilità a GZR >5X		Non rilevata con screening della popolazione	Con elevazione di ≤5x in elbasvir EC50	Con elevazione di >5x in elbasvir EC50
Totale	75/78 (96.2%)	44/44 (100%)	28/30 (93.3%)	3/4 (75%)	96% (76/79)	70/71 (98.6%)	3/3 (100%)	3/5 (60%)
Sottotipi								
GT1a	28/30 (93.3%)	7/7 (100%)	20/21 (95.2%)	1/2 (50%)				
GT1a con Q80K	10/11 (90.9%)							
GT1a senza Q80K	18/19 (94.7%)							
GT1b	47/48 (97.9%)	37/37 (100%)	8/9 (88.9%)	2/2 (100.0%)				

nello studio C-SALVAGE si confermano del 96.2% (76/79), con 3 relapsers osservati alla ottava settimana dopo la terapia. Ogni variante di NS3 e NS5A rilevata al baseline è rimasta al momento del relapse ed è per tutto il periodo di follow-up. La variante NS3_A156T è emersa al fallimento in ogni paziente con relapse, ma poi è rapidamente scomparsa nelle 2 settimane successive in 2 pazienti. La variante NS5A_Y93H è comparsa al fallimento in 2 pazienti con relapse ed è rimasta per tutto il periodo di follow-up [25].

C-SURFER

Lo studio C-SURFER (23), composto da uno studio sulla sicurezza e da uno studio osservazionale sull'efficacia, comprese pazienti adulti infetti da HCV di genotipo 1 e con malattia renale cronica (stadio 4-5 con o senza necessità di emodialisi). Ai pazienti fu assegnata in maniera random una terapia di 12 settimane con una dose giornaliera di grazoprevir e elbasvir (gruppo di trattamento immediato) o placebo (gruppo di trattamento differito). Inoltre ad una coorte aggiuntiva fu dato lo stesso tipo di terapia in aperto e fu sottoposta a campionamento farmacocinetico intensivo. Il risultato primario di efficacia fu la comparazione non randomizzata

dei livelli di SVR12 dopo la fine della terapia tra il gruppo di trattamento immediato e la popolazione farmacocinetica combinati verso un controllo storico. L'analisi della popolazione totale mostrò livelli di svr12 che arrivavano al 94% (115 su 122 pazienti ottennero SVR12) (Tabella 16).

La risposta fu molto alta in tutti i sottogruppi compresi quelli in emodialisi e non-emodialisi e quelli con caratteristiche storicamente associate con bassi livelli di risposta a terapie per HCV.

Dei sette pazienti che non ottennero SVR12, sei sospesero lo studio per motivi non dovuti a fallimento virologico (decesso, paziente perso al follow-up, inosservanza della terapia, rinuncia del paziente e rinuncia del medico per comportamento violento) e un paziente ebbe relapse. Il paziente che ebbe relapse alla dodicesima settimana dopo la fine della terapia era un paziente non cirrotico con infezione HCV di genotipo 1b con malattia renale cronica di stadio 5. Il paziente relapse mostrava la mutazione di resistenza naturale L31M in NS5A al basale. I casi di eventi avversi furono simili per il gruppo a terapia immediata e quello a terapia differita (76% vs 84%) e furono costituiti per la maggior parte dei casi da leggeri effetti collaterali quali mal di testa, affaticamento e nausea. Gli eventi avversi gravi

TABELLA 16

TASSI DI SVR12 PER SOTTOTIPO DI GENOTIPO 1, STATO DELLA CIRROSI, STATO DELLA DIALISI E DEL CKD (C SURFER TRIAL)	
TRIAL	C SURFER
Th	ZEPATIER 12 Settimane N=116 gruppo a terapia immediata e farmacocinetico
SVR nel Genotipo 1	99.1% (115/116) modified full analysis set 94.3% (115/122) full analysis set
Altri esiti	
Fallimento Virologico durante la terapia*	0% (0/116)
Relapse	<1% (1/116)
Altro- soggetti che hanno sospeso la terapia per eventi avversi, persi al follow-up, o soggetto che ha rinunciato	5% (6/116)
SVR per Sottotipo di Genotipo1	
GT 1a	100% (61/61)
GT 1b	98.2% (54/55)
SVR per Stato della Cirrosi	
Non cirrotico	99.1% (109/110)
Cirrotico	100% (6/6)
SVR per Progressa Terapia HCV	
TN	100% (96/96)
TE	95% (19/20)
SVR stato di Dialisi	
NO	100% (29/29)
SI	98.9% (86/87)
SVR per stadio di CKD	
Stadio 4	100% (22/22)
Stadio 5	98.9% (93/94)

riportati (14% dei pazienti nel gruppo a terapia immediata e 17% nel gruppo a terapia differita) erano congruenti con il tipo di comorbidità e complicanze sottostanti nell'ambito di questa popolazione di pazienti. Tuttavia l'unico evento avverso grave dovuto al farmaco fu un aumento di lipasi nel gruppo a terapia differita.

Cinque pazienti del gruppo a terapia differita sospesero il trattamento per reazione avversa (uno per dolore addominale, uno per aumento di ALT e AST, uno per fibrillazione atriale e infarto miocardico, uno per aumento di lipasi, e uno per infarto miocardico acuto). La frequenza e la gravità degli eventi avversi nella funzione epatica e nel sistema renale furono simili in tutti i gruppi.

Gruppo a terapia immediata e gruppo a terapia differita.

Due pazienti nel gruppo a terapia immediata

iniziarono dialisi di mantenimento durante lo studio e sei pazienti, (4 del gruppo terapia immediata e 2 del gruppo terapia differita) non in dialisi al baseline ebbero un cambiamento di stadio della malattia renale cronica dovuto a diminuzione di eGFR da 15-29 mL/min per 1.73m² al baseline a meno di 15mL/min per 1.73m². Fu riportato un peggioramento della proteinuria in quattro pazienti del gruppo a terapia immediata (di cui 1 in dialisi) e in otto pazienti del gruppo a terapia differita (di cui 4 in dialisi e 4 non in dialisi). Non ci fu nessuna variazione consistente nel valore medio di eGFR o nei valori di creatinina per entrambi i gruppi (appendice).

Analisi virologica

Sono state individuate varianti associate a resistenza NS3/4A o NS5A al basale in 36 pazienti (32.1%) su 112 e in 17 (14.8%) su 115 rispettivamente nel gruppo di trattamento

TABELLA 17

LIVELLI DI SVR12 NEL GENOTIPO1 PER POLIMORFISMO (C SURFER TRIAL)	
TABELLA 2 SVR, POLIMORFISMO E GT1	C SURFER
	gruppo a terapia immediata e gruppo farmacocinetico
GT1 totale N	122
GT 1 e NS3/4A RAV analizzati	112
NS3/4A RAV +	32.1% (36/112)
SVR 12	100% (36/36)
GT1 totale N	122
GT 1 e NS5A RAV analizzati	115
NS5A RAV +	14.8% (17/115)
SVR 12	94.1% (16/17)

TABELLA 18

SICUREZZA E EVENTI AVVERSI (PERIODO INIZIALE DELLA TERAPIA E DOPO IL COMPLETAMENTO DEI PRIMI 14 GIORNI DI TERAPIA) - C SURFER TRIAL		
C SURFER	GRUPPO A TERAPIA IMMEDIATA	PLACEBO
Eventi avversi correlati al farmaco†	38 (34.2%)	39 (34.5%)
Eventi avversi gravi	16 (14.4%)	19 (16.8%)
Eventi avversi gravi correlati al farmaco	0	1 (0.9%)
Sospensione dovuta ad evento avverso	0	5‡ (4.4%)
Decessi	1 (0.8%)	3 (2.7%)

immediato e nella popolazione sottoposta a valutazione farmacocinetica intensiva con dati sequenziali (basati su sequencing della popolazione). L'SVR12 fu ottenuta rispettivamente in 36 (100%) dei 36 e in 16 (94.1%) su 17 di questi pazienti.

C-WORTHY

Nella Tabella sono evidenziati i risultati per il gruppo di null responders a terapia pregressa con peginterferone più ribavirina, con o senza cirrosi ben compensata (Child-Pugh A) con infezione da HCV di genotipo 1 che sono stati arruolati nella parte B del C-WORTHY (20).

I livelli di SVR12 variano dal 91% (nel braccio B9) al 100% (nel braccio B10). Si notano una interruzione di terapia per un paziente (braccio B8) per eventi avversi, un decesso (braccio B8), un breakthrough virologico e tre pazienti (braccio B9) con relapse virologico.

Nella popolazione dei null responders a precedente terapia PR (PR-Null) il tasso di fallimento virologico è stato del 3% (4/130). Per quanto riguarda gli eventi avversi, ci sono stati 87 pazienti PR-null che hanno riportato eventi

avversi correlati al farmaco mentre eventi avversi gravi sono occorsi in 4 pazienti (coorte 2). Un paziente null responder trattato per 18 settimane con grazoprevir, elbasvir e ribavirina (braccio B10) ha avuto un aumento di grado 3 dell'alanina aminotransferasi fino a più di 170 IU/L alla dodicesima settimana di terapia che si è risolto senza interruzione di terapia.

C-EDGE Head 2 Head

Il primo studio che fornì una comparazione diretta tra due regimi contenenti DAA con differenti meccanismi di azione (un inibitore NS5A più un inibitore NS3/4A versus un inibitore NS5B più PR) per infezione cronica da HCV fu lo studio C-HEDGE Head 2 Head (24).

L'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di una unica somministrazione giornaliera di una dose fissa della combinazione elbasvir/grazoprevir fu messa a paragone con una somministrazione di sofosbuvir/interferone peghilato/ribavirina in pazienti con infezione cronica da HCV di genotipo GT1 o 4.

La combinazione EBR/GZR risultò più efficace della combinazione SOF/PR con SVR12

TABELLA 19

LIVELLI DI SVR12 PER PRECEDENTE TERAPIA DI HCV (C WORTHY TRIAL)		
TRIAL	C – WORTHY TOTALE (SONO TUTTI GT1)	
Th	ZEPATIER (12 WEEKS)	ZEPATIER (12 WEEKS)
SVR OVERALL	RBV + NO RBV=93% (116/125)	
	RBV	NO RBV
SVR per Progressa Terapia HCV		
TN	90% (28/31)	97% (28/29)
PR-null	94% (30/32)	91% (30/33)

TABELLA 20

LIVELLI DI SVR12 PER SOTTOTIPO DI GENOTIPO 1, STATO DELLA CIRROSI E PRECEDENTE TERAPIA PER HCV, IN PAZIENTI HCV TN CON CIRROSI E PAZIENTI IN PRECEDENZA NULL RESPONDERS A TERAPIA PER HCV CON O SENZA CIRROSI (C WORTHY TRIAL)		
TRIAL	C - WORTHY TOTALE SONO TUTTI GT1	C - WORTHY TOTALE SONO TUTTI GT1
Th	ZEPATIER 12+18 SETTIMANE	ZEPATIER 12+18 SETTIMANE
	RBV	NO RBV
SVR TOTALI	RBV + NO RBV=95% (240/253)	
Altri esiti		
Altro- soggetti che hanno sospeso la terapia per eventi avversi, perso al follow-up, o soggetto che ha rinunciato	RBV + NO RBV= 1% (3/253)	
Breakthrough virologico	RBV + NO RBV<1%(2/253)	
Relapse	RBV + NO RBV=3% (8/253)	
SVR per Sottotipo di Genotipo		
GT 1a	94% (76/81)	93% (76/82)
GT 1b	100% (46/46)	98% (40/41)
GT 1-altro	0% (0/1)	100% (2/2)
SVR per Stato della Cirrosi		
Non cirrotico	98% (41/42)	93% (38/41)
Cirrotico	94% (81/86)	95% (80/84)
SVR per Progressa Terapia HCV		
TN	94% (59/63)	95% (57/60)
PR-null	97% (63/65)	94% (61/65)
Eventi Avversi Gravi	1% (3/253)	2% (4/253)

ottenuta nel 99,2% dei pazienti che assumevano EBR/GZR contro il 90,5% dei pazienti che assumevano SOF/PR in 12 settimane di terapia. Inoltre una risposta più elevata si ottenne con EBR(GZR piuttosto che con SOF/PR nei pazienti con HCV genotipo GT1b (99% [104/104] vs 90% [94su 104]) (Tabella 21).

Il profilo di sicurezza della EBR/GZR fu comparata con la SOF/PR valutando la percentuale di pazienti che avevano avuto un evento avverso di livello 1 (definizione per qualsiasi evento grave correlato al farmaco o

qualsiasi evento avverso correlato al farmaco che avesse portato ad interruzione permanente dell'assunzione dei farmaci sotto studio.) Complessivamente la frequenza degli eventi avversi di livello 1 era più bassa nei pazienti che assumevano EBR/GRZ piuttosto che in quelli che assumevano SOF/PR (0,8% versus 27,8%; quindi -27,0% di differenza tra i due gruppi [95%CI, -35,5% a -19,6%; p<0,0001])

Si rilevarono RAV NS3 e RAV NS5A al basale nel gruppo EBR/GRZ mentre per il gruppo SOF/PR si rilevarono RAV NS5B e la

TABELLA 21

LIVELLI DI SVR12 PER SOTTOTIPO DI GENOTIPO1 (C-EDGE HEAD 2 HEAD)		
TRIAL: C-EDGE HEAD 2 HEAD		
Th	EBR/ GZR 12 Settimane N=129	SOF/PR 12 Settimane N=126
SVR12 Totali	99.2% (128/129)	90.5% (114/126)
SVR12 nel Genotipo 1a	100.0% (18/18)	100.0% (17/17)
SVR12 nel Genotipo 1b	99.0% (104/105)	90.4% (94/104)
SVR12 nel Genotipo 4	100.0% (6/6)	60.0% (3/5)
Altri esiti		
Re-infezione	0	0
Breakthrough	0	0
Relapse	0	8.7% (11/126)
Altro- soggetti che hanno sospeso la terapia per eventi avversi, persi al follow-up, o soggetto che ha rinunciato	<1% (1/129)	<1% (1/126)
Eventi avversi gravi	0	2.4% (3/126)

presenza di questi polimorfismi non influenzò l'efficacia delle terapie del trial.

Sicurezza ed efficacia in popolazioni speciali

Pazienti senza cirrosi e cirrosi compensata

Il regime di somministrazione orale di una dose fissa della combinazione di elbasvir con grazoprevir ha nel complesso un eccellente profilo di sicurezza e di efficacia antivirale nella terapia dell'infezione da HCV nei pazienti con o senza cirrosi compensata, compresi quelli che siano coinfezati da HIV ed è attualmente autorizzata dal FDA (Agenzia per gli Alimenti e i Medicinali) negli Stati Uniti e nel Unita Europea dal EMA (Agenzia europea per i medicinali), per i genotipi 1 e 4.

Individui con cirrosi scompensata

La cirrosi epatica è la complicanza principale dell'infezione da HCV. La cirrosi muta la struttura del fegato che quindi presenta noduli che causano la diminuzione del flusso sanguigno epatico, formazione di shunt portosistemici, capillarizzazione dei sinusoidi e perdita in numero e in funzione degli epatociti. Il fegato è l'organo principale per la metabolizzazione e di conseguenza questi cambiamenti hanno una enorme impatto e possono dare origine a variazioni profonde e non prevedibili nelle farmacocinetiche di certi farmaci [26,27].

Zepatier è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica moderata (Child-Pugh B) data la mancanza di sperimentazione sulla sicurezza e sull'efficacia clinica in questo tipo di pazienti e nei pazienti con insufficienza epatica grave (Child-Pugh C) perché l'esposizione al grazoprevir è 12 volte maggiore nei soggetti Child-Pugh C non infetti da HCV [16].

Gli aumenti di ALT che occorrono negli individui con CTP classe B o C sono ritenuti come un effetto della classe degli inibitori di proteasi dato che altri agenti in questa classe (simeprevir e paritaprevir) sono ugualmente controindicati a parità di entità della disfunzione epatica.

La sicurezza ed efficacia di Zepatier non sono state valutate per i pazienti in attesa di trapianto di fegato o nei riceventi il trapianto [15].

Individui coinfezati HCV/HIV

La coinfezione da HIV nei pazienti con HCV dà luogo a livelli di HCV-RNA più alti con una progressione accelerata verso la cirrosi che si riflette nell'emergere della malattia epatica come causa principale di morbosità e mortalità all'interno di questa popolazione [28].

L'SVR a seguito della terapia per HCV si associa a livelli più bassi di scompenso, di carcinoma epatocellulare, di mortalità correlata al fegato specialmente negli individui coinfezati HCV/HIV (29,30).

Tuttavia gli eventi avversi clinicamente significativi e le interazioni tra farmaci sono stati un limite della terapia per HCV in questa

popolazione ed hanno portato di conseguenza ad una minore assunzione di terapie HCV rispetto ai pazienti HCV monoinfetti [31,32].

La combinazione Grazoprevir/Elbasvir ha dimostrato un profilo di sicurezza e di efficacia eccellente per il trattamento di HCV in individui HIV coinfetti con o senza cirrosi [18,19]. Senza dubbio esiste un numero crescente di dati che suggerisce che i pazienti con HCV e coinfezione HIV hanno risposta simile ai pazienti monoinfetti quando trattati con terapie senza interferone contenenti solo agenti antivirali ad azione diretta per almeno 12 settimane e come conseguenza di queste SVR simili, alcune linee guida di terapie per HCV non fanno più distinzione tra gli HCV monoinfetti e gli HIV coinfetti per quanto riguarda l'indicazione della terapia e la scelta del regime di cura [10].

Individui con malattie renali croniche in fase avanzata

La prevalenza di infezione da HCV rimane

più alta negli individui con CKD rispetto alla popolazione generale ed è implicata in un aumento della morbilità e mortalità rispetto agli individui controllo con equivalente insufficienza della funzione renale [33]. La prevalenza di HCV nei pazienti in dialisi in Europa e in USA varia dal 3% al 20%. Nel 2002, 8% dei pazienti in dialisi in USA avevano infezione da HCV.

L'HCV può essere considerato come causa e insieme conseguenza di insufficienza renale: innanzitutto i pazienti in dialisi hanno un aumento del rischio di infezione dovuto alle procedure mediche e, in secondo luogo, l'infezione da HCV causa cambiamenti patologici ai reni. La disfunzione renale influenza l'eliminazione dei farmaci attraverso i reni. La filtrazione glomerulare, la secrezione tubulare e il riassorbimento tubulare sono responsabili dell'eliminazione renale dei farmaci. L'eliminazione può essere alterata per danno ai glomeruli o per alterata attività dei trasportatori dei farmaci nelle cellule tubulari. In generale, l'insufficienza renale dà luogo a concentrazioni maggiori dei farmaci eliminati

FIGURA 7

COMPARAZIONE DELL'INTERAZIONE TRA FARMACI TRA TRE DIFFERENTI SOLUZIONI TERAPEUTICHE PER HCV



attraverso i reni. Generalmente i DAA sono eliminati nel fegato, e quindi non è necessaria nessuna modificazione nel dosaggio per i pazienti con insufficienza renale ad eccezione del sofosbuvir e della ribavirina [34].

Uno dei più importanti punti di forza della combinazione elbasvir/grazoprevir, paragonata agli altri DAA, è l'eccellente sicurezza e d'efficacia negli individui con stadi avanzati di CKD come dimostrano i dati del trial C-SURFER, che mostra un complessivo basso livello di tossicità ed una eccellente tollerabilità. Di conseguenza non è necessario nessun aggiustamento nel dosaggio di Zepatier nei pazienti con insufficienza renale di qualunque tipo compresi i pazienti in dialisi [15].

Elbasvir e Grazoprevir non mostrano interazioni clinicamente significative con i più comuni farmaci utilizzati dai pazienti con infezione da HCV. Per esempio, le farmacocinetiche di GZR e EBR somministrati come singola dose fissa di GZR/EBR non sono alterate dalla co-somministrazione di famotidina e pantoprazolo. (*Siederdisen et al. DDI for Modern DDA Combinations in HCV. CID 2016:62*).

