



# AISF

**ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO**

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

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

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



**PUBLIC AFFAIRS AWARDS**

**ECCELLENZA 2011**

**SOCIETA'  
ASSOCIAZIONI  
SCIENTIFICHE**

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

Certificata UNI EN ISO 9001:2008



Segreteria A.I.S.F.: Via Alfredo Catalani, 39 • 00199 ROMA • Tel. e Fax: (+39) 06.86399303

E-mail: [info@webaisf.org](mailto:info@webaisf.org) • <http://www.webaisf.org>

Sede legale: Via G. Nicotera, 29 • 00195 ROMA • Cod. Fisc.: 97088670589

## **Parere dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) sull'uso della triplice-terapia (Peg-IFN + Ribavirina + inibitore delle proteasi di prima generazione) per il trattamento dei pazienti con epatite cronica da HCV genotipo 1.**

Il Comitato AISF ha elaborato delle raccomandazioni di uso degli Inibitori delle proteasi per il trattamento dell'epatite da HCV nei pazienti con genotipo 1. Le raccomandazioni sono state classificate secondo i criteri del sistema GRADE (1), in 3 livelli di evidenza: A (alto), B (medio), C (basso), e 2 livelli di raccomandazione: 1 (forte), 2 (debole).

E' stata condotta una ricerca bibliografica utilizzando le seguenti banche dati al 1 Dicembre 2011:

- Medline/PubMed
- Embase (Excerpta medica)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects

Le raccomandazioni rappresentano una sintesi bilanciata delle evidenze attuali valutando benefici e rischi conseguenti alla loro applicazione, e saranno aggiornate annualmente in base all'evoluzione delle conoscenze, utilizzando la medesima metodologia sopra descritta. Esse non costituiscono una diretta indicazione in merito alle modalità prescrittive o di uso del farmaco, per cui si