Per quanto riguarda le interazioni cliniche, abbiamo fatto una comparazione delle interazioni della combinazione elbasvir/grazoprevir con le combinazioni ledipasvir/sofosbuvir e dasabuvir/ombitasvir/paritaprevir/ritonavir verificabile sul sito della Liverpool University [35]. Come indicato nelle figure riportate di seguito non sono inoltre segnalate interazioni farmacologiche di EBR/GZR con più comuni farmaci ad ampio utilizzo (inibitori di pompa protonica, famotidina, beta-bloccanti, alcuni antiaritmici, buprenorfina, metadone)

Key messages

Dalla revisione effettuata degli studi clinici che ne hanno valutato efficacia e sicurezza, elbasvir/grazoprevir, ha mostrato ottima efficacia antivirale e sicurezza, con tassi di SVR12 al 95% in pazienti naive (con o senza cirrosi). Anche i pazienti che avevano manifestato in precedenza fallimento terapeutico hanno dimostrato un tasso di risposta del 96,2%.

Inoltre, elbasvir/grazoprevir ha dimostrato una potente efficacia antivirale e buona

FIGURA 8

COMPARAZIONE DELL'INTERAZIONE DEI FARMACI TRA TRE DIFFERENTI SOLUZIONI TERAPEUTICHE PER HCV

	Elbasvir/grazoprevir	ledipasvir/sofosbuvir	OSV/PTVr + DSV
Esomeprazole	●	■	■
Famotidine	●	■	●
Flecainide	●	●	■
Lidocaine	●	●	■
Lactulose	●	●	■
Lansoprazole	●	■	■
Lidocaine (Lignocaine)	●	●	■
Loperamide	■	■	●
Macrogol	●	●	●
Meclozine	●	●	●
Misalazine	●	●	●
Nifedipine	●	●	●
Methazone	●	●	●
Misoprostol	●	●	●
Misoprostol	●	●	●
Misoprostol	●	●	●
Naloxone	●	●	●
Nebivolol	●	●	●

FIGURA 9

COMPARAZIONE DELL'INTERAZIONE DEI FARMACI TRA TRE DIFFERENTI SOLUZIONI TERAPEUTICHE PER HCV



sicurezza nei soggetti con co-infezione da HIV (SVR12 con risposta dal 91.5% al 97.2%), con percentuali di SVR e profili di sicurezza paragonabili a quelli osservati nei pazienti HCV mono-infetti.

Nei pazienti sottoposti a terapia con agonisti oppioidi (metadone, buprenorfina o buprenorfina-naloxone) sono stati raggiunte rilevanti percentuali di SVR del 91,5%.

Uno dei principali punti di forza di elbasvir/grazoprevir è costituito dall'offrire un'opzione importante per pazienti con HCV e malattia renale cronica che necessitano di emodialisi con bassissima tossicità generale e un'ottima tollerabilità.

Tuttavia, poiché grazoprevir (simile ad altri inibitori della proteasi) può causare un aumento di aminotransferasi, l'uso di elbasvir/grazoprevir non è raccomandato nei pazienti con scompenso epatico.

Nel primo studio di confronto, pubblicato nel mese di agosto 2016, che ha paragonato due DAAs differenti i dati mostrano una superiorità della combinazione elbasvir/grazoprevir.

Per quanto riguarda la tollerabilità, gli studi mostrano una bassa frequenza di eventi avversi, variando in modo significativo a seconda della popolazione studiata. Tutti gli eventi avversi riportati sono stati prevalentemente lievi e caratterizzati da mal di testa, stanchezza, nausea, diarrea e artralgie.

Pertanto la terapia in combinazione orale a dose fissa di elbasvir / grazoprevir, raccomandata attualmente per il trattamento dell'infezione da epatite C Cronica (genotipi 1 e 4) in pazienti con o senza cirrosi compensata (Child-Pugh A), ha dimostrato negli studi esaminati una eccellente efficacia e un' ottima sicurezza per il trattamento dell'infezione da HCV.

Bibliografia

- [1] WHO | Hepatitis C [Internet]. WHO. World Health Organization; 2016 [cited 2016 Nov 16]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
- [2] World Health Organization (WHO). Guidelines for the screening, care, and treatment of persons with chronic hepatitis C infection: Updated version April 2016. 2016;(April).
- [3] Centro Nazionale di Epidemiologia S e P della S. Epatite virale [Internet]. Available from: <http://www.epicentro.iss.it/problemi/epatite/epatite.asp>
- [4] El-Serag HB. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* [Internet]. 2012 May [cited 2016 Nov 16];142(6):1264-1273. e1. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001650851200220X>
- [5] McIntyre PG, Tosh K, McGuire W. Caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to infant hepatitis C virus transmission. In: McGuire W, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006 [cited 2016 Nov 16]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005546.pub2>
- [6] The changing role of SVR12 in clinical trials of HCV drugs | CATIE - Canada's source for HIV and hepatitis C information [Internet]. Available from: <http://www.catie.ca/en/treatmentupdate/treatmentupdate-198/hepatitis-c-virus/changing-role-svr12-clinical-trials-hcv-drugs>
- [7] Chen J, Florian J, Carter W, Fleischer RD, Hammerstrom TS, Jadhav PR, et al. Earlier Sustained Virologic Response End Points for Regulatory Approval and Dose Selection of Hepatitis C Therapies. *Gastroenterology* [Internet]. 2013 Jun [cited 2016 Nov 16];144(7):1450-1455.e2. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508513002886>
- [8] Swain MG, Lai M, Shiffman ML, Cooksley WGE, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A Sustained Virologic Response Is Durable in Patients With Chronic Hepatitis C Treated With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin. *Gastroenterology* [Internet]. 2010 Nov [cited 2016 Nov 16];139(5):1593-601. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508510010516>
- [9] Gonzalez HC, Duarte-Rojo A. Virologic Cure of Hepatitis C: Impact on Hepatic Fibrosis and Patient Outcomes. *Curr Gastroenterol Rep* [Internet]. 2016;18(7). Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11894-016-0508-y>
- [10] European Association for the Study of the Liver. Guidelines EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* [Internet]. 2015;63(1):199-236. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.025>
- [11] Schinazi R, Halfon P, Marcellin P, Asselah T. HCV direct-acting antiviral agents: The best interferon-free combinations. *Liver Int.* 2014;34(SUPPL1):69-78.
- [12] Bidell MR, McLaughlin M, Faragon J, Morse C, Patel N. Desirable Characteristics of Hepatitis C Treatment Regimens: A Review of What We Have and What We Need. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2016;1-14. Available from: "http://dx.doi.org/10.1007/s40121-016-0118-x"
- [13] Alric L, Bonnet D. Grazoprevir + elbasvir for the treatment of hepatitis C virus infection. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2016 Mar 23 [cited 2016 Nov 16];17(5):735-42. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14656566.2016.1161028>
- [14] AASLD. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. *Aasld* [Internet]. 2014;1-51. Available from: http://hcvguidelines.org/sites/default/files/HCV-Guidance_July_2016_b.pdf
- [15] European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS [Internet]. [cited 2016 Nov 16]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf
- [16] US Food and Drug Administration. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. [cited 2016 Nov 16]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208261Orig1s000lbl.pdf
- [17] Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ari Z Ben, Zhao Y, et al. Grazoprevir-Elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2015;163(1):1-13.
- [18] Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): A non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV.* 2015;2(8):e319-27.
- [19] Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, Vierling JM, Mallolas J, Pol S, et al. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2014;385(9973):1075-86. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673614617955> \n<http://linkinghub.elsevier.com/>

- retrieve/pii/S0140673614617955
- [20] Lawitz E, Gane E, Pearlman B, Tam E, Ghesquiere W, Guyader D, et al. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous . *Lancet* [Internet]. 2014;385(9973):1075–86. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673614617955> \n<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614617955>
- [21] Dore GJ, Altice F, Litwin AH, Dalgard O, Gane EJ, Shibolet O, et al. Elbasvir-Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016;
- [22] Forns X, Gordon SC, Zuckerman E, Lawitz E, Calleja JL, Hofer H, et al. Grazoprevir and elbasvir plus ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection after failure of combination therapy containing a direct-acting antiviral agent. *J Hepatol* [Internet]. 2015;63(3):564–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.009>
- [23] Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): A combination phase 3 study. *Lancet*. 2015;386(10003):1537–45.
- [24] Sperl J, Horvath G, Halota W, Ruiz-Tapiador JA, Streinu-Cercel A, Jancoriene L, et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin: a phase III randomized controlled trial. *J Hepatol* [Internet]. 2016;xxx. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827816304299>
- [25] Buti M, Gordon SC, Zuckerman E, Lawitz E, Calleja JL, Hofer H, et al. Grazoprevir, Elbasvir, and Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection after Failure of Pegylated Interferon and Ribavirin with an Earlier-Generation Protease Inhibitor: Final 24-Week Results from C-SALVAGE. *Clin Infect Dis*. 2016;62(1):32–6.
- [26] Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2008 Dec 2 [cited 2016 Nov 16];64(12):1147–61. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00228-008-0553-z>
- [27] Zuckerman MJ, Menzies IS, Ho H, Gregory GG, Casner NA, Crane RS, et al. Assessment of intestinal permeability and absorption in cirrhotic patients with ascites using combined sugar probes. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2004 Apr [cited 2016 Nov 16];49(4):621–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15185867>
- [28] Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of Human Immunodeficiency Virus Infection on the Course of Hepatitis C Virus Infection: A Meta Analysis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2001 Aug 15 [cited 2016 Nov 16];33(4):562–9. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1086/321909>
- [29] Berenguer J, Álvarez-Pellicer J, Martín PM, López-Aldeguer J, Von-Wichmann MA, Quereda C, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* [Internet]. 2009 Aug [cited 2016 Nov 16];50(2):407–13. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.23020>
- [30] Mira JA, Rivero-Juarez A, Lopez-Cortes LF, Giron-Gonzalez JA, Tellez F, Santos-Gil I d. l., et al. Benefits From Sustained Virologic Response to Pegylated Interferon Plus Ribavirin in HIV/Hepatitis C Virus-Coinfected Patients With Compensated Cirrhosis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2016 Nov 16];56(11):1646–53. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/cid/cit103>
- [31] Grebely J, Oser M, Taylor LE, Dore GJ. Breaking Down the Barriers to Hepatitis C Virus (HCV) Treatment Among Individuals With HCV/HIV Coinfection: Action Required at the System, Provider, and Patient Levels. *J Infect Dis* [Internet]. 2013 Mar 15 [cited 2016 Nov 16];207(suppl 1):S19–25. Available from: <http://jid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/infdis/jis928>
- [32] Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-Infected Person. *Ann Intern Med* [Internet]. 2003 Feb 4 [cited 2016 Nov 16];138(3):197–207. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12558359>
- [33] Fabrizi F, Takkouche B, Lunghi G, Dixit V, Messa P, Martin P. The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients: meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat* [Internet]. 2007 Apr 15 [cited 2016 Nov 16];0(0):070501060544002-??? Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2893.2007.00868.x>
- [34] Smolders EJ, de Kanter CTMM, van Hoek B, Arends JE, Drenth JPH, Burger DM. Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Hepatitis C Virus Drugs in Patients with Liver and/or Renal Impairment. *Drug Saf* [Internet]. 2016 Jul 20 [cited 2016 Nov 16];39(7):589–611. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40264-016-0420-2>
- [35] Liverpool HEP Interactions [Internet]. Available from: <http://www.hep-druginteractions.org/>

Analisi dell'Impatto Organizzativo

Marta Marino

Nella valutazione dell'impatto organizzativo legato alla patologia HCV-relata, nonché all'introduzione della nuova molecola, è utile partire da alcuni richiami relativi all'infezione ed alla sua evoluzione.

La gestione di un paziente affetto da una malattia cronica è certamente una delle principali sfide della medicina contemporanea. Vi è infatti la necessità di sviluppare modelli organizzativi che siano in grado di rispondere alle specifiche esigenze del paziente, in divenire durante il decorso della patologia, ponendo la necessità di una interazione ed integrazione costante tra territorio e ospedale. Le epatiti virali, in generale, costituiscono un esempio valido: la malattia infatti evolve in genere nell'arco di alcuni decenni ed in una parte dei pazienti porterà allo sviluppo della cirrosi e delle sue complicanze [1].

DAL CONTROLLO ALL'ELIMINAZIONE DELL'EPATITE C: QUALE POLITICA SANITARIA IMPLEMENTARE

L'impatto della patologia HCV relata e l'attenzione che ad essa, come alle epatiti virali più in generale, viene posta a livello mondiale, emerge chiaramente dal documento "Global health sector strategy on viral hepatitis - 2016–2021 - Towards ending viral hepatitis", pubblicato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel Giugno 2016. Il documento si focalizza sulle strategie di eliminazione dei virus e le priorità di azione secondo una visione globale. Nonostante l'impatto significativo delle epatiti virali in tutto il mondo, il documento sottolinea come tale patologia non sia stata considerata una priorità fino agli ultimi tempi. Vengono identificate 5 direzioni strategiche: informazione per un'azione focalizzata, interventi di impatto, erogazione di servizi per l'equità, finanziamento per la sostenibilità, innovazione per l'accelerazione. A cornice delle suddette, le strategie descritte nel documento

evidenziano in particolar modo le misure di prevenzione per la trasmissione delle epatiti (vaccinazioni ove disponibili, prevenzione della trasmissione madre-figlio, prevenzione della trasmissione legata allo scambio di siringhe, a trasfusioni e ad interventi chirurgici, accesso a cibo ed acqua "sicuri"), l'equo accesso ai percorsi di diagnosi e cura garantito ai soggetti affetti, nonché la continuità del percorso stesso; la netta riduzione quindi dell'incidenza di tali patologie e della mortalità ad esse legata, fino all'obiettivo ideale di eliminazione delle epatiti virali come minaccia di salute pubblica entro il 2030 (Figura 1) [2]. L'indirizzo delle politiche sanitarie internazionali e, quindi, dei singoli Paesi, è dunque focalizzato sulla prevenzione e protezione della popolazione sana e sul controllo della malattia, che sta ad indicare la limitazione della diffusione e la riduzione della sua frequenza nella popolazione fino ad un livello tale da rendere la malattia non classificabile fra i problemi sanitari o economici importanti; in un secondo tempo si tende invece all'eliminazione della malattia in seguito alla eliminazione del relativo agente da una regione, nazione o continente. È bene differenziare l'eradicazione dalla "semplice eliminazione" di una malattia, in quanto la seconda corrisponde alla scomparsa di tutti i casi clinici in una popolazione, ma che non implica necessariamente la scomparsa dell'agente eziologico, come invece si ha nel primo caso [3].

LA GESTIONE DEL PAZIENTE CON EPATITE C: QUALE IL MIGLIORE MODELLO ORGANIZZATIVO?

Se consideriamo l'evoluzione dell'infezione, appare fondamentale la valutazione di un soggetto affetto in previsione di una terapia antivirale.

Recentemente sono stati introdotti in commercio farmaci con elevati profili di

FIGURA 1

ELIMINAZIONE DELLE EPATITI VIRALI: TARGET PER IL 2020 E 2030

TARGET AREA	BASELINE 2015	2020 TARGETS	2030 TARGETS
Impact targets			
Incidence: New cases of chronic viral hepatitis B and C infections	Between 8 and 10 million infections are reduced to 0.9 million infections by 2030 (95% decline in hepatitis B virus infections, 60% decline in hepatitis C virus infections)	30% reduction (equivalent to 1% prevalence of HBsAg* among children)	90% reduction (equivalent to 0.1% prevalence of HBsAg among children)**
Mortality: Viral hepatitis B and C deaths	1.4 million deaths reduced to less than 500 000 by 2030 (65% for both viral hepatitis B and C)	10% reduction	65% reduction
Service coverage targets			
Hepatitis B virus vaccination: childhood vaccine coverage (third dose coverage)	82% [†] in infants	90%	90%
Prevention of hepatitis B virus mother-to-child transmission: hepatitis B virus birth-dose vaccination coverage or other approach to prevent mother-to-child transmission	38%	50%	90%
Blood safety	59 countries do not routinely test all blood donations for transfusion-transmissible infections. 89% of donations screened in a quality-assured manner ^{††}	95% of donations screened in a quality-assured manner	100% of donations are screened in a quality-assured manner
Safe injections: percentage of injections administered with safety-engineered devices in and out of health facilities	5%	50%	90%
Harm reduction: number of sterile needles and syringes provided per person who injects drugs per year	20	200	500
Viral hepatitis B and C diagnosis	<5% of chronic hepatitis infections diagnosed	30%	90%
Viral hepatitis B and C treatment	<1% receiving treatment	5 million people will be receiving hepatitis B virus treatment 3 million people have received hepatitis C virus treatment (Both targets are cumulative by 2020)	80% of eligible persons with chronic hepatitis B virus infection treated 80% of eligible persons with chronic hepatitis C virus infection treated

Fonte: World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis - 2016–2021 - Towards ending viral hepatitis. Giugno 2016.

efficacia e sicurezza ad azione antivirale diretta in grado di eliminare il virus dell'epatite C in oltre il 90% dei pazienti con epatite cronica. L'approccio terapeutico ha inoltre una ricaduta pratica nei diversi stadi della malattia epatica. Gli obiettivi della terapia si focalizzano sulla prevenzione delle complicanze dell'infezione HCV [4], ma bisogna considerare come la SVR (ovvero la negatività dell'HCV-RNA a 12 settimane dalla conclusione del trattamento) abbia un impatto, ad esempio, nei pazienti con

epatite cronica a rischio di evoluzione elevato, in cui è possibile indurre una interruzione della progressione e in alcuni casi una guarigione completa della malattia; nei pazienti con cirrosi compensata, in cui la malattia può essere stabilizzata ed addirittura parzialmente regredire, prevenendo lo sviluppo di alcune complicanze (sanguinamento da varici esofago-gastriche, ascite, insufficienza epatica etc.); nei pazienti con cirrosi scompensata, riducendo mortalità e morbilità più frequenti in tale

FIGURA 2

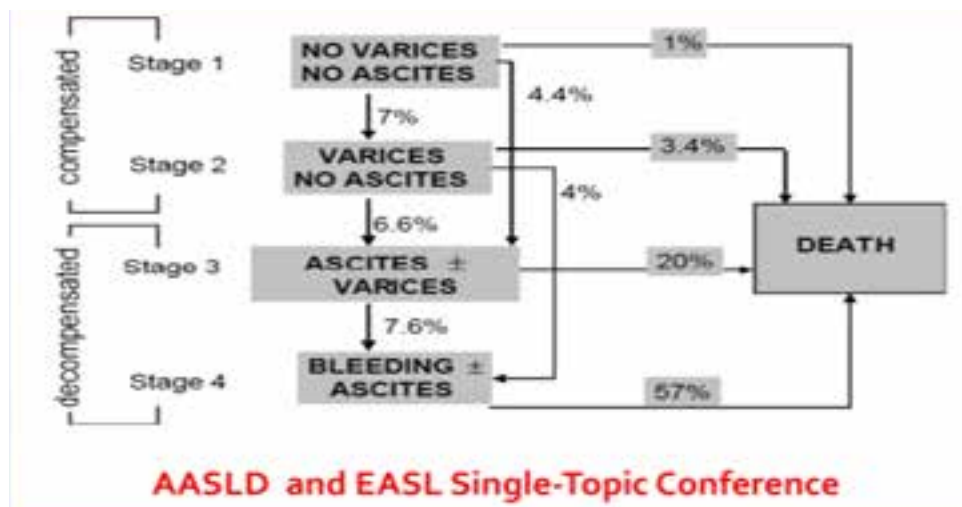
CLASSIFICAZIONE FISIOPATOLOGICA



Fonte: Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology*. 2010 Apr;51(4):1445-9. doi: 10.1002/hep.23478. Review.

FIGURA 3

STADI DELLA CIRROSI ED EVOLUZIONE DELLA MALATTIA



Fonte: Garcia-Tsao G, Bosch J, Groszmann RJ. Portal hypertension and variceal bleeding--unresolved issues. Summary of an American Association for the study of liver diseases and European Association for the study of the liver single-topic conference. *Hepatology*. 2008 May;47(5):1764-72.

categoria (Figura 3), nonché migliorando l'esito del trapianto [1].

Appare dunque evidente che l'identificazione precoce del soggetto affetto, la stadiazione della malattia ed un intervento personalizzato di terapia e/o monitoraggio precoce siano azioni essenziali ai fini terapeutici nonché di sostenibilità economica degli interventi sanitari [1].

Nel quadro delineato è importante

dunque inquadrare l'approccio organizzativo della gestione dell'infezione HCV nelle varie fasi, al fine di individuare, in conclusione dell'intero report, quali siano i cambiamenti apportati dall'introduzione del nuovo farmaco sul mercato.

Il percorso inizia con lo screening, che prevede l'identificazione del paziente con infezione cronica da HCV. In un documento

di revisione della letteratura preparato da 6 gruppi di esperti come base per la stesura del Documento 11 "Lo screening per infezione da virus dell'epatite C negli adulti in Italia", viene individuata nella popolazione generale, nei donatori di sangue e nelle popolazioni a rischio (tossicodipendenti, dializzati etc.) la popolazione target dell'intervento, che consiste in test indiretti, che valutano la risposta anticorpale agli antigeni virali (anti-HCV, RIBA), e test diretti, che valutano la presenza nel siero del genoma virale (HCV-RNA qualitativo o quantitativo). Nei pazienti viremici è necessaria la determinazione del genotipo virale [5;6].

La successiva decisione di trattare il paziente affetto da epatite cronica HCV-relata, ai fini di ottenere una risposta virologica sostenuta, si basa su una valutazione clinica, laboratoristica e strumentale, che prenda in considerazione il rischio del paziente di avere morbilità aumentata o aspettativa di vita ridotta a causa dalla malattia epatica, nonché i fattori che possono condizionare la probabilità di successo terapeutico [1]. Il percorso decisionale richiede quindi una valutazione dell'eleggibilità alla cura (fattori di indicazione e/o esclusione al trattamento antivirale, quali valutazione dell'età e dell'aspettativa di vita, di eventuali patologie extraepatiche, dell'epatopatia e del profilo virologico), un approfondimento diagnostico dell'epatopatia stessa (valutare la presenza di cirrosi e/o stadiare la fibrosi, l'ipertensione portale, i co-fattori di danno epatico in caso di epatopatia multifattoriale) e un'analisi dei fattori che possono influenzare la "compliance" alla terapia (ad esempio rischio cardiologico, neuropsichiatrico, autoimmune, endocrinologico etc., la sostenibilità della cura per il malato e la famiglia, la valutazione dell'aderenza ai protocolli raccomandati). Se l'obiettivo della terapia è eliminare l'infezione HCV [6], diversi studi condotti nel corso degli anni hanno mostrato quali siano state in passato le più frequenti cause di esclusione dai trattamenti basati sull'utilizzo di Interferone in associazione con Ribavirina [7].

La più recente immissione in commercio di farmaci ad azione antivirale diretta di seconda generazione (DAAs), ossia sostanze che interferiscono con il ciclo replicativo del virus attraverso la diretta interazione con una proteina virale o con l'acido nucleico, ha modificato l'approccio terapeutico ponendo indicazione al trattamento di una gran parte dei soggetti con epatite cronica da

HCV e pazienti precedentemente esclusi dalla terapia con Interferone per fattori quali l'età avanzata, lo stadio di cirrosi o la presenza di comorbidità (prevalentemente psichiatriche e cardiologiche) [1]. In merito al trattamento le più recenti raccomandazioni dell'Infectious Diseases Society of America (IDSA) e American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) suggeriscono, con maggior forza, come il trattamento sia raccomandato per tutti i pazienti con infezione cronica da HCV, ad eccezione di quelli con brevi aspettative di vita che non possono ottenere benefici dal trattamento dell'HCV, da trapianto o da altra terapia diretta [8].

ATTUALE SCENARIO DI TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON EPATITE C

L'infezione da HCV è ad oggi in tutto il mondo una delle principali cause di malattia cronica del fegato. L'impatto di tale infezione nel lungo periodo è variabile, andando da minimi cambiamenti istologici fino ad una fibrosi estesa e cirrosi, con o senza carcinoma epatocellulare. Il numero di persone infette in forma cronica oscilla tra i 180 e i 71 milioni di persone [9;10].

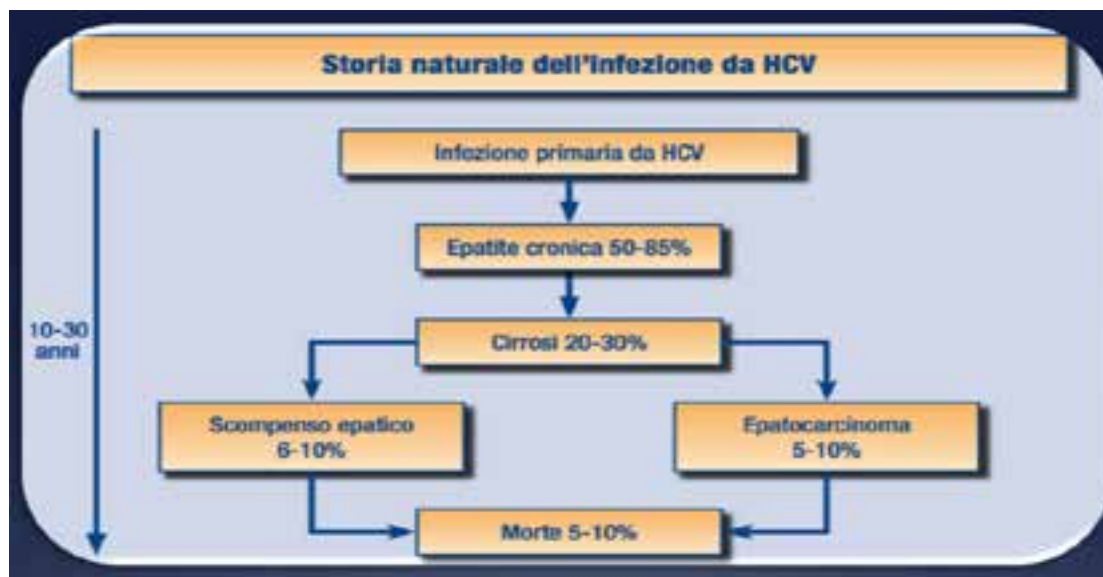
Al fine di favorire l'accesso alle nuove terapie per i pazienti affetti da epatite C cronica, garantendo la sostenibilità del SSN, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha inizialmente individuato una strategia di accesso a tali terapie di seconda generazione modulata sulla base dell'urgenza clinica al trattamento, identificando 7 categorie di pazienti. Recentemente, tali criteri sono stati ridefiniti e ampliati (Determina AIFA n. 500/2017 pubblicata nella G.U. n. 75 del 30/03/2017), grazie al dialogo con le Società scientifiche e condividendo gli stessi con la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'Agenzia, stabilendo inoltre l'inserimento nei Registri anche dei pazienti che debbano essere ritrattati con un'associazione di almeno 2 DAAs, in seguito al fallimento di regimi di trattamento senza interferone.

I criteri di trattamento con i nuovi DAAs individuano 11 gruppi di pazienti, sancendo quindi l'estensione del trattamento a tutti i soggetti con HCV:

1. Pazienti con cirrosi in classe di Child A o B e/o con HCC con risposta completa a terapie resettive chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapianto

FIGURA 4

LA STORIA NATURALE DELL'INFEZIONE DA HCV



Fonte: Alessandro Rossi, Enzo Ubaldi, Claudio Cricelli, Antonio Gasbarrini, Daniele Prati, Giampiero Carosi, Massimo Puoti, Francesco Mazzotta. Documento intersocietario SIMG-AISF-SIMIT sul virus dell'epatite C. Agosto 2009

- epatico nei quali la malattia epatica sia determinante per la prognosi;
- Epatite ricorrente HCV-RNA positiva del fegato trapiantato in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione;
 - Epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV-correlate (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B, insufficienza renale);
 - Epatite cronica con fibrosi METAVIR F3 (o corrispondente Ishak)
 - In lista per trapianto di fegato con cirrosi MELD <25 e/o con HCC all'interno dei criteri di Milano con la possibilità di una attesa in lista di almeno 2 mesi;
 - Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione
 - Epatite cronica con fibrosi METAVIR F2 (o corrispondente Ishak) e/o comorbilità a rischio di progressione del danno epatico [coinfezione HBV, coinfezione HIV, malattie croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento farmacologico, obesità (body mass index ≥ 30 kg/m²), emoglobinopatie e coagulopatie congenite].
 - Operatori sanitari infetti.
 - Epatite cronica o cirrosi epatica in paziente con insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico.
 - Epatite cronica nel paziente in lista d'attesa per trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo.
- La valutazione delle evidenze scientifiche via via messe a disposizione dalla comunità scientifica ha quindi consentito un recente passo verso la rimodulazione dei criteri di eleggibilità al trattamento con i DAAs, a garantire il più ampio accesso agli stessi [11].
- Al fine di fornire un dettaglio sui pazienti arruolati al trattamento a livello nazionale, l'AIFA ha inoltre istituito dei Registri di monitoraggio sui trattamenti con i nuovi farmaci DAAs per la cura dell'epatite C cronica, che forniscono dati

riguardo al trend cumulativo dei trattamenti avviati per criterio e la frequenza dei trattamenti per regione suddivisi per criterio a partire da Dicembre 2014 [12]. A tal proposito, in Figura 5 si riporta il trend cumulativo dei trattamenti avviati, aggiornato all'ultimo Report disponibile al momento della predisposizione del presente lavoro (3 aprile 2017), che mostra il raggiungimento di 71.970 trattamenti avviati (solo pazienti eleggibili), con almeno una scheda di Dispensazione farmaco, dal dicembre 2014 (inizio della rilevazione a 0 pazienti trattati), e mostra, in base al report dell'11 gennaio 2016, un aumento progressivo dei pazienti trattati [13].

Se il dato AIFA mostra un dettaglio nazionale dei pazienti avviati al trattamento, non sono identificabili ad oggi dati certi che mostrino la numerosità dei pazienti diagnosticati eleggibili ad un trattamento antivirale. Come riportato nel capitolo "Epidemiologia e burden delle infezioni da HCV in Italia", alcuni studi condotti in varie aree del nostro Paese, negli anni 90, hanno evidenziato valori di prevalenza globale estremamente variabili oscillanti dal 3,9% al 16,2% [14;15;16;17], mentre un documento dello European Centre for Disease Prevention and Control [18] stima la prevalenza in Italia oscillante tra 2% e >8% distinguendo tra Nord, Centro e Sud. Tuttavia, nel corso degli ultimi anni lo scenario epidemiologico è cambiato: sono state

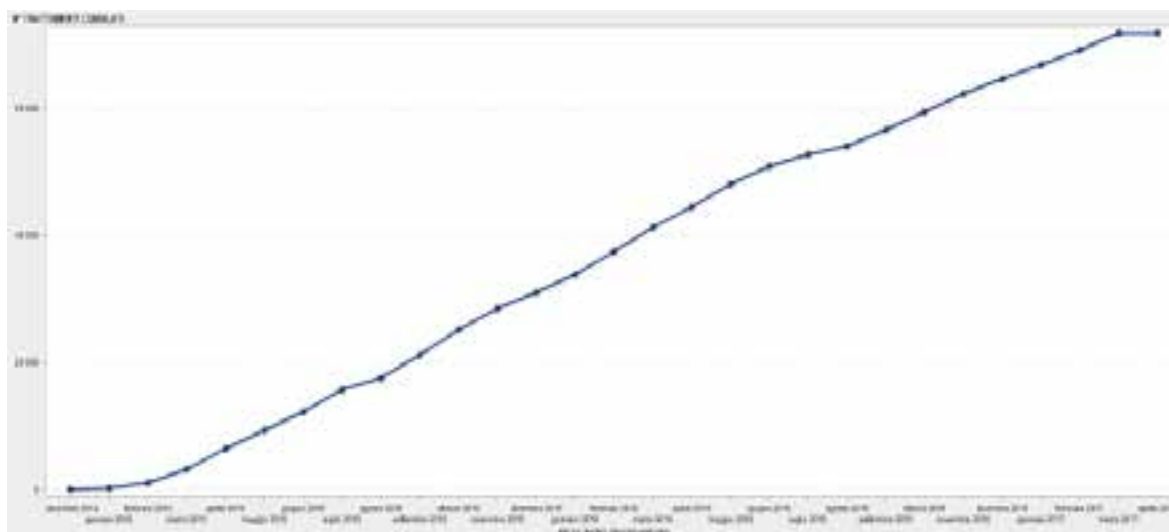
introdotte misure di sicurezza nello screening degli emocomponenti trasfusi, l'utilizzo di strumentazione ospedaliera monouso, ma non bisogna sottovalutare la numerosità dei pazienti deceduti o guariti grazie a terapie efficaci in una certa percentuale di casi.

Sulla base di tali premesse, l'Associazione EpaC Onlus ha condotto una ricerca su dati reali da fonti informative diverse [17].

In primo luogo sono stati chiesti a Regioni ed Asl i dati relativi all'esenzione per epatite C attraverso l'estrazione del subcodice di esenzione 016.070.54 (epatite C senza menzione di coma epatico). Tenendo conto del fatto che tale dato non fosse esaustivo, a motivo dell'esistenza di pazienti che utilizzano esenzioni diverse, nessuna esenzione, o che sono già guariti pur mantenendo l'esenzione, sono stati elaborati dei sondaggi ad hoc proposti agli afferenti alla Associazione stessa ed ai centri autorizzati alla prescrizioni dei nuovi antivirali. Sono stati stimati dunque i pazienti che utilizzano esenzioni diverse o nessuna, coloro totalmente ineleggibili a un trattamento antivirale, i pazienti viremici HCV di sottopopolazioni particolari, quali i co-infetti HIV/HCV e i detenuti nelle carceri Italiane, nonché le nuove infezioni da HCV del 2015, i pazienti deceduti nel 2015 e i pazienti guariti del 2015 (esclusi extracomunitari senza permesso di soggiorno, poco o per nulla

FIGURA 5

TREND CUMULATIVO DEI TRATTAMENTI AVVIATI AL 3 APRILE 2017



Fonte: Aggiornamento dati Registri AIFA DAAs. Epatite C cronica 3 aprile 2017. Unità registri protocolli dei farmaci – gestione esperti AIFA. Disponibile sul sito: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Aggiornamento_dati_Registri_AIFA_DAAs_03.04.2017.pdf

rappresentati TD e Detenuti). Le stime hanno permesso di concludere che esistono in Italia al 1 Gennaio 2015 circa 250.000 soggetti con infezione HCV. Tra di essi, i pazienti con HCV eleggibili ad un trattamento antivirale con i farmaci innovativi, ammontavano a circa 187.000 (Gennaio 2016), cifra di gran lunga inferiore rispetto a quella sinora stimata in Italia (Figura 6) [19]. Oltre a tali pazienti, che rappresentano quelli noti, vanno considerati, come indicato nei limiti dello studio stesso [17], va considerata una possibile sottostima di soggetti HCV positivi con una diversa

esenzione, i pazienti senza alcuna esenzione, coloro che risultano ineleggibili o che si curano con farmaci generici acquistati all'estero.

La somma di questi pazienti rappresenta il totale dei soggetti potenzialmente eleggibile ai nuovi trattamenti. Si stima, tuttavia, che esista inoltre una quota significativa di pazienti non diagnosticati che rappresenta il cosiddetto "sommerso" e che andrebbe individuato attraverso appropriate procedure di screening.

Una ulteriore indagine conoscitiva condotta dall'associazione Epac sulle strutture

FIGURA 6

STIMA DEI PAZIENTI CON EPATITE C DIAGNOSTICATI ED ELEGGIBILI A UN TRATTAMENTO ANTIVIRALE CON I FARMACI INNOVATIVI. DATI AL 1 GENNAIO 2016

Caratteristiche	Parametro di stima	Numero soggetti	Stima pazienti residui	Fonte
Totale soggetti HCV (malati e non malati)	-	308.624	308.624	Formula matematica su esenzioni 016 fornite da regione e ASL + Indagine Epac
Stima pazienti guariti (con o senza esenzione)	25,0%	- 77.156	231.468	Indagine Epac su centri autorizzati
Stima pazienti non eleggibili al trattamento	15%	- 34.720	196.748	Indagine Epac su centri autorizzati
Nuove Infezioni acute nel corso del 2015	0,23 x 100.000 su popolazione italiana	+ 1.400	198.148	ISS/SEIEVA, rilevazioni 2014
Pazienti guariti/in trattamento nel corso del 2015	-	- 25.000	173.148	Proiezioni registro AIFA a luglio 2015
Pazienti deceduti nel corso del 2015	-	- 10.000	163.148	Dati mortalità ISTAT, 2012
Totale pazienti trattabili al 1 Gennaio 2016		MINIMO	163.148	

POPOLAZIONI SPECIFICHE DI PAZIENTI CON HCV, ESCLUSE DAL CALCOLO PRECEDENTE*				
Caratteristiche	Parametro di stima	Numero soggetti	Stima pazienti residui	Fonte
Carcerati	7,4%	+ 3.968	167.116	ARS Toscana, 2014, Relazione Annuale su droga e dipendenze 2015
Pazienti co-infetti		+ 20.640*	187.756	Estrapolazioni coorte ICONA
Totale pazienti trattabili al 1 Gennaio 2016		MASSIMO	187.756	

Fonte dei dati: Epatite C: curare tutti i pazienti in modo sostenibile è possibile. I° Forum parlamentare HCV. Disponibile sul sito: http://www.epac.it/notizie/default.asp?id=890&id_n=17566.

autorizzate alla somministrazione di nuovi farmaci antivirali per HCV, dal Maggio 2016 raccoglie dati circa la numerosità dei pazienti trattati, in attesa di trattamento (eleggibili) e pazienti F0-F2. Ad agosto 2016 i centri che hanno risposto all'indagine sono 86, distribuiti tra le diverse regioni con numerosità variabile (Abruzzo, Basilicata, Molise e Valle d'Aosta non forniscono risposta), ed i dati mostrano come vi sia nel tempo una riduzione della quota dei pazienti eleggibili in attesa di trattamento (27,2% in media a Maggio 2016 versus 26,9% in media ad Agosto 2016) ed un aumento della quota dei pazienti F0-F2 (38,4% versus 39,2%). L'indagine si sofferma inoltre sulla previsione dei tempi di esaurimento del reclutamento pazienti eleggibili, mostrando come, su 86 centri, si ipotizzino periodi dal che vanno dal 2° quadrimestre 2016 al 2018 e, nello specifico, oltre il 60% dei centri dichiara entro il 2016, il 32% entro 2017 (di cui la metà entro il primo quadrimestre) e solo il 7% circa nel 2018 [20].

VERSO UN NUOVO MODELLO DI GESTIONE DEI PAZIENTI CON HCV?

Considerando i nuovi criteri di trattamento definiti da AIFA e alla luce del piano pluriennale di eliminazione/eradicazione dell'HCV proposto dalle istituzioni nazionali e internazionali, è necessario quindi promuovere, nel medio periodo, un piano strutturato e integrato di diagnosi precoce e tempestiva del sommerso, che preveda quindi non solo il trattamento dei pazienti emersi diagnosticati ma anche la prevenzione delle trasmissioni.

A tal proposito, la comunità scientifica suggerisce, in base alle evidenze finora raccolte, come il trattamento precoce dei pazienti HCV positivi sia una scelta costo-efficace sotto il profilo farmacoeconomico e valida dal punto di vista etico e di salute globale, come già evidenziato nell'ambito del presente report (cfr capitolo economico ed etico) [2;21].

Accanto a tali aspetti, va considerato il potenziale impatto che l'ampliamento dei criteri di trattamento comporterà sulla capacity dei centri autorizzati, in termini di numerosità dei pazienti e di numero di accessi nel percorso di cura e follow up. Dai dati AIFA pubblicati e considerando i nuovi criteri di trattamento, si può ipotizzare che un problema di capacity sussisterebbe difficilmente, sia perché la media dei trattamenti negli ultimi mesi del 2016 è

ampiamente al di sotto dei picchi registrati nei primi 6 mesi dell'anno, sia perché il trattamento di pazienti meno gravi (F0-F2) comporterebbe, a parità di numero di trattamenti/mese, un minore carico per i centri trattandosi di pazienti meno gravi e più facilmente gestibili a livello organizzativo.

A questo va aggiunto anche che i nuovi trattamenti sono caratterizzati da una maggiore maneggevolezza, semplicità e sicurezza. A tal proposito, va sottolineato come Zepatier possa rappresentare un alleato ideale nella lotta all'epatite C in quanto:

- è pan-paziente (indicato nei genotipi 1 e 4)
- ha elevati tassi di SVR (>95%), oltre che nei naive, anche in popolazioni di pazienti difficili da trattare;
- ha una posologia ottimale in quasi tutti i pazienti (1 compressa al giorno per 12 settimane);
- presenta limitate interazioni farmacologiche con farmaci di ampio utilizzo (metformina, inibitori di pompa, etc.);
- può essere utilizzato senza ribavirina nella maggior parte dei pazienti.

Alla luce di quanto discusso in precedenza, ci si chiede dunque se possa essere il caso di adottare un nuovo modello di gestione dei pazienti HCV positivi. Appare evidente quale sia l'importanza della diagnosi precoce dell'infezione, vista l'introduzione dei nuovi DAAs ed i risultati di efficacia degli stessi, nonché l'approccio al paziente condiviso tra MMG e Specialista [1], che consenta di individuare tempestivamente i casi asintomatici, con l'obiettivo di anticipare quanto più possibile il trattamento.

Tenuto conto delle linee di indirizzo globali, sintetizzate nel modello proposto dall'OMS e precedentemente descritto [2] e in base alla storia naturale della malattia, un approccio integrato basato su un piano strutturato di screening/diagnosi precoce e di trattamento del paziente con stadi di fibrosi meno avanzati, fino addirittura al paziente senza complicanze, appare utile ai fini del raggiungimento del target auspicato di eliminazione del virus nonché dell'equità di accesso alle cure. L'indirizzo delle politiche sanitarie internazionali è infatti focalizzato sulla prevenzione e protezione della popolazione sana, come indica l'OMS stesso.

L'interrogativo circa la possibilità di "eliminare" un "problema di Sanità Pubblica"

come quello dell'Epatite C (ed anche B nel caso che segue) è sollevato anche da altri Paesi, come gli Stati Uniti. Il testo "Eliminating the public health problem of hepatitis B and C in the United States: Phase one report" [22], ad esempio, sottolinea le azioni da mettere in atto in tal senso, descrivendo le fasi di "controllo" della malattia (limitazione della diffusione e riduzione della sua frequenza nella popolazione fino a rendere la malattia stessa "non classificabile" fra i problemi sanitari o economici rilevanti) e di "eliminazione" della stessa (realizzabile nel medio-lungo periodo). In riferimento all'HCV, il controllo nel breve periodo è descritto come raggiungibile attraverso la limitazione della trasmissione con i metodi già descritti in precedenza (materno-fetale, trasfusione etc.), a differenza dell'eliminazione come problema di Sanità Pubblica, per il raggiungimento del quale si frappongono diverse barriere, quali una sorveglianza incompleta, uno screening non diffuso in alcune categorie più a rischio, un accesso ai farmaci DAAs ristretto e non motivato dalle Linee Guida sul trattamento dell'HCV, bensì dai costi dei farmaci stessi, nonostante gli studi di costo efficacia mostrino come i benefici per la salute e la società superino di gran lunga i costi.

Un recentissimo studio condotto da Duhram e colleghi [23], sempre in riferimento agli Stati Uniti, mostra come un incremento annuo del numero dei pazienti trattati pari a 4 volte possa evitare 526.084 casi di cirrosi (IC 95%: 466.615-593.347) e 256.315 (IC 95%: 201.589-316.114) decessi HCV-associati. Lo studio evidenzia come aumentando contemporaneamente la capacità di trattamento e il numero di infezioni diagnosticate, la prevalenza dell'Epatite C potrebbe ridursi in maniera considerevole entro il 2040. Per poter perseguire l'obiettivo

di eliminazione dell'HCV, ne consegue quindi la necessità di incrementare il numero di pazienti trattati, ampliando la capacity di centri, attraverso un integrato sistema di diagnosi precoce e screening della popolazione.

Key messages

- La gestione del paziente affetto da Epatite C rappresenta oggi una sfida che desta l'attenzione delle Istituzioni internazionali e nazionali, per raggiungere obiettivi comuni. Le strategie individuate dall'OMS, infatti, mirano all'eliminazione della malattia per il 2030.
- Le terapie di nuova generazione e le evidenze scientifiche prodotte negli ultimi anni hanno già portato al recente ampliamento dei criteri di eleggibilità ai nuovi DAA, garantendo quindi un ampio accesso a tutti i pazienti.
- Alla luce del piano pluriennale di eliminazione/eradicazione dell'HCV proposto dalle istituzioni nazionali e internazionali e considerando i nuovi criteri di trattamento, è necessario promuovere un piano strutturato e integrato di diagnosi precoce e tempestiva del sommerso per la prevenzione delle trasmissioni.
- Non si ipotizza un significativo impatto associato all'ampliamento dei criteri di trattamento sulla capacity dei centri autorizzati, in quanto, tra gli altri motivi, il trattamento di pazienti meno gravi comporterebbe una gestione più facile anche a livello organizzativo.

Bibliografia

- [1] AIFS-SIMG. Indicazioni pratiche per un modello di gestione condivisa tra Medico di Medicina Generale e Specialista Epatologo del paziente con epatite cronica da virus dell'epatite B e virus dell'epatite C. Maggio 2015. Maggio 2015
- [2] World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis - 2016-2021 - Towards ending viral hepatitis. Giugno 2016
- [3] Epicentro. Vaccinazioni. Disponibile sul sito: <http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/vaccinazioni.asp>
- [4] Strader DB et al. Hepatology 2004, 39: 1147-71. AASLD Practice guidelines; Rumi MG, Brunetto M. Epatite cronica C: i nuovi percorsi clinici. Modulo 2. La gestione clinica del paziente
- [5] Programma nazionale per le linee guida. Consensus conference. Lo screening per infezione da virus

- dell'epatite C negli adulti in Italia. Documento 11, gennaio 2006
- [6] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations of treatment of Hepatitis C 2014 http://www.epac.it/notizie/default.asp?id=890&id_n=11770#_Toc387424979
- [7] Conferenza di Consenso "Lo screening per infezione da HCV negli adulti in Italia". Documenti di revisione della letteratura preparati dagli esperti
- [8] AASLD/IDSA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Disponibile sul sito: http://hcvguidelines.org/sites/default/files/HCV-Guidance_October_2016_a.pdf
- [9] Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006;45:529-538
- [10] WHO. Hepatitis C - Fact sheet. Updated July 2016. Disponibile: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>. ultimo accesso 18/07/2016
- [11] Agenzia Italiana del Farmaco. Aggiornamento epatite C. Disponibile sul sito: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/aggiornamento-epatite-c>
- [12] Agenzia Italiana del Farmaco. Registri AIFA: l'Agenzia fornisce informazioni sui dati dei trattamenti con i nuovi farmaci per la cura dell'epatite C. Disponibile sul sito: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/registri-aifa-l%E2%80%99agenzia-fornisce-informazioni-sui-dati-dei-trattamenti-con-i-nuovi-farmac-49>
- [13] Aggiornamento dati Registri AIFA DAAs. Epatite C cronica 3 aprile 2017. Unità registri protocolli dei farmaci - gestione esperti AIFA. Disponibile sul sito: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Aggiornamento_dati_Registri_AIFA_DAAs_03.04.2017.pdf
- [14] Stroffolini T., Menchinelli M., Taliani G. et al. High prevalence of hepatitis C virus infection in a small Central Italian town: lack of evidence of parenteral exposure. *Ital. J. Gastroenterol.* 1995; 27: 235-8
- [15] Di Stefano R., Stroffolini T., Ferraro D. et al. Endemic hepatitis C virus infection in a Sicilian town: further evidence for iatrogenic transmission. *J. Med. Virol.* 2002;67:339-44
- [16] Maio G., D'Argenio P., Stroffolini T. et al. Hepatitis C virus infection and alanine transaminase levels in the general population: a survey in a Southern Italian town. *J. Hepatol.* 2000;33:116-20
- [17] Gardini I, Bartoli M, Conforti M, Mennini FS, Marcellusi A, Lanati E. HCV - Estimation of the number of diagnosed patients eligible to the new anti-HCV therapies in Italy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016 Dec;20(1 Suppl):7-10.
- [18] Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm: ECDC; 2010
- [19] Epatite C: curare tutti i pazienti in modo sostenibile è possibile. I° Forum parlamentare HCV. Disponibile sul sito: http://www.epac.it/notizie/default.asp?id=890&id_n=17566
- [20] Marcellusi A. et al. Early Treatment in HCV: Is It a Cost-effective Option from the Italian Perspective? *Research Paper Series Vol. 14, Issue 4, No. 370 - March 2016*
- [21] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2016. Eliminating the public health problem of hepatitis B and C in the United States: Phase one report. Washington, DC: The National Academies Press. doi: 10.17226/23407
- [22] Durham DP, Skrip LA, Bruce RD, Vilarinho S, Elbasha EH, Galvani AP, Townsend JP. The Impact of Enhanced Screening and Treatment on Hepatitis C in the United States. *Clin Infect Dis.* 2016 Feb 1;62(3):298-304. doi: 10.1093/cid/civ894



Valutazione economica e modello di budget impact di Zepatier nello scenario italiano

Matteo Ruggeri, Francesca Romana Rolli, Federica Romano, Americo Cicchetti

INTRODUZIONE

L'infezione da virus dell'epatite C (HCV) è un'epidemia globale, con una stima degli infetti nel mondo di circa 130-170 milioni di persone. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), le epatiti virali rappresentano ancora oggi uno dei principali problemi di sanità pubblica a livello mondiale, essendo esse stesse fattori di rischio per lo svilupparsi di epatocarcinomi e cirrosi.

Il virus Hepatitis C (HCV) colpisce primariamente il fegato e le fonti di trasmissione possono essere multiple, come l'uso di droghe via endovena, presidi medici non sterilizzati, trasfusioni di sangue, in rari casi anche rapporti sessuali. La recente scoperta di tale virus, avvenuta nel 1989, ha permesso l'individuazione di 6 varianti genotipiche (numerate da 1 a 6) ed oltre 90 sottotipi. La variante prevalente in Italia è la 1b (55% dei casi), associata più frequentemente a una infiammazione epatica più aggressiva, seguita dai genotipi 2 (25%), 3 (15%) e 4 (5%) [1]. Generalmente, l'infezione da HCV decorre in maniera del tutto asintomatica, ma la sua cronicizzazione frequentemente conduce a cirrosi epatiche, le quali a loro volta comportano lo svilupparsi di complicazioni particolarmente critiche, come l'insufficienza funzionale epatica, l'epatocarcinoma e le conseguenze dello sviluppo di ipertensione portale quali varici gastriche ed esofagee, ascite ed encefalopatia porto-sistemica. Per fibrosi epatica si intende il processo di cicatrizzazione attraverso il quale il tessuto fibroso viene sintetizzato in eccesso causando la progressiva distruzione del parenchima.

Lo score METAVIR valuta la fibrosi secondo una classificazione in 5 stadi [2]:

- F0: nessuna fibrosi;
- F1: fibrosi portale e peri-portale senza setti;

- F2: fibrosi portale e peri-portale con pochi setti;
- F3: fibrosi portale e peri-portale con numerosi setti;
- F4: cirrosi.

Studi condotti a livello nazionale e pubblicati di recente hanno mostrato una prevalenza del 2% di infezione cronica da HCV nella popolazione generale [3]. Alla luce dell'elevata prevalenza dell'epatite C, l'obiettivo espresso dalle istituzioni nazionali e internazionali è l'eliminazione/eradicazione dell'epatite C nel medio-lungo periodo [4].

Le nuove classi di farmaci ad azione antivirale diretta (DAA) costituiscono una svolta epocale nella terapia dell'HCV, garantendo una quasi totale eradicazione del virus. Questi regimi rappresentano una vera e propria innovazione terapeutica, in quanto capaci di aumentare i tassi di risposta virologica sostenuta (SVR) (superiori al 95%) e di ridurre la durata del trattamento in maniera considerevole rispetto alle precedenti terapie. Negli studi clinici, i farmaci ad azione antivirale diretta hanno dimostrato di essere in grado di eradicare il virus HCV in oltre il 95% degli individui che ne erano affetti, impedendo nei pazienti meno gravi (F0-F2) lo svilupparsi di cirrosi e carcinoma epatocellulare [5-7] e prevenendo così i costi associati alle complicanze dovute a progressione della patologia e danno epatico.

I nuovi regimi terapeutici disponibili hanno dimostrato tassi di risposta virologica sostenuta (SVR) molto elevati ed un favorevole profilo di sicurezza, tollerabilità e maneggevolezza. In particolare la combinazione nota con il nome commerciale di Zepatier (50mg di elbasvir e 100mg di grazoprevir), per il trattamento dell'epatite C cronica nei pazienti adulti con genotipo 1 e 4, rappresenta uno dei regimi a dosaggio fisso in grado di garantire tra i

più elevati tassi di SVR (Risposta Virologica Sostenuta) dopo sole 12 settimane di trattamento per la maggior parte dei pazienti per cui è indicato. Tuttavia, a causa del loro elevato costo e dell'elevata prevalenza di pazienti, si è deciso a livello nazionale, per ragioni di sostenibilità economica e sulla base del principio di urgenza, di prioritizzare inizialmente l'utilizzo di questi regimi terapeutici ai pazienti più gravi prevedendone la rimborsabilità solo nei pazienti con stadio METAVIR F3-F4 o in stadio di malattia meno severo ma con situazioni cliniche particolari che rendono particolarmente nociva l'infezione (pregresso epatocarcinoma, trapiantati di fegato o di altri organi solidi o di cellule staminali, pazienti affetti da malattie ematologiche HCV-relate). Assumendo che questi pazienti trattati con i nuovi farmaci siano maggiori di quelli che progrediscono nel tempo dagli stadi meno gravi di fibrosi, si stima che nel corso dei prossimi anni i soggetti affetti da HCV in stadio di fibrosi F3-F4 andranno ad esaurirsi progressivamente. Tuttavia, in un'ottica di politica sanitaria integrata, andrebbe considerato anche il costo-opportunità associato al mancato trattamento dei pazienti con grado di fibrosi uguale o inferiore a F2 che, ad oggi, assorbono comunque risorse legate al monitoraggio della loro patologia e che potrebbero potenzialmente progredire in un tempo relativamente breve agli stadi più gravi rientrando così de facto nei criteri di eleggibilità ai nuovi trattamenti. Appare dunque opportuno valutare, sotto il profilo farmacoeconomico, strategie di estensione del trattamento a categorie di pazienti meno gravi che beneficerebbero maggiormente dei nuovi trattamenti (avendo di norma, a parità di condizioni, tassi di SVR più elevati) ed evitando nel contempo, sia il rischio di contagio che i costi relativi a monitoraggio del virus ed allo sviluppo di complicanze HCV correlate.

OBIETTIVO

L'obiettivo del presente lavoro è stato condurre un'analisi di costo-efficacia tra due diverse strategie terapeutiche basate sulla combinazione elbasvir e grazoprevir o sofosbuvir+interferone pegilato/ribavirina:

- Trattare tutti i pazienti HCV (anche negli stadi iniziali di fibrosi) (strategia 1);
- Ritardare il trattamento agli stadi più avanzati della malattia (F3-F4) (strategia 2).

La motivazione retrostante la scelta di tale comparatore, nonostante il comparatore selezionato non rappresenti più lo standard of care, risiede nel fatto che per la combinazione elbasvir/grazoprevir vi era un unico studio [19], in letteratura scientifica, che effettuava un confronto diretto head-to-head e nell'impossibilità di sviluppare confronti indiretti dovuta principalmente al tipo di popolazione inclusa negli studi e al disegno dello studio non confrontabile indirettamente tra i trial.

METODI

Popolazione

È stata studiata la progressione dell'infezione da virus HCV fino alla morte, considerando due coorti ipotetiche di 1000 pazienti con età superiore ai 35 anni. I soggetti inclusi nello studio sono stati distribuiti nei 4 livelli di fibrosi previsti dal sistema METAVIR in base ai valori riportati in Cenderello et al. 2015 [8].

Come già descritto in precedenza, lo stadio di fibrosi è stato definito considerando il sistema di classificazione METAVIR (no fibrosi (F0), fibrosi portale senza e con pochi setti (F1 / 2), fibrosi portale o peri-portale con numerosi setti (F3) e cirrosi compensata (F4)). In accordo con quanto stabilito nell'algoritmo CPG di EASL HCV CPG 2015 l'urgenza del trattamento è graduata come segue: trattamento prioritario, giustificato e rinviabile [9].

Struttura del modello

La valutazione economica è stata condotta sulla base di un modello di Markov che permette di simulare, in un arco di tempo predeterminato, la progressione di due o più coorti di pazienti sottoposti a protocolli di trattamento differenti, in modo da poter poi confrontare i benefici ed i costi associati a ciascuna alternativa. La costruzione del modello di Markov simula la progressione della patologia seguendo la storia naturale della stessa secondo le diverse strategie di trattamento somministrate in base allo stadio della malattia. Esso permette di valutare i benefici di lungo termine del trattamento in termini di sopravvivenza, economicità e qualità della vita, oltre a monitorare costantemente i costi secondo l'evoluzione della patologia,

considerando anche mortalità e morbilità [10,11]. Nel presente studio è stato adattato un modello di progressione dell'infezione da HCV e cirrosi al fine di valutare il rapporto costo-efficacia (Figura 1) [12,13].

I parametri necessari per la ricostruzione della storia naturale della patologia derivano da una ricerca bibliografica e dal consulto di un panel di esperti in epatologia. L'orizzonte temporale considerato nel caso base è di 60 anni con cicli di 1 anno. I pazienti entrano a far parte del modello in base allo stadio di avanzamento della patologia e distribuiti secondo il METAVIR score.

I pazienti progrediscono annualmente tra i diversi stadi di fibrosi in base ai tassi di progressione naturale della malattia ed allo stato di SVR. I pazienti con SVR si muovono all'interno del modello a tassi più ridotti in linea con le evidenze della letteratura. I soggetti che si trovano nello stato di cirrosi possono sviluppare quattro stati di malattia alternativi:

- Encefalopatia epatica: stato di cirrosi scompensata;
- Ascite: stato di cirrosi scompensata;

- Sanguinamento varici: stato di cirrosi scompensata;
- Epatocarcinoma (HCC).

Gli stati di cirrosi scompensata e HCC possono prevedere l'elezione dei pazienti al trapianto di fegato. Poiché i costi del trapianto sono abbastanza elevati, il modello prevede due stati separati per il primo anno e per gli anni successivi al trapianto. Infine, i pazienti che si trovano in questi due stadi possono progredire nello stato di morte.

Il modello assume che non sia possibile regredire dagli stati di cirrosi/fibrosi avanzata, per cui i pazienti in indeterminato stadi HCV possono rimanere nello stato attuale o peggiorare.

Probabilità di transizione

Come per i parametri descritti in precedenza, le probabilità di transizione sono state reperite tramite la ricerca di letteratura [14-17] (Tabella 1, 2). Per quanto concerne la probabilità di morte dei soggetti con infezione

FIGURA 1

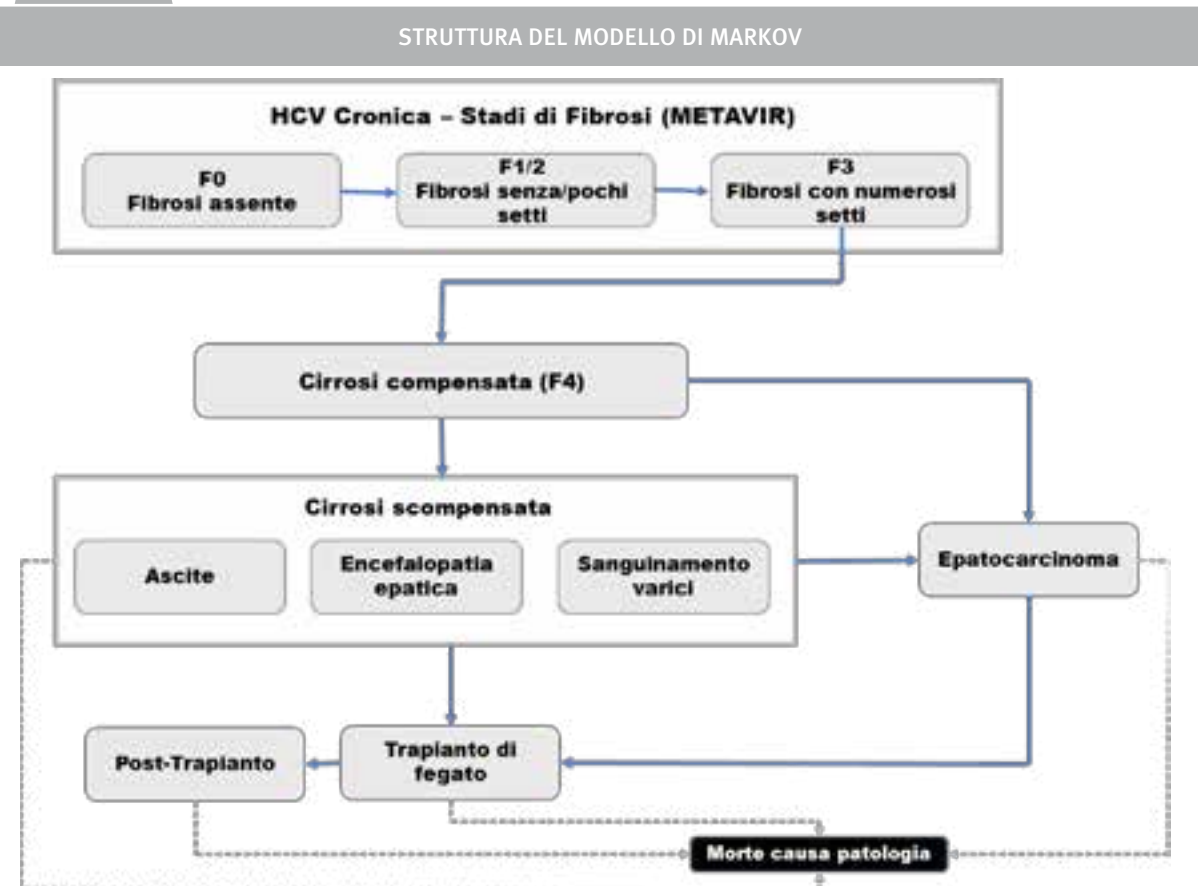


TABELLA 1

TASSI DI PROGRESSIONE DELLA MALATTIA IN PAZIENTI CON SVR		
STADIO	VALORE	FONTE
F0 a F1/2	0,00	Assunta nessuna progressione
F1/2 a F3	0,00	Assunta nessuna progressione
F3 a F4	0,00	Assunta nessuna progressione
F4 a cirrosi scompensata (HE)	0,001	Assunta nessuna progressione
F4 a cirrosi scompensata (VB)	0,001	Assunta nessuna progressione
F4 a cirrosi scompensata (AS)	0,001	Assunta nessuna progressione
F4 a HCC	0,01	Calcolato da Dienstag et al., 2011 [16] e Morgan et al., 2010 [17]
Cirrosi scompensata (HE) a HCC	0,10	Dienstag et al., 2011 [16]
Cirrosi scompensata (HE) a LT	0,11	Dienstag et al., 2011 [16]
Cirrosi scompensata (HE) a morte	0,09	Dienstag et al., 2011 [16]
Cirrosi scompensata (VB) a HCC	0,10	Dienstag et al., 2011 [16]
Cirrosi scompensata (VB) a LT	0,11	Dienstag et al., 2011 [16]
Cirrosi scompensata (VB) a morte	0,09	Dienstag et al., 2011 [16]
Cirrosi scompensata (AS) a HCC	0,10	Dienstag et al., 2011 [16]
Cirrosi scompensata (AS) a LT	0,11	Dienstag et al., 2011 [16]
Cirrosi scompensata (AS) a morte	0,09	Dienstag et al., 2011 [16]
HCC a LT Anno 1	0,20	Wright et al., 2006 [15]
HCC a morte	0,43	Wright et al., 2006 [15]
LT Anno 1 a morte	0,15	Wright et al., 2006 [15]
LT Post a morte	0,06	Wright et al., 2006 [15]

da HCV, è stato ipotizzato coincidesse con il tasso di mortalità per altre cause clusterizzato per età, così come riportato dall'ISTAT (Istituto Nazionale di Statistica) [18] (Tabella 3). Per i pazienti affetti invece da cirrosi, epatocarcinoma o sottoposti a trapianto di fegato i tassi di mortalità sono stati estrapolati ancora una volta dalla letteratura [15,17].

Efficacia: tassi di SVR

I farmaci antivirali ad azione diretta (DAA) di seconda generazione considerati all'interno del presente modello sono approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) e dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA). Ai fini di valutare l'efficacia del trattamento è stata utilizzata come misura di esito l'end-point surrogato SVR (Risposta Virologica Sostenuta) definita come HCV RNA non rilevabile alla settimana 12 dalla fine della terapia. Dai trials e dalle evidenze di letteratura sono stati reperiti i tassi di SVR relativi al trattamento in questione [19], successivamente validati da un panel di esperti.

TABELLA 3

TASSI DI MORTALITÀ ANNUI [18]		
	MASCHI	FEMMINE
15-19 anni	0,000658	0,001489
20-24 anni	0,000809	0,002254
25-29 anni	0,000973	0,00248
30-34 anni	0,001325	0,002903
35-39 anni	0,002244	0,004002
40-44 anni	0,003542	0,005883
45-49 anni	0,005888	0,009676
50-54 anni	0,009243	0,015773
55-59 anni	0,014376	0,025616
60-64 anni	0,022615	0,042295
65-69 anni	0,03541	0,066258
70-74 anni	0,058693	0,107688
75-79 anni	0,102846	0,172931
80-84 anni	0,200867	0,29939
85-89 anni	0,367638	0,481104
90-94 anni	0,573554	0,669954
95-99 anni	0,784954	0,841272

TABELLA 2

TASSI DI PROGRESSIONE DELLA MALATTIA IN PAZIENTI SENZA SVR					
STADIO	VALORE (SD)	DISTRIBUZIONE	ALFA	BETA	Fonte
F0 a F1/2	0,10	Beta	14,79	127,40	Townsend et al., 2011 [14]
F1/2 a F3	0,03	Beta	0,36	13,88	Wright et al., 2006 [15]
F3 a F4	0,10	Beta	1,70	15,50	Dienstag et al., 2011 [16]
F4 a cirrosi scompensata (HE)	0,03	Beta	8,70	281,30	Dienstag et al., 2011 [16]
F4 a cirrosi scompensata (VB)	0,03	Beta	8,70	281,30	Dienstag et al., 2011 [16]
F4 a cirrosi scompensata (AS)	0,03	Beta	8,70	281,30	Dienstag et al., 2011 [16]
F4 a HCC	0,05	Beta	23,70	450,30	Dienstag et al., 2011 [16]
Cirrosi scompensata (HE) a HCC	0,10	Beta	89,90	809,10	Dienstag et al., 2011 [16]
Cirrosi scompensata (HE) a LT	0,11	Beta	107,58	870,42	Dienstag et al., 2011 [16]
Cirrosi scompensata (HE) a morte	0,09	Beta	73,62	744,38	Dienstag et al., 2011 [16]
Cirrosi scompensata (VB) a HCC	0,10	Beta	89,90	809,10	Dienstag et al., 2011 [16]
Cirrosi scompensata (VB) a LT	0,11	Beta	107,58	870,42	Dienstag et al., 2011 [16]
Cirrosi scompensata (VB) a morte	0,09	Beta	73,62	744,38	Dienstag et al., 2011 [16]
Cirrosi scompensata (AS) a HCC	0,10	Beta	89,90	809,10	Dienstag et al., 2011 [16]
Cirrosi scompensata (AS) a LT	0,11	Beta	107,58	870,42	Dienstag et al., 2011 [16]
Cirrosi scompensata (AS) a morte	0,09	Beta	73,62	744,38	Dienstag et al., 2011 [16]
HCC a LT Anno 1	0,20	Beta	319,80	1.279,20	Wright et al., 2006 [15]
HCC a morte	0,43	Beta	1.053,50	1.396,50	Wright et al., 2006 [15]
LT Anno 1 a morte	0,15	Beta	191,10	1.082,90	Wright et al., 2006 [15]
LT Post a morte	0,06	Beta	30,58	505,93	Wright et al., 2006 [15]

Le Tabelle 4 e 5 riportano i tassi di SVR, gli errori standard utilizzati nell'analisi del caso base ed il valore utilizzato nell'analisi di sensitività per sofosbuvir+interferone pegilato/ribavirina e elbasvir e grazoprevir, rispettivamente.

Outcomes

Gli outcomes considerati nel modello sono espressi in termini di anni di vita ponderati

per la qualità (QALY). I dati relativi alla qualità di vita dei pazienti sottoposti al trattamento terapeutico ed alle eventuali complicanze della patologia oggetto di indagine derivano da evidenze di letteratura [12,20,21] (Tabella 6). I valori inerenti le utilità per i pazienti in F0-F3 sono stati assunti pari a 1 dopo aver raggiunto SVR.

Nell'analisi del caso base il tasso di sconto applicato per i benefici in termini di salute è del 3%.

TABELLA 4

RISPOSTA VIROLOGICA SOSTENUTA (SVR) DI SOFOSBUVIR+INTERFERONE PEGILATO/RIBAVIRINA			
STADIO	SVR	SD	FONTI
F0	0,933	0,02006	Sperl et al., 2016 [19]
F1/2	0,933	0,02006	Sperl et al., 2016 [19]
F3	0,933	0,02006	Sperl et al., 2016 [19]
F4	0,762	0,01401	Sperl et al., 2016 [19]

TABELLA 5

RISPOSTA VIROLOGICA SOSTENUTA (SVR) DI ELBASVIR E GRAZOPREVIR			
STADIO	SVR	SD	FONTI
F0	0,991	0,02129	Sperl et al., 2016 [19]
F1/2	0,991	0,02129	Sperl et al., 2016 [19]
F3	0,991	0,02129	Sperl et al., 2016 [19]
F4	1,00	0,01839	Sperl et al., 2016 [19]

TABELLA 6

TASSI DI UTILITÀ		
STATO DI SALUTE	UTILITÀ (SE)	FONTI
Pazienti con SVR		
F0	0,88 (0,084)	Calcolato da Sullivan et al. 2004 [20] e Nakamura et al. 2008 [21]
F1/2	0,88 (0,084)	
F3	0,88 (0,084)	
F4	0,83 (0,077)	Calcolato da Sullivan et al. 2004 [20] e Nakamura et al. 2008 [21]
Cirrosi scompensata	0,73 (0,113)	
HCC	0,53 (0,395)	
Trapianto di fegato	0,73 (0,183)	
Pazienti con SVR		
F0	1	Assunto perfetto stato di salute
F1/2	1	
F3	1	
F4	0,83 (0,077)	Calcolato da Sullivan et al. 2004 [20] e Nakamura et al. 2008 [21]
Cirrosi scompensata	0,73 (0,113)	
HCC	0,53 (0,395)	
Trapianto di fegato	0,73 (0,183)	

Valorizzazione delle risorse utilizzate

Per la realizzazione del presente modello è stato adottato il punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Il Laboratorio di Economia e Farmaci in Epatologia ha quantificato il consumo di risorse di ogni stato di salute dell'HCV [12]. Per l'analisi sono stati considerati i seguenti driver di costo:

le prestazioni specialistiche ambulatoriali, l'ospedalizzazione e letteratura pubblicata [12-13, 22, 23] (Tabella 7 e 8).

Per i costi terapia delle alternative considerate, si è fatto riferimento ai costi di cessione applicati direttamente alle strutture del SSN (aggiornamento Febbraio 2017).

Le risorse sopra descritte sono state attualizzate ad un tasso di sconto del 3%.

TABELLA 7

COSTI TOTALI DEGLI STATI DI SALUTE DEL MODELLO			
STATO DI SALUTE	COSTO ANNUO PER PAZIENTE SENZA SVR	COSTO ANNUO PER PAZIENTE CON SVR	Fonte
F0	€ 175,95	€ 0	Ruggeri et al 2013 [12]
F1/2	€ 175,95	€ 0	Ruggeri et al 2013 [12]
F3	€ 941,83	€ 175,95	Ruggeri et al 2013 [12]
F4	€ 1.354	€ 1.354	Ruggeri et al 2013 [12]
Cirrosi scompensata (DC)	€ 8.867	€ 8.867	Ruggeri et al 2013 [12]
HCC	€ 20.000	€ 20.000	Ruggeri et al 2013 [12]
Trapianto di fegato (LT 1 anno)	€ 62.648	€ 62.648	DRG 480 [22]
Trapianto di fegato (2+ anni)	€ 4.729	€ 4.729	Munari et al. 1996 [23]

TABELLA 8

VALORIZZAZIONE DELLE RISORSE CONSUMATE E COSTI									
		MIN	MAX	MEDIA	SD	€	DISTRIBUZIONE	ALFA	BETA
HCV-NORMAL ALT	HCV-RNA	0,5	1	1	0,4	€ 8,78	Gamma	8	0,125
F0-F3	Visita epatologica	2	5	5	2,1	€ 78,19	Gamma	5.6	0,9
	Esami di laboratorio (emocromo, funzionalità epatica, elettroforesi delle proteine)	2	3	3	0,7	€ 19,11	Gamma	18	0,167
	Ecografia addominale	0,5	1	1	0,4	€ 60,43	Gamma	8	0,125
F4	Blood test (alpha-fetoprotein, ferritin)	2	3	3	0,7	€ 17,39	Gamma	18	0,167
	Ecografia addominale	2	3	3	0,7	€ 120,00	Gamma	18	0,167
DC	Esofagogastroduodenoscopia	1	2	2	0,7	€ 56,81	Gamma	8	0,25
	Ecografia del fegato	0,3	0,5	0,5	0,1	€ 60,43	Gamma	12.5	0,04
DC ospedalizzazioni	DRG medio 191; 192; 200; 201; 202					€ 8.724,00	Gamma		
HCC ospedalizzazioni	DRG medio 199;201;203					€ 2.140,00	Gamma		
HCC follow-up	Markers oncologici	1	3	2	1.4	€ 17,39	Gamma	2	1
	TC	1	1	1	0	€ 340,00	Gamma		
LT	DRG 480					€ 62.648,00	Gamma		

Analisi del caso base

I risultati del modello sono stati espressi in termini di rapporto incrementale costo-efficacia (ICER) tra la strategia di trattamento 1 e la strategia di trattamento 2. L'ICER è stato confrontato con un valore di soglia di 30.000 €/QALY guadagnato. Utilizzando lo stesso valore soglia, i risultati sono stati espressi in termini di Net Monetary Benefit (NMB).

Analisi di sensibilità

Al fine di esplorare l'incertezza e la robustezza dei risultati dello studio, è stata svolta un'analisi di sensibilità per esplorare l'incertezza di primo e di secondo ordine, così come per l'eterogeneità [24,25].

Incetezza di primo ordine

L'analisi di sensibilità deterministica condotta ha consentito di valutare l'impatto sul

rapporto costo efficacia delle singole variazioni dei seguenti parametri.

Incertezza di secondo ordine

Nell'analisi probabilistica ad una via le variazioni sono state calcolate a partire dal 10° e 90° percentile della distribuzione inversa normale e rappresentate nel grafico a Tornado, mostrandone il Net Monetary Benefit risultante dall'analisi del caso base come valore centrale. NMB è stato preferito per tenere conto anche delle variazioni dei parametri che portano alla dominanza e valori di conseguenza negativi dell'ICER. Al fine di esplorare l'incertezza e la robustezza dei risultati dello studio, è stata svolta un'analisi di sensibilità probabilistica, in grado di valutare l'impatto della variazione dei parametri del modello sulle stime ottenute nella valutazione economica. È stata condotta una simulazione Monte Carlo, in cui facendo variare tutti gli input simultaneamente secondo le distribuzioni loro associate si dà origine a scenari diversi. Per i costi è stata utilizzata la distribuzione normale mentre per le utilità, i tassi di SVR e le probabilità di transizione la distribuzione beta. Gli scenari derivanti dalla simulazione Monte Carlo sono stati rappresentati graficamente attraverso il piano costo-efficacia in cui è analizzata la dispersione dei parametri del modello intorno al caso base.

Eterogeneità

Per tener conto della eterogeneità, è stata realizzata un'analisi deterministica sui tassi di SVR dei genotipi da HCV per cui è indicato elbasvir/grazoprevir, al fine di mostrare la variazione dei risultati.

RISULTATI

Analisi del caso base

L'analisi ha evidenziato che nei pazienti affetti da HCV la strategia 1 (trattare tutti i soggetti, a prescindere dal livello di fibrosi) presenta un costo di € 21.104.253,74 e un guadagno di 19.287,90 QALY, somministrando elbasvir e grazoprevir. Diversamente, somministrando sofosbuvir + interferone pegilato/ribavirina il costo è pari a €

31.904.410,11 e mostra un ritorno di 18.855,96 QALY. Come risultato, i costi incrementali ammontano a - € 10.800.156,37, mentre i QALY incrementali a 431,94. L'ICER così calcolato risulta dominante. Il Net Monetary Benefit (NMB) della combinazione elbasvir e grazoprevir rispetto a sofosbuvir + interferone pegilato/ribavirina è dunque di € 23.758.264,99.

Nelle Tabelle 9 e 10 sono riportati i risultati sopra esposti del caso base.

Considerando il medesimo livello di prezzo, nei pazienti affetti da HCV la strategia 2 (trattare solo i soggetti più gravi, F3-F4) presenta un costo di € 21.980.003,83 e un guadagno di 18.232 QALY, somministrando elbasvir e grazoprevir. Diversamente, somministrando sofosbuvir+interferone pegilato/ribavirina costa € 25.993.244,76 e mostra un ritorno di 17.861,19 QALY. Come risultato, i costi incrementali ammontano a - € 4.013.240,94, mentre i QALY incrementali a 370,81. L'ICER così calcolato risulta dominante. Il Net Monetary Benefit (NMB) della combinazione elbasvir e grazoprevir rispetto a sofosbuvir+interferone pegilato/ribavirina è dunque di € 15.137.520,20.

TABELLA 9

RISULTATI CASO-BASE STRATEGIA 1 (F0-F4)	
	PAZIENTI HCV
Costi (EBR/GZR)	€ 21.104.253,74
Costi (SOF/PR)	€ 31.904.410,11
QALY (EBR/GZR)	19.287,90
QALY (SOF/PR)	18.855,96
Costi incrementali	- € 10.800.156,37
QALY Incrementali	431,94
ICER	DOMINANTE

TABELLA 10

RISULTATI CASO-BASE STRATEGIA 2 (F3-F4)	
	PAZIENTI HCV
Costi Strategia 1 (EBR/GZR)	€ 21.980.003,83
Costi Strategia 2 (SOF/PR)	€ 25.993.244,76
QALY Strategia 1 (EBR/GZR)	18.232
QALY Strategia 2 (SOF/PR)	17.861,19
Costi incrementali	- € 4.013.240,94
QALY Incrementali	370,81
ICER	DOMINANTE



Analisi di sensibilità probabilistica univariata

Dall'analisi di sensibilità univariata è emerso come nella Strategia 1 (trattare tutti i pazienti, F0-F4) il Net Monetary Benefit è risultato più sensibile alle variazioni di SVR per i pazienti in fase di malattia F4, seguito dalle utilità associate ai pazienti che non hanno

raggiunto SVR negli stati di salute F0, F1/F2 e F3. Anche nella Strategia 2, sono i medesimi parametri, tassi di SVR ed utilità a risultare maggiormente sensibili.

Questi risultati sono riassunti nelle tabelle tornado raffigurate nelle Figure 2 e 3, mostranti l'effetto della variazione dei parametri sul NMB nella strategia 1 e 2, rispettivamente.

FIGURA 2

TORNADO CHART (VARIAZIONE DEL NET MONETARY BENEFIT) - STRATEGIA 1

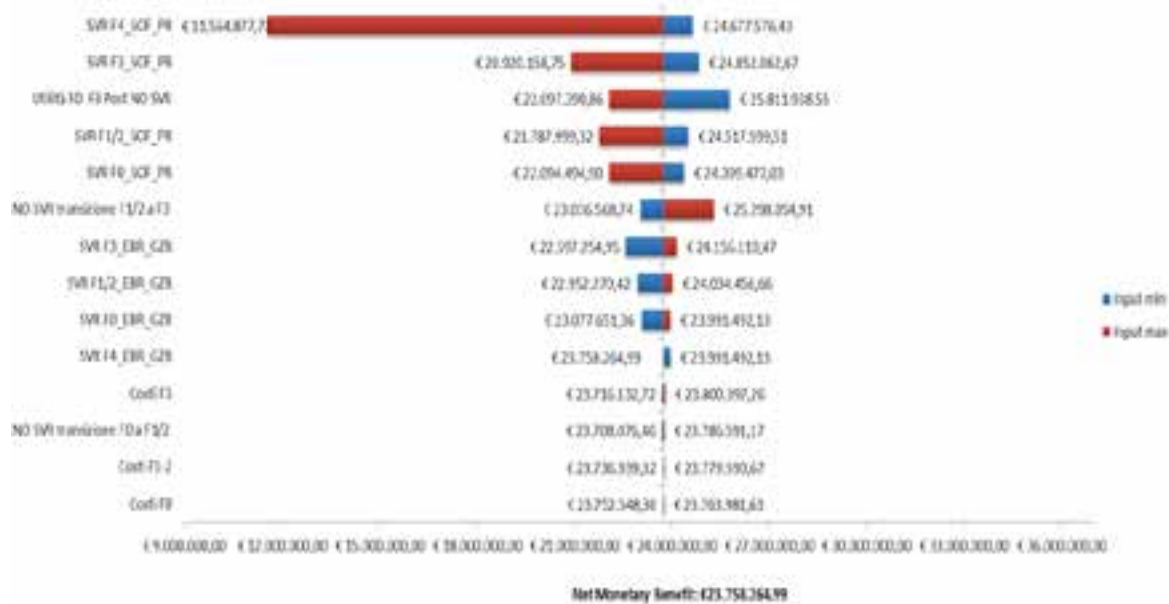
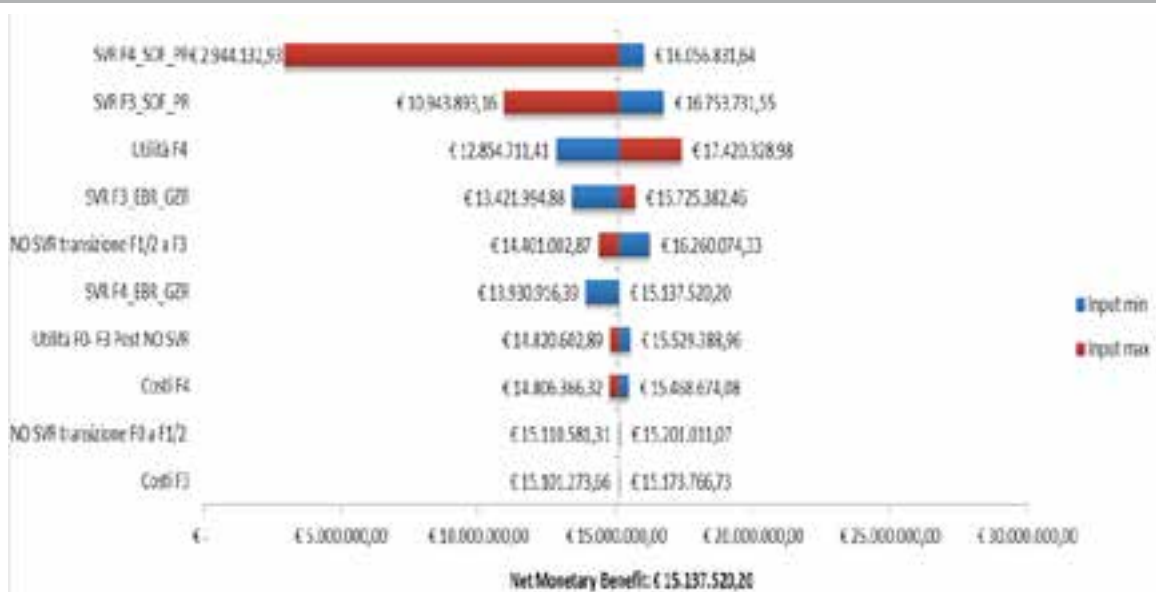


FIGURA 3

TORNADO CHART (VARIAZIONE DEL NET MONETARY BENEFIT) – STRATEGIA 2



Analisi di sensibilità probabilistica multivariata

La totalità delle simulazioni sul piano costo-efficacia si colloca nel quadrante di sud-est, mostrando come entrambe le strategie basate su elbasvir e grazoprevir e su sofosbuvir+interferone pegilato/ribavirina richiedano un minor dispendio di risorse a fronte di benefici maggiori, confermando come l'ICER sia dominante sia nel caso in cui si decida di trattare tutti i pazienti indistintamente, che selezionando per la somministrazione solamente i più gravi. Gli esiti della simulazione Monte Carlo così realizzata sono sintetizzati nelle Figure 4-5.

Eterogeneità

Nelle Tabelle 11 e 12, di seguito rappresentate, sono riportati i risultati dell'analisi di eterogeneità per genotipo, nei loro valori minimi e massimi. Il genotipo 4 non è stato analizzato per ragioni di dimensione campionaria. È possibile notare come i valori del NMB associati alla combinazione

sofosbuvir+interferone pegilato/ribavirina siano più bassi rispetto all'intervento, sia nel genotipo 1a che 1b, in entrambe le strategie di trattamento.

BUDGET IMPACT MODEL

L'analisi di impatto sul budget è stata condotta secondo la prospettiva del SSN e con un orizzonte temporale di 3 anni. Sono stati analizzati due scenari: il primo prevede l'introduzione sul mercato di Zepatier, mentre il secondo comprende le alternative senza il trattamento oggetto di studio e dunque i principali comparatori Harvoni e Viekirax® + Exviera®, considerato al fine di stimare l'incremento di spesa a carico del SSN in caso di introduzione del farmaco in questione.

Per calcolare la popolazione candidata al trattamento, è stata ipotizzata una capacity relativa ai genotipi di riferimento (1 e 4) di 30.000.

Data la prospettiva utilizzata nella BIM, sono stati presi in considerazione solo i costi diretti, in particolare quelli dei farmaci in questione. Per quanto concerne i comparatori di

FIGURA 4

PIANO COSTO-EFFICACIA DI ELBASVIR E GRAZOPREVIR

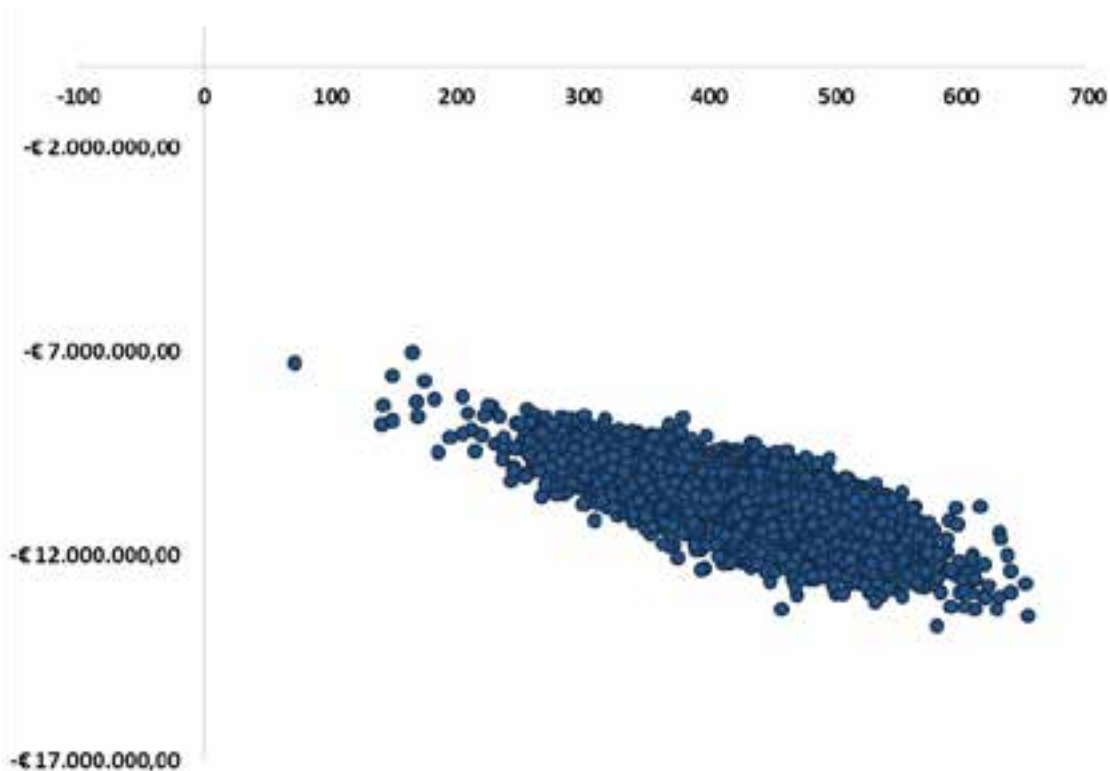


FIGURA 5

PIANO COSTO-EFFICACIA DI SOFOSBUVIR+INTERFERONE PEGILATO/RIBAVIRINA

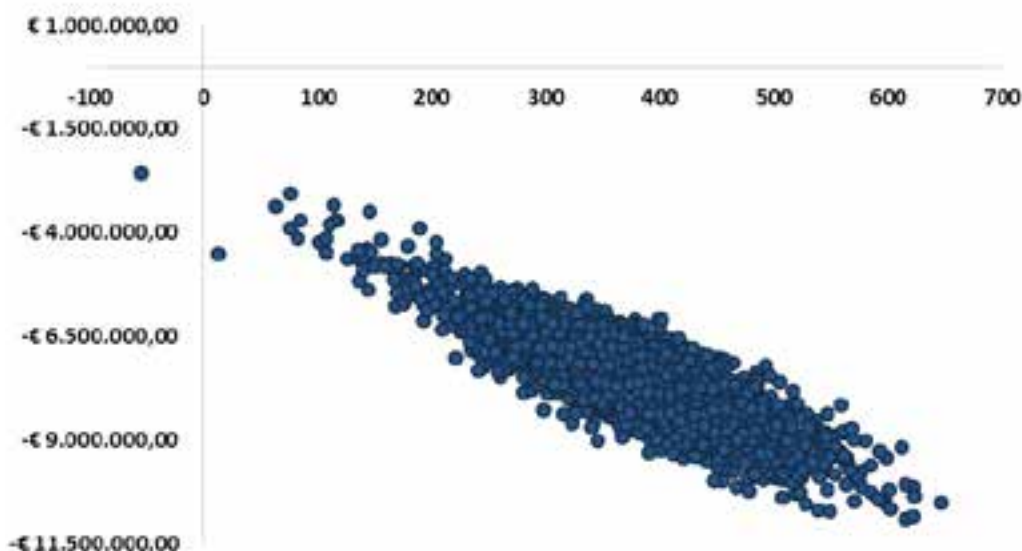


TABELLA 11

ETEROGENEITÀ NELLA STRATEGIA 1- SVR DA VARIAZIONE DEL NMB IN BASE AL GENOTIPO	
	NMB
SVR Genotipo 1a (EBR/GZR)	€ 24.665.529,28
SVR Genotipo 1b (EBR/GZR)	€ 23.695.193,14
SVR Genotipo 1a (SOF/PR)	€ 17.286.122,99
SVR Genotipo 1b (SOF/PR)	€ 26.601.349,86

TABELLA 12

ETEROGENEITÀ NELLA STRATEGIA 2- SVR DA VARIAZIONE DEL NMB IN BASE AL GENOTIPO	
	NMB
SVR Genotipo 1a (EBR/GZR)	€ 15.725.382,46
SVR Genotipo 1b (EBR/GZR)	€ 15.096.652,77
SVR Genotipo 1a (SOF/PR)	€ 10.943.893,16
SVR Genotipo 1b (SOF/PR)	€ 16.979.698,20

Zepatier, trattandosi di accordi prezzo-volume riservati, sono state utilizzate assumption di prezzo realistiche sulla base dei dati pubblicati e disponibili ad oggi [26].

L'analisi di impatto sul budget è stata dunque condotta per entrambe le capacity sopra descritte e la spesa per il SSN è stata riportata nelle tabelle seguenti (Tabelle 13 e 14).

Per sofosbuvir/ledipasvir si è considerato un costo pari a € 15.000 a trattamento, tenendo conto che l'accordo negoziale prevedeva il

trattamento di 50.000 pazienti per un valore complessivo di spesa a carico del SSN di 750 milioni di euro. Per quanto riguarda il prezzo di ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir si è fatto riferimento ad un recente documento della Regione Emilia Romagna [26] in cui erano riportati i prezzi effettivi pagati dalle strutture ospedaliere emiliane. In particolare il documento riportava i seguenti prezzi in relazione al primo scaglione dell'accordo prezzo-volume:

- € 18.967 (IVA esclusa) per l'associazione ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (genotipo 1);
- € 17.449 (IVA esclusa) per ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (genotipo 4).

Ed i seguenti prezzi netti in relazione al secondo scaglione dell'accordo:

- € 11.666,70 (IVA esclusa) per l'associazione ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (genotipo 1);
- € 10.733,36 (IVA esclusa) per ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (genotipo 4).

Non disponendo di specifiche informazioni utili a ponderare tali prezzi in funzione dei relativi volumi previsti per gli scaglioni, si è elaborata la media aritmetica di questi prezzi considerando il peso epidemiologico dei genotipi 4 per i quali questi trattamenti sono indicati. Ne deriva un costo medio stimato pari a € 15.245.

TABELLA 13

COSTI DIFFERENZIALI - CAPACITY PER G1 E G4				
COSTI TRATTAMENTO SENZA ZEPATIER				
	ANNO 0	ANNO 1	ANNO 2	ANNO 3
Harvoni	€ 270.000.000,00	€ 292.500.000,00	€ 315.000.000,00	€ 360.000.000,00
Viekirax® + Exviera®	€ 182.940.000,00	€ 160.072.500,00	€ 137.205.000,00	€ 91.470.000,00
Totale	€ 452.940.000,00	€ 452.572.500,00	€ 452.205.000,00	€ 451.470.000,00
COSTI TRATTAMENTO CON ZEPATIER				
	ANNO 0	ANNO 1	ANNO 2	ANNO 3
Harvoni	€ 270.000.000,00	€ 234.000.000,00	€ 220.500.000,00	€ 216.000.000,00
Viekirax® + Exviera®	€ 182.940.000,00	€ 128.058.000,00	€ 96.043.500,00	€ 54.882.000,00
Zepatier	€ -	€ 54.000.000,00	€ 81.000.000,00	€ 108.000.000,00
Totale	€ 452.940.000,00	€ 416.058.000,00	€ 397.543.500,00	€ 378.882.000,00
COSTI DIFFERENZIALI				
	ANNO 0	ANNO 1	ANNO 2	ANNO 3
Harvoni	€ -	-€ 58.500.000,00	-€ 94.500.000,00	-€ 144.000.000,00
Viekirax® + Exviera®	€ -	-€ 32.014.500,00	-€ 41.161.500,00	-€ 36.588.000,00
Zepatier	€ -	€ 54.000.000,00	€ 81.000.000,00	€ 108.000.000,00
Totale	€ -	-€ 36.514.500,00	-€ 54.661.500,00	-€ 72.588.000,00

In particolare, è possibile notare come nel primo scenario, per il trattamento dei pazienti con HCV con genotipi 1 e 4, con l'introduzione del farmaco oggetto di indagine è possibile far risparmiare al SSN da circa 5,25 mln di Euro il primo anno, a circa 6 mln di Euro il terzo anno (Tabella 13).

DISCUSSIONE

Lo studio effettuato era volto a stimare il rapporto costo-efficacia delle strategie alternative basate sulla combinazione elbasvir/grazoprevir o sofosbuvir + interferone pegilato/ribavirina. La motivazione retrostante la scelta di tale comparatore risiede nel fatto che per la combinazione elbasvir/grazoprevir vi era un unico studio [19], in letteratura scientifica, che effettuava un confronto diretto head-to-head. In questa analisi, è stato utilizzato un modello di Markov per studiare in un arco di tempo predefinito l'evoluzione di coorti reali di pazienti sottoposti al trattamento per infezione da HCV, quantificandone i rispettivi costi e benefici. Il modello è stato popolato con dati clinici, risorse e informazioni desunte dalla letteratura internazionale e da opinioni degli esperti. I costi sono stati quantificati dal punto di vista del SSN.

I risultati dell'analisi univariata mostrano come i parametri più sensibili siano i tassi di SVR e le utilità. Il modello permette inoltre di effettuare un'analisi per sottogruppi di pazienti distinguendo per genotipo e per livello di fibrosi. I risultati emersi da quest'ultima analisi mostrano come i valori del NMB associati alla combinazione sofosbuvir+interferone pegilato/ribavirina siano più bassi rispetto all'intervento, sia nel genotipo 1a che 1b in entrambe le strategie di trattamento.

Per ogni confronto effettuato è stata condotta inoltre un'analisi di sensibilità probabilistica per esaminare la robustezza dei risultati del modello in caso di variazione dei parametri principali: efficacia dei trattamenti farmacologici, l'utilità di ogni stato di salute, le transizioni ed i driver di costo. Dagli scenari derivanti dalla simulazione Monte Carlo si evince come sia nella prima politica di trattamento, trattare tutti i pazienti, che nella seconda, trattare solo i pazienti più gravi, la combinazione elbasvir/grazoprevir sia dominante rispetto al comparatore sofosbuvir+interferone pegilato/ribavirina.

Lo studio è stato finalizzato ad individuare la strategia più efficace per i pazienti in termini di QALY e la strategia terapeutica più sostenibile per il Servizio Sanitario Nazionale in termini di risorse.

Tuttavia, il presente studio non è esente

da limiti. Difatti, le probabilità di transizione sono state assunte come lineari nel tempo considerando un tasso di progressione annuo costante della fibrosi. Ciò può non essere rappresentativo della storia reale naturale della malattia, ma l'effetto di questa ipotesi è uniformemente distribuito tra i bracci del modello e pertanto non influisce sui risultati.

Altre ipotesi del modello potrebbero aver influenzato i risultati. Non è stata considerata la regressione della fibrosi epatica, dopo il successo del trattamento. I pazienti in un determinato stadio epatico HCV possono rimanere nella loro fase attuale o peggiorare. Gli individui che non raggiungono la SVR progrediscono secondo la storia naturale della malattia epatica e si assume che non possano essere ritrattati.

Per i pazienti affetti da fibrosi lieve o moderata (F0- F3) che raggiungono la SVR non sono considerati ulteriori tassi di progressione della malattia epatica e reinfezione. Inoltre, i pazienti con SVR si muovono lungo il modello senza ulteriore progressione. Le prime due ipotesi possono aver portato ad una sovrastima dell'ICER, mentre le restanti ipotesi potrebbero aver influenzato i risultati nel modo opposto. Inoltre, il modello non distingue i pazienti sulla base della concentrazione virale, sesso, razza, consumo di alcol e sindrome metabolica, sebbene questi fattori possano influenzare fortemente i risultati del trattamento soprattutto in termini prognostici.

Per quanto riguarda il lato dei costi, l'esclusione dei costi sociali dall'analisi può aver portato a sottovalutare il valore della strategia 1 (trattare tutti i pazienti a prescindere dal livello di fibrosi), ma al contrario, ignorando le interruzioni del trattamento si sarebbero potuti sottovalutare i costi. Nonostante queste limitazioni, il presente lavoro fornisce importanti elementi sul rapporto di costo-efficacia della potenziale estensione dell'accesso ai nuovi trattamenti anti-HCV anche ai soggetti meno gravi. È un dato di fatto che, sebbene in un'ottica di breve periodo ritardare il trattamento dei pazienti meno gravi potrebbe apparire un'opzione attraente, non tiene conto in realtà dei benefici di prevenzione del trattamento HCV, il quale impedisce o almeno ritarda la progressione della malattia. Difatti a causa dell'elevato costo dei nuovi farmaci anti-HCV e dell'elevata prevalenza della patologia, si è deciso a livello nazionale, per ragioni di sostenibilità economica, di prioritizzare

l'utilizzo di questi regimi terapeutici ai pazienti più gravi prevedendone la rimborsabilità solo nei pazienti con stadio METAVIR F3-F4.

Tuttavia, in un'ottica di politica sanitaria integrata, andrebbe considerato anche il costo-opportunità associato al mancato trattamento dei pazienti con grado di fibrosi inferiore (F0-F2) che, ad oggi, assorbono comunque risorse legate al monitoraggio della loro patologia e che potrebbero potenzialmente progredire in un arco di tempo relativamente breve agli stadi più gravi rientrando così de facto nei criteri di eleggibilità ai nuovi trattamenti.

Key messages

Passando dal criterio di urgenza al criterio basato sul beneficio potenziale, appare chiaro come i nuovi trattamenti anti-HCV siano un ottimo investimento in salute, aggiungendo al beneficio clinico un importante effetto in termini di riduzione del danno epatico. Volendo generalizzare i risultati ottimali ottenuti dall'analisi di costo-efficacia condotta su elbasvir/grazoprevir vs sofosbuvir+interferone pegilato/ribavirina, gli elevati costi associati all'HCV potrebbero essere ridotti mediante un'efficace strategia di eliminazione dell'HCV in Italia attraverso il trattamento dei soggetti meno gravi (F0-F2), in accordo al recente ampliamento dei criteri di trattamento resi pubblici dall'AIFA. L'analisi evidenzia difatti come l'impiego di Zepatier, oltre ad essere ampiamente costo efficace, risulta anche sostenibile per il Sistema.

L'introduzione di Zepatier nel SSN Italiano rappresenta un valore aggiunto fondamentale nella lotta all'epatite C nel nostro Paese e nella possibilità di eradicare il virus in un periodo di medio termine come auspicato dalle nostre istituzioni.

Oltre, infatti, ad elevatissimi tassi di risposta virologica sostenuta (SVR) ottenuti anche in popolazioni di pazienti difficili da trattare come cirrotici e pazienti con insufficienza renale, occorre considerare anche una serie di ulteriori elementi che rendono il trattamento con Zepatier una scelta terapeutica ottimale in ottica di sanità pubblica, tra i quali in particolare:

- il minore numero di compresse trattandosi di una sola compressa giornaliera verso le due compresse di ombitasvir/paritaprevir/ritonavir nel

genotipo 4 o le quattro compresse del regime ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir nel genotipo 1;

- la maggiore maneggevolezza del trattamento ed i potenziali minori effetti collaterali legati alla scheda senza ribavirina prevista in scheda tecnica in tutti i pazienti con genotipo 1b e nei pazienti con viremia <800.000UI per i genotipi 1a e 4;
- l'ottimale profilo di interazioni farmacologiche rispetto ai comparatori, non presentando potenziali interazioni con farmaci di ampio utilizzo quali ad esempio PPI o antidiabetici quali metformina [www.hep-druginteractions.org].

Tutti questi aspetti assumono un valore decisivo se inseriti nel panorama epidemiologico italiano nel quale molti pazienti con epatite C si trovano in età avanzata o molto avanzata e, dunque, già presumibilmente caratterizzata

dalla presenza di comorbidità e poli-terapie.

Alla luce dei dati riportati nell'ambito del presente capitolo, è possibile notare come l'introduzione di Zepatier all'interno dello scenario sanitario nazionale rappresenti una soluzione terapeutica valida sia sotto il profilo economico che sotto il profilo di efficacia. Inoltre, la sua introduzione rappresenterebbe un valido strumento di sanità pubblica a supporto della politica di eradicazione del virus dell'HCV. Dalla valutazione economica sviluppata si evince infine che il trattamento anche dei pazienti meno gravi con Zepatier, in un'ottica di sanità pubblica, costituirebbe quindi un investimento in salute in quanto sarebbero quelli che beneficerebbero maggiormente del trattamento sia in termini di eradicazione del virus che di sviluppo delle complicanze associate al decorso stesso della patologia, come peraltro dimostrato da studi presenti in letteratura.

Bibliografia

- [1] http://www.msd-italia.it/sala_stampa/cartelle/CSHIV&HCV.pdf.
- [2] Thierry Poinard, M.D.; Ph.D.; Vlad Ratziu, M.D.; Yves Benmanov, M.D.; Vincent Di Martino, M.D.; Pierre Bedossa, M.D., Ph.D.; Pierre Opolon, M.D. Fibrosis in Patients with Hepatitis C: Detection and Significance: Detection and Significance. *Semin Liver Dis.* 2000;20(1)
- [3] Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014 Nov;61(1 Suppl):S45-57.
- [4] WHO. GLOBAL HEALTH SECTOR STRATEGY ON VIRAL HEPATITIS, 2016–2021. WHO June 2016
- [5] Asselah T, Boyer N, Saadoun D, Martinot-Peignoux M, Marcellin P. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives. *Liver Int.* 2016 Jan;36 Suppl 1:47-57.
- [6] Shahid I, AlMalki WH, Hafeez MH, Hassan S. Hepatitis C virus infection treatment: An era of game changer direct acting antivirals and novel treatment strategies. *Crit Rev Microbiol.* 2016 Aug;42(4):535-47.
- [7] Chung RT, Baumert TF. Curing chronic Hepatitis C- The arc of a medical triumph. *N Engl J Med* 2014; 370:1576-1578.
- [8] Cenderello G, Artioli S, Viscoli C, Pasa A, Giacomini M, Giannini B, Dentone C, Nicolini LA, Cassola G, Di Biagio A. Budget impact analysis of sofosbuvir-based regimens for the treatment of HIV/HCV-coinfected patients in northern Italy: a multicenter regional simulation. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2015 Dec 31;8:15-21.
- [9] European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015 Jul;63(1):199-236.
- [10] Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993;13:322-38.
- [11] Alagoz O, Hsu H, Schaefer AJ, Roberts MS. Markov decision processes: atool for sequential decision making under uncertainty. *Med Decis Making* 2010;30(4):474-83.
- [12] Ruggeri M, Coretti S, Gasbarrini A, Cicchetti A. Economic assessment of an anti-HCV screening program in Italy. *Value Health.* 2013 Sep-Oct;16(6):965-72
- [13] Romano F, Ruggeri M, Coretti S, Giannini EG, Sacchini D, Annichiarico BE, Marchetti M, Rodeghiero F, Lidonnici D. Economic assessment of eltrombopag in the treatment of thrombocytopenia. *Expert Rev*

- Pharmacoecon Outcomes Res. 2015;15(4):713-20.
- [14] Townsend R, McEwan P, Kim R, Yuan Y. Structural frameworks and key model parameters in cost-effectiveness analyses for current and future treatments of chronic hepatitis C. *Value Health* 2011;14(8): 1068-77.
- [15] Wright M, Grieve R, Roberts J, UK Mild Hepatitis C Trial Investigators. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006;10(21):1-113.
- [16] Dienstag JL, Ghany MG, Morgan TR, et al. HALT-C Trial Group. A prospective study of the rate of progression in compensated, histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2011;54(2): 396-405.
- [17] Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, et al. HALT-C Trial Group. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010;52(3):833-44.
- [18] ISTAT. Mortality tables 2014. [Online source: available for consultation at: <http://dati.istat.it/>. Last access: November, 2016].
- [19] Sperl J, Horvath G, Halota W, Ruiz-Tapiador JA, Streinu-Cercel A, Jancoriene L, Werling K, Kileng H, Koklu S, Gerstoft J, Urbanek P, Flisiak R, Leiva R, Kazenaite E, Prinzing R, Patel S, Qiu J, Asante-Appiah E, Wahl J, Nguyen BY, Barr E, Platt HL. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin: A phase III randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2016 Dec;65(6):1112-1119.
- [20] Sullivan SD, Craxi A, Alberti A et al. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2a plus ribavirin versus interferon alpha- 2b plus ribavirin as initial therapy for treatment-naïve chronic hepatitis C. *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 257-265.
- [21] Nakamura J, Toyabe SI, Aoyagi Y, Akazawa K. Economic impact of extended treatment with peginterferon alpha-2a and ribavirin for slow hepatitis C virologic responders. *J Viral Hepat* 2008;15:293-9.
- [22] [22] Ministero della Salute Decreto 18 ottobre 2012. Allegato 1. Remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale.
- [23] Munari L, Picciotto A. Recombinant interferon alfa-2b therapy for chronic hepatitis C in Italy: an economic analysis. *FORUM Trends Exp Clin Med* 1996;6:347-353.
- [24] Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, Karmon J, Sculpher MJ, Paltiel AD; ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-6. *Value Health*. 2012 Sep-Oct;15(6):835-42.
- [25] Claxton K. Exploring uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):781-98.
- [26] Gruppo multidisciplinare sui farmaci per l'epatite C cronica della Regione Emilia-Romagna. Nuovi antivirali diretti nella terapia dell'epatite C cronica. Aggiornamento settembre 2016.



Elbasvir - Grazoprevir (Zepatier®): valutazione etica in HTA

Maria Luisa Di Pietro, Drieda Zace

INTRODUZIONE

Il virus dell'epatite C (HCV) è un virus a singolo filamento di RNA, la cui infezione riguarda - allo stato attuale - circa 130-150 milioni di persone nel mondo [1]. Denominato originariamente "virus dell'epatite non-A, non-B", HCV è stato presto identificato come appartenente alla famiglia dei flavivirus [2]. Negli Stati Uniti HCV ha infettato circa 4-7 milioni di persone e si prevede che il numero di individui con infezione da HCV, che svilupperanno un quadro clinico di cirrosi epatica, sia destinato ad aumentare fino ad un picco di 600.000-1.000.000 nel periodo tra il 2015 e il 2020 [3,4].

L'infezione si trasmette per via ematica a seguito di: a. condivisione delle siringhe tra soggetti che fanno uso di droghe iniettabili; b. riutilizzo o sterilizzazione inadeguata di apparecchiature mediche; c. trasfusione di sangue e emoderivati infetti. Meno frequentemente, HCV può essere trasmesso attraverso i rapporti sessuali e per via materno-fetale [5].

L'infezione da HCV rappresenta un grave problema sanitario, spesso sottovalutato [6], dal momento che non si tiene presente che:

1. l'infezione da HCV si risolve in modo spontaneo in 15-45% dei casi [7], sviluppandosi in un'infezione cronica spesso asintomatica nel 55-85% [8] con possibile evoluzione verso la cirrosi, l'insufficienza epatica o il carcinoma epato-cellulare (HCC);
2. le patologie correlate all'infezione da HCV sono la causa più frequente di richiesta di trapianto di fegato nei Paesi occidentali [3];
3. il tasso di mortalità da epatite C è - negli Stati Uniti e in Europa - superiore a quello dell'infezione da virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV);

4. la paura del contagio, per la propria vita e per il possibile rischio per la vita altrui, ha un significativo impatto sulle relazioni sociali con importanti ricadute a livello psicologico;
5. il burden economico delle malattie HCV-correlate è significativo: i costi diretti (legati al trattamento) e indiretti (collegati alla perdita di produttività e alle morti precoci) aumentano in modo graduale e proporzionato alla progressione della malattia [9].

Obiettivo del trattamento è la cura dell'infezione da HCV al fine di prevenire le complicanze epatiche ed extra-epatiche. Le prime opzioni di terapia sono state Interferone pegilato e Ribavirina, cui ha fatto seguito il trattamento con DAAs (Direct-Acting Antivirals) che ha rivoluzionato l'approccio all'epatite. Si riporta, di seguito, una sintesi dei trattamenti che possono essere utilizzati con le relative controindicazioni e gli eventuali effetti collaterali.

Fino al 2000, la gestione primaria dell'infezione da HCV includeva - come già detto - la monoterapia con Interferone, che portava ad una risposta virologica sostenuta (SVR-Sustained Virologic Response) identificata come HCV-RNA di misura inferiore al limite inferiore di quantificazione a 48 settimane dalla fine del ciclo di terapia. Con l'uso successivo della combinazione Interferone- α 2b-Ribavirina si è registrata una SVR nei 40-50% dei casi, già dopo 24 settimane [10]. Pur se i risultati della terapia combinata apparivano promettenti rispetto alla monoterapia, il prolungato periodo di trattamento e i gravi effetti collaterali ne hanno limitato la tollerabilità. Le raccomandazioni sul trattamento sono cambiate nel 2011, quando le agenzie regolatorie hanno approvato i primi farmaci antivirali ad azione diretta, ovvero Boceprevir e Telaprevir, inibitori della proteasi virale [11,12].

Nel 2014, tuttavia, i regimi di trattamento

sono radicalmente cambiati a seguito dello sviluppo di nuovi e più efficaci DAAs. Questi agenti (Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir, Ledipasvir e Paritaprevir /Ritonavir/Ombitasvir+Dasabuvir), usati in monoterapia o in forma combinata, hanno come target singole porzioni delle proteine virali, come NS3/4A, NS5B e NS5A. Grazie al miglioramento in termini di efficacia e sicurezza, questi agenti consentono regimi di trattamento privi di Interferone [13].

Lo scenario attuale comprende, però, differenti situazioni cliniche, che richiedono altri trattamenti rispetto ai su indicati¹⁴ e rendono necessaria la disponibilità di una terapia efficace, tollerabile, sicura, di breve durata e somministrabile per via orale, da usare soprattutto nei pazienti che: a. non hanno avuto una risposta adeguata a precedenti trattamenti; b. hanno sviluppato cirrosi epatica; c. sono affetti da insufficienza renale o presentano co-infezione da HIV¹⁵. Una risposta a quanto sopra richiesto sembra essere Zepatier®, combinazione fissa di Elbasvir/Grazoprevir efficace nei genotipi 1 e 4 e oggetto di questa analisi etica in HTA.

METODOLOGIA

HTA è un'analisi multidisciplinare delle problematiche legate allo sviluppo, alla diffusione e all'uso di tecnologie per la salute, con l'obiettivo di integrare le conoscenze tecnico- scientifiche con il processo decisionale. HTA rappresenta, infatti, un supporto per quanti devono scegliere su quali tecnologie sanitarie investire. La valutazione di una tecnologia sanitaria si avvale non solo dei dati di efficacia, tollerabilità, sicurezza, organizzativi ed economici, ma anche gli aspetti sociali, legali ed etici della sua applicazione [16].

A differenza degli altri ambiti della valutazione in HTA, che si basano su metodi di analisi standardizzati, l'analisi etica è condizionata sia dalle caratteristiche della tecnologia in esame e dalle evidenze scientifiche disponibili, sia dall'antropologia e dall'orientamento etico di riferimento. La presente analisi etica muove da un approccio centrato sulla persona, sull'essere umano (*person-centered*) [17], la cui vita, dignità e salute sono i valori di riferimento.

In base a questo approccio etico, la valutazione prevede tre momenti:

- la revisione delle evidenze disponibili sulla tecnologia in esame e valutazione della proporzionalità tra benefici ricercati e rischi potenziali;
- l'analisi dei dati ottenuti alla luce dell'orientamento antropologico ed etico di riferimento, al fine di chiarire se la nuova tecnologia rispetti o meno la persona;
- l'elaborazione del parere etico, prendendo in esame e valutando anche gli aspetti problematici che possono derivare dall'uso della tecnologia in esame.

LA VALUTAZIONE ETICA

1. Revisione delle evidenze disponibili

a. Le caratteristiche di Zepatier®.

Zepatier® è un farmaco a dose fissa, che contiene Elbasvir+Grazoprevir e si somministra per via orale una volta al giorno. Ogni compressa contiene 50 mg di Elbasvir+100 mg di Grazoprevir. Elbasvir è un inibitore di NS5A e impedisce sia la replicazione di HCV-RNA sia l'assemblaggio del virione. Grazoprevir è un inibitore della proteasi di HCV NS3/4A e impedisce la scissione della poliproteina necessaria per la replicazione. Zepatier® viene somministrato nella maggior parte dei casi senza Ribavirina per 12 settimane e solo in casi selezionati per 16 settimane con l'aggiunta di Ribavirina [18].

Rispetto ad altri trattamenti per l'infezione da HCV, i vantaggi ricercati con il ricorso a Zepatier® sono:

- efficacia nel trattamento;
- buona sicurezza e tollerabilità;
- monosomministrazione per via orale
- combinazione fissa di due farmaci, in modo particolare in presenza di comorbidità;
- ottima aderenza al trattamento;
- scarsa discontinuità di uso;
- presumibile miglioramento della qualità di vita.

Zepatier® è stato approvato da Food and Drug Administration (FDA) nel gennaio 2016 e da EMA al maggio 2016. Questa combinazione è, al momento, approvata per una somministrazione di 12 settimane in: 1. pazienti adulti, anche sottoposti a precedente terapia basata su interferone con o senza cirrosi e infetti

da HCV di genotipo 1 o 4; 2. pazienti adulti con compresenza di compromissione renale e malattia renale allo stadio terminale (end stage renal disease, ESRD), o di compromissione renale lieve, moderata o severa (inclusi i pazienti sottoposti a emodialisi o dialisi peritoneale); 3. pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A).

b. L'efficacia del trattamento

Per valutare l'efficacia del trattamento con Zepatier®, si fa riferimento a SVR (Sustained Virologic Response), definita come la presenza di livelli di HCV-RNA di misura inferiore al limite inferiore di quantificazione a 12 settimane dalla sospensione del trattamento (SVR12). Questo indice dà notizia che il paziente con infezione da HCV è guarito dalla patologia. L'uso di Grazoprevir+Elbasvir su pazienti naïve per il trattamento è stato oggetto di studio in diversi trial clinici di fase II e III.

In un RCT in aperto, di fase II (C-WORTHY), Lawitz et al hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di Grazoprevir+Elbasvir con e senza Ribavirina in pazienti con HCV genotipo 1 non trattati precedentemente con cirrosi e in pazienti con o senza cirrosi non responders a precedenti trattamenti basati su interferone [19]. 12 settimane dopo il trattamento con Elbasvir/Grazoprevir, la SVR è stata raggiunta nel 90% dei pazienti sottoposti al regime di 12 settimane con aggiunta di Ribavirina vs 97% dei pazienti sottoposti allo stesso regime ma senza Ribavirina. Quando trattati per 18 settimane, SVR12 è stato raggiunto nel 97% dei pazienti trattati anche con Ribavirina vs 94% dei pazienti trattati senza Ribavirina. Non si è, però, evidenziato alcun beneficio significativo sia con l'aggiunta di Ribavirina sia con l'estensione del trattamento a 18 settimane. La presenza di cirrosi epatica non ha alterato in modo significativo la SVR. Per quanto riguarda i pazienti con o senza cirrosi, per i quali era in precedenza fallito il trattamento con Interferone pegilato e Ribavirina, SVR12 è stata raggiunta nel 94% dei casi sottoposti a 12 settimane di regime Elbasvir/ Grazoprevir con aggiunta di Ribavirina vs 91% senza Ribavirina. Se trattati per 18 settimane, SVR12 era raggiunta nei 100% dei pazienti trattati anche con Ribavirina vs 97% senza Ribavirina. SVR12 è stata raggiunta nel 92% dei pazienti con cirrosi.

In un altro RCT in aperto, di fase II, Sulkowski et al hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di Elbasvir/Grazoprevir con o senza

Ribavirina per il trattamento di pazienti non trattati con una monoinfezione da HCV di genotipo 1 o con coinfezione HIV/hcv. SVR12 è stato raggiunto nel 93% dei pazienti trattati per 12 settimane con Ribavirina vs 98% dei pazienti trattati, ma senza Ribavirina. Non vi era alcuna differenza significativa nella SVR12 tra i genotipi 1a e 1b di HCV. I pazienti con genotipo 1, trattati solo per 8 settimane con l'aggiunta di Ribavirina, hanno raggiunto una SVR12 pari a 80% [20]. Inoltre, nello studio (C-SCAPE) di fase II sul genotipo 2, 4, 5, 6 si è raggiunto - in pazienti con HCV di genotipo 2 - una SVR12 nell'80% dei casi nel gruppo trattato con Elbasvir/Grazoprevir+Ribavirina vs 67% nel gruppo trattato solo con Grazoprevir+Ribavirina senza Elbasvir [21].

Per quanto riguarda gli studi di fase III, in un RCT di efficacia/sicurezza di Elbasvir/Grazoprevir, in doppio cieco vs placebo in pazienti naïve al trattamento con HCV di genotipo 1, 4, 6 (C-EDGE), Zeuzem et al hanno trovato un'alta SVR12 indipendentemente dal genotipo di HCV. Nel gruppo di trattamento con il farmaco attivo, SVR12 è stata raggiunta nel 95% dei pazienti. Ulteriori analisi dei sottogruppi per genotipo hanno mostrato una SVR12 del 92% nel genotipo 1a, 99% nel genotipo 1b, 100% nel genotipo 4, e 80% nel genotipo 6. SVR12 è stata raggiunta nel 97% dei pazienti con cirrosi vs 94% dei pazienti non cirrotici [22].

Roth et al hanno condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco vs placebo e di fase III, su pazienti infetti con HCV di genotipo 1 e naïve al trattamento. I pazienti trattati per 12 settimane con la combinazione Elbasvir/Grazoprevir senza Ribavirina hanno raggiunto un SVR12 nel 100% dei casi [23]. Infine, lo studio non randomizzato, non controllato, di fase III di Rockstroh et al ha evidenziato una SVR12 nel 96% dei pazienti [24].

Negli studi già citati e in altri studi, che hanno esaminato il ruolo della terapia combinata Elbasvir/Grazoprevir in pazienti precedentemente-trattati, i tassi di SVR sono stati sempre eccellenti [15]. In uno studio, Roth et al hanno trovato un SVR12 nel 95% dei pazienti trattati con Grazoprevir+Elbasvir+Ribavirina [23]. Buti et al e Forns et al hanno riportato i dati di studi su pazienti con HCV, per i quali era in precedenza fallito il trattamento con Interferone pegilato -Inibitori di proteasi di prima generazione -Ribavirina [25, 26]. Lo studio C-SALVAGE, in aperto, di fase II con trattamento di 12 settimane di Grazoprevir+Elbasvir e

Ribavirina in pazienti con infezione da genotipo 1 (cirrotici e non cirrotici), ha evidenziato un SVR12 nel 96,2% dei casi senza ulteriori ricadute a 24 settimane dopo il trattamento. I pazienti con cirrosi hanno raggiunto un SVR12 nei 94,1% dei casi.

Il trattamento dell'infezione da HCV in pazienti con malattia renale cronica avanzata rappresenta una necessità non ancora risolta. Nello studio C-SURFER, un RCT di fase III, vs placebo, che ha studiato l'efficacia di Elbasvir/Grazoprevir anche in pazienti naïve e in pazienti pre-trattati con HCV genotipo 1 e stadio 4-5 di nefropatia cronica, SVR12 è stato raggiunto nel 99% dei pazienti. I pazienti in emodialisi hanno raggiunto un SVR12 nel 98,9% dei casi, rispetto al 100% dei pazienti non in emodialisi. Non vi erano, inoltre, differenze significative di SVR12 in pazienti con cirrosi, o in pazienti con HCV di genotipo 1a vs 1b, o in pazienti precedentementetrattati [23].

Negli Stati Uniti, circa il 30% dei pazienti con HIV sono anche infettati con HCV27. La principale implicazione clinica della copresenza delle due infezioni è la progressione più veloce della fibrosi epatica rispetto ai pazienti con monoinfezione [28]. Sulkowski et al hanno valutato l'efficacia di Elbasvir/Grazoprevir con o senza Ribavirina nel trattamento di pazienti naïve con co-infezione HIV/HCV. SVR12 è stata raggiunta nel 97% dei casi nel gruppo trattato anche con Ribavirina vs 87% nel gruppo senza Ribavirina: secondo gli Autori, tale differenza non sarebbe però significativa. Nessuna differenza significativa è stata osservata nei tassi di SVR12 in pazienti con co-infezione vs pazienti monoinfetti [20].

Il trattamento con Elbasvir/Grazoprevir si è dimostrato efficace anche nella co-infezione HIV/HCV non-genotipo 1. Nel già citato studio in aperto, a braccio singolo, di fase III, Rockstroh et al. hanno valutato anche l'efficacia di Elbasvir/Grazoprevir nei pazienti naïve infetti con HCV di genotipo 1, 4, 6 e co-infezione HIV con o senza cirrosi. SVR12 è stata raggiunta nel 96% dei pazienti. I pazienti con infezione da HCV genotipo 1a hanno raggiunto un SVR12 nel 96,5% dei casi vs 95,5% in presenza di HCV genotipo 1b, 96,4% in presenza di HCV genotipo 4, e il 100% in presenza di HCV genotipo 6. Tutti i pazienti con cirrosi hanno raggiunto SVR12 [24].

Elbasvir/Grazoprevir è generalmente ben tollerato. Anche se gli eventi avversi correlati al farmaco possono essere comuni, gli eventi

gravi non sono frequenti. Nei pazienti naïve al trattamento, Lawitz et al hanno riferito che 63% dei pazienti inclusi nello studio ha avuto un evento avverso farmaco-correlato. Gli effetti collaterali più comuni riportati sono stati affaticamento, mal di testa, e astenia. Eventi avversi gravi si sono verificati in sette (3%) dei pazienti trattati, con tre (1%) di loro che hanno sospeso il trattamento a causa degli eventi avversi. L'analisi per sottogruppi ha mostrato tassi più elevati di eventi avversi correlati al farmaco nei pazienti trattati anche con Ribavirina, con il 71% di pazienti con eventi avversi correlati al farmaco, rispetto al 54% nei pazienti che non hanno ricevuto Ribavirina. Tutti e tre i pazienti che avevano interrotto la terapia erano nel gruppo con Ribavirina [22].

c. La tollerabilità/sicurezza

Sulkowski et al hanno riportato un tasso di eventi avversi legati al farmaco pari al 56%. Gli eventi avversi hanno incluso affaticamento, mal di testa, nausea e diarrea. Tre pazienti (1%) hanno presentato eventi avversi gravi (un caso di nausea; un caso di astenia grave correlata al farmaco in studio; un caso di infezione da stafilococco in apparenza non correlata al farmaco in studio). Nessun paziente è deceduto o ha interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi. La frequenza di eventi avversi correlati al farmaco era più alta (63%) nei pazienti trattati con Ribavirina rispetto al 45% dei pazienti che non hanno ricevuto Ribavirina [20].

Zeuzem et al hanno riportato profili di sicurezza simili tra i pazienti del braccio "Elbasvir/Grazoprevir" rispetto al braccio placebo in pazienti naïve al trattamento. Nel gruppo di trattamento attivo, gli eventi avversi correlati al farmaco sono stati 36,1%, rispetto a 39% di eventi avversi nel gruppo placebo. Gli eventi avversi più comuni nel gruppo di trattamento attivo sono stati: cefalea (17%), affaticamento (15%) e nausea (9%). Il trattamento è stato interrotto in tre (0,9%) pazienti del braccio "Elbasvir/Grazoprevir"; due pazienti si sono fermati alla settimana 8 e 12 a causa di iper-transaminasemia e un paziente a causa di palpitazioni e ansia al quarto giorno di trattamento. I livelli di aminotransferasi sono ritornati rapidamente nella norma dopo l'interruzione del farmaco in studio e SVR12 è stata raggiunta in entrambi i pazienti. Due pazienti nel gruppo di trattamento sono deceduti, ma entrambi i decessi non sono stati

considerati farmaco-correlati [22].

Roth et al. hanno riferito profili di sicurezza simili tra Elbasvir/Grazoprevir e placebo. Il tasso di eventi avversi correlati al farmaco è stato 76%, rispetto a 84% nel gruppo placebo. Gli eventi avversi più comuni sono stati mal di testa, nausea e stanchezza, e sono risultati simili in entrambi i gruppi. 14% dei pazienti nel gruppo di trattamento ha riportato gravi effetti collaterali, rispetto a 17% nel gruppo placebo. Nessuno degli eventi avversi gravi è stato considerato connesso con il farmaco. Gli Autori hanno riferito che frequenza e severità di riduzione della funzionalità epatica era sovrapponibile tra il gruppo di trattamento e il gruppo placebo. La frequenza di eventi avversi a livello renale era comparabile tra i due gruppi. Due pazienti nel gruppo di trattamento avevano iniziato l'emodialisi durante lo studio. Si è osservato un peggioramento della malattia renale cronica in quattro pazienti che hanno ricevuto il farmaco in studio, rispetto ai due pazienti trattati con placebo. Non ci sono state interruzioni di trattamento a causa degli eventi avversi correlati al farmaco nel gruppo di trattamento. Un paziente è deceduto nel gruppo di trattamento, ma l'evento non è stato considerato farmaco-correlato [23].

Nella popolazione HIV/HCV, Rockstroh et al hanno riportato un tasso di eventi avversi del 74%. Di questi, il 34% è stato considerato come evento avverso farmaco-correlato. Come negli studi precedenti, gli eventi avversi più comuni sono stati affaticamento (13%), cefalea (12%) e nausea (9%). Sei pazienti hanno sperimentato eventi avversi gravi, nessuno dei quali è stato correlato all'uso del farmaco. Nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi. In quattro pazienti è aumentata la concentrazione degli enzimi epatici durante il trattamento, con successiva normalizzazione senza necessità di interruzione del farmaco in studio [24].

2. L'Analisi etica

Nell'approccio etico *person-centered*, i criteri di riferimento - come già sottolineato - sono: la tutela della vita; la salvaguardia della salute; il miglioramento della qualità di vita; il rispetto della scelta libera e responsabile del paziente; la ricerca del bene comune.

Premesso che dall'analisi delle evidenze scientifiche, riportate anche nel Capitolo 3 del presente Report, si può dedurre come il rapporto

tra i benefici attesi (efficacia) e i rischi prevedibili (tollerabilità/sicurezza) di Zepatier[®], sia favorevole, sarebbe da evidenziare anche l'impatto che il trattamento può avere sulla qualità di vita dei pazienti. Non vi sono, però, studi in tal senso anche se disporre di Zepatier[®], che si presenta efficace e con un buon profilo di sicurezza e tollerabilità e che prevede uno schema di somministrazione per via orale una volta al giorno, fa presumere un'ottima aderenza al trattamento, una maggiore efficacia e - quindi - il miglioramento della qualità di vita dei pazienti a prescindere della fase di malattia in cui si trovano.

Analizziamo ora quali devono essere le condizioni per una libera adesione del paziente al trattamento con Zepatier[®]. Per fare una scelta sia libera che responsabile, il paziente deve essere - come per ogni altro trattamento - informato in modo adeguato, tenendo anche presente la complessità del quadro clinico. E' necessario, inoltre, rimuovere ogni ostacolo all'esercizio dell'autonomia del paziente [29], che dovrà essere informato su: 1. possibili benefici; 2. potenziali rischi ed eventuali complicanze; 3. trattamenti alternativi disponibili; 4. eventuali vantaggi del trattamento proposto rispetto alle alternative; 5. corretta modalità di assunzione del farmaco. Tutte le informazioni relative ai benefici attesi (efficacia, confort del trattamento, miglioramento della qualità di vita) e i rischi potenziali (correlati alla terapia e alla patologia in sé) vanno spiegati al paziente in modo contestualizzato al suo caso specifico.

Disporre di un farmaco con un profilo di efficacia/tollerabilità/sicurezza favorevole e in grado di assicurare una buona qualità di vita a fronte di una patologia grave, dovrebbe comportare come logica conseguenza la possibilità di fornirlo a tutti quei pazienti che rispondono ai criteri stabiliti negli studi clinici. La limitatezza delle risorse disponibili in sanità pone, purtroppo, il problema se sia possibile garantire il trattamento a tutti. Quali devono i criteri per prendere una decisione secondo giustizia? E, nel caso specifico, come scegliere i pazienti da trattare? Infatti, come già evidenziato in altri capitoli del Report, si sta iniziando a valutare anche la possibilità di trattare pazienti non solo con stadi di fibrosi meno avanzati (anche F1-F2) ma anche senza significativa malattia epatica (F0) [30]. La diagnosi e il trattamento precoce ridurrebbero, infatti, malattia, sofferenza e morte per il paziente HCV positivo.

In un'etica centrata sulla persona, assicurare

giustizia significa sia rispettare l'uguaglianza tra tutti gli esseri umani (*principio di equità*), sia rispondere alle necessità specifiche di ciascuno in relazione al proprio stato di salute/malattia (*principio della differenza*). In tal modo, il paziente diviene l'unità di misura nella prassi clinica, la protezione della salute e della vita il valore fondamentale, la giustizia lo strumento di tutela di questo valore [31]. Nell'ottica del rispetto della vita e della tutela della salute del paziente, la valutazione del rapporto rischi/benefici deve precedere sempre quella del rapporto costi/benefici nella scelta di un trattamento. Nella valutazione di costo/efficacia, vanno presi in considerazione non solo i costi diretti (ospedalizzazione, procedura diagnostica, trattamenti terapeutici, etc) e indiretti (perdita di giorni di lavoro per i pazienti e per i caregiver), ma anche i costi intangibili (dolore e sofferenza, generati dalla condizione di malattia).

Secondo i dati riportati in letteratura, la valutazione economica di Zepatier® fa riferimento - da una parte - al burden della malattia e, dall'altra, alla costo/efficacia dei trattamenti finora utilizzati.

Come riportato nell'ambito del capitolo epidemiologico, esistono differenti stime sulla reale prevalenza delle infezioni HCV correlate in Italia. Dallo studio condotto da Marcellusi et al, si evince che la prevalenza di pazienti, che hanno ricevuto diagnosi di patologia HCV indotta in Italia nel anno 2013, corrisponde a 299.195 (IC95%: 161.093-494.451) [32]. Alla luce dei 7 criteri di trattamento inizialmente definiti da AIFA e basati sul criterio di urgenza, non tutti i pazienti diagnosticati fino ad oggi soddisfavano i criteri per l'istituzione di un determinato trattamento farmacologico [32]. Di conseguenza, la maggior parte dei pazienti meno gravi non avendo avuto accesso al trattamento è stato sottoposto a osservazione, effettuando controlli periodici per la verifica dello stato di patologia [33], comportando quindi un incremento in termini di burden epidemiologico della patologia. Accanto al peso epidemiologico, va tenuto presente il burden economico associato alle patologie HCV correlate. Difatti, secondo lo studio di Marcellusi et al la spesa annua per le patologie indotte dall'infezione HCV risulta essere pari - in Italia - a €1,05 miliardi, di cui 38,6% viene assorbito da costi diretti sanitari, mentre la perdita di produttività associata

all'assenza dal lavoro supera €645 milioni e rappresenta 61,3% della spesa totale. Una persona con infezione cronica da HCV, cirrosi, carcinoma epatico o sottoposta a trapianto di fegato costa rispettivamente €3.876, €2.420, €11.006 e €95 all'anno.

Prima del 2011, sono stati in gran parte utilizzati regimi di trattamento a base di Interferone. Molti pazienti hanno ricevuto un trattamento prolungato con questi regimi a causa della mancata riduzione di HCV-RNA, facendo lievitare in modo importante i costi. A questo si aggiungano anche i costi dei trattamenti per le patologie indotte dai farmaci (malattie iatrogene).

L'analisi costo-efficacia, contenuta nel presente Report, mette in evidenza come i trattamenti basati su elbasvir/grazoprevir vs sofosbuvir + interferone pegilato/ribavirina nei pazienti HCV siano un ottimo investimento in salute, sia per il beneficio clinico sia per la riduzione del danno epatico. Nella stessa analisi, viene sottolineato che "gli elevati costi associati all'HCV potrebbero essere ridotti mediante un'efficace strategia di eliminazione dell'HCV in Italia anche attraverso il trattamento anche dei soggetti meno gravi (F0-F2) nel medio periodo".

IL PARERE ETICO

I dati, riportati nel Report e brevemente riassunti in questo capitolo, mettono in evidenza che il profilo di efficacia, sicurezza e tollerabilità di Elbasvir/Grazoprevir depongono a favore della sua offerta ad ogni paziente con infezione cronica da HCV, che risponda ai criteri di inclusione utilizzati nei trial già effettuati. Poiché si tratta di un farmaco altamente innovativo, in grado di intervenire anche sulle fasi più precoci della patologia, se non addirittura in fase asintomatica e precedente alle alterazioni istologiche del fegato, Zepatier® andrebbe somministrato anche a questi pazienti per i quali va potenziata la diagnosi e il monitoraggio dopo l'avvenuta infezione da HCV.

Come previsto per tutti i farmaci, sarà - inoltre - necessario prevedere un'adeguata sorveglianza post-marketing al fine di individuare e gestire gli eventuali effetti collaterali e gli eventi avversi, che sono stati evidenziati o non evidenziati negli studi sperimentali.

Bibliografia

- [1] Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014 Nov;61(1 Suppl):S45-57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027].
- [2] Zuckerman A. The elusive hepatitis C virus. *BMJ* 1989; 299 (6704): 871-873.
- [3] Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, et al. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology* 2010;138(2):513-521, 521.e511-516.
- [4] Razavi H, Elkhoury AC, Elbasha E, et al. Chronic hepatitis C virus (HCV) disease burden and cost in the United States. *Hepatology*. 2013;57(6):2164-2170.
- [5] McIntyre PG, Tosh K, McGuire W. Caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to infant hepatitis C virus transmission. *Cochrane Database Syst Revs* 2006 Oct 18;(4):CD005546
- [6] Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008;48:148-162.
- [7] Wilkins T, Malcolm JK, Raina D, Schade RR, Hepatitis C: diagnosis and treatment, *Am Fam Physician* 2010; 81 (11): 1351-1357.
- [8] Mitchell L. Shiffman Chronic Hepatitis C Virus Advances in Treatment, Promise for the Future .City: Springer Verlag, 2011:103-104.
- [9] Sacchini D, Craxib L, Refolo P, et al. Ethical assessment of hepatitis C virus treatment: The lesson from first generation protease inhibitors. *Dig Liver Dis*. 2015 May;47(5):351-5
- [10] Gutfreund KS, Bain VG. Chronic viral hepatitis C: management update. *CMAJ* 2000; 162 (6): 827-833.
- [11] Zopf S, Kremer AE, Neurath MF, Siebler J. Advances in hepatitis C therapy: what is the current state-what come's next?. *World Journal of Hepatology*, 2016; 8 (3): 139-147.
- [12] Klenerman P, Gupta PK. Hepatitis C virus: current concepts and future challenges. *QJM* 2012; 105 (1): 29-32.
- [13] Bell AM, Wagner JL, Barber KE, Stover KR. Elbasvir/ Grazoprevir: A Review of the Latest Agent in the Fight against Hepatitis C. *Int J Hepatol*. 2016;2016:3852126
- [14] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guide-lines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60:392-420.
- [15] Suraweera D, Weeratunga AN, Saab S. Spotlight on grazoprevir-elbasvir once-daily combination and its potential in the treatment of hepatitis C. *Drug Des Devel Ther*. 2016 Jun 29;10:2119-27
- [16] Velasco Garrido M, Gerhardus A, Rottingen JA, Busse R. Developing health technology assessment to address health care system needs. *Health Policy* 2010;94:196-202.
- [17] Sgreccia E, *Manuale di Bioetica*. I. Milano: Vita e Pensiero, 2007.
- [18] Keating GM. Elbasvir/Grazoprevir: first global approval. *Drugs* 2016; 76 (5): 617-624.
- [19] Lawitz E, Gane E, Pearlman B, et al. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet*. 2015 Mar 21;385(9973):1075-86
- [20] Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, et al. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet* 2015; 385(9973):1087-1097.
- [21] Brown A, Hezode C, Zuckerman E, et al., C-SCAPE: efficacy and safety of 12 weeks of grazoprevir-elbasvir-ribavirin in patients with HCV GT2, 4, 5, or 6 infection. In Proceedings of the 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Abstract P0771, Vienna, Austria, April 2015.
- [22] Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Non cirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection. *Ann Intern Med*. 2015 Jul 7;163(1):1-13
- [23] Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *The Lancet* 2015; 386 (10003): 1537-1545.
- [24] Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV* 2015;2(8):e319-e327.
- [25] Buti M, Gordon SC, Zuckerman E, et al. Grazoprevir, elbasvir, and ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection after failure of pegylated interferon and ribavirin with an earlier-generation protease inhibitor: final 24-week results from C-SALVAGE. *Clin Infect Dis* 2016;62(1):32-36.
- [26] Forns X, Gordon SC, Zuckerman E, et al. Grazoprevir

- and elbasvir plus ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection after failure of combination therapy containing a direct-acting antiviral agent. *J Hepatol* 2015;63(3):564-572.
- [27] Lacombe K, Rockstroh J. HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges. *Gut*. 2012;61 Suppl 1:i47-i58.
- [28] Joshi D, O'Grady J, Dieterich D, Gazzard B, Agarwal K. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *Lancet* 2011;377(9772):1198-1209.
- [29] Pellegrino ED, Thomasma DC. *For the patient's good*. Oxford University Press, New York 1988.
- [30] World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis - 2016-2021 - Towards ending viral hepatitis. June 2016 <http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>
- [31] Pellegrino ED. Rationing health care: inherent conflicts within the concept of justice. In: Bondeson WD, Jones JW, Eds. *The ethical ethics of managed care: professional integrity and patient rights*. Dordrecht: Kluwer Academy Publishers, 2002, pp 1-18.
- [32] Marcellusi A, Viti R, Capone A, Mennini FS. Costi diretti e indiretti assorbiti dalle patologie HCV-indotte in Italia: stima basata su una metodologia probabilistica di Cost of Illness *PharmacoEcon Ital Res Artic* 2014; 16: 23.
- [33] AISF. Practice guidelines for the treatment of hepatitis C: recommendations from an AISF/SIMIT/SIMAST Expert Opinion Meeting. *Dig Liver Dis*. 2010;42:81-91.
- [34] Epac <http://www.epac.it/>
- [35] Spach DH, Kim HN. Medications to treat HCV. <http://www.hepatitisc.uw.edu/page/treatment/drugs>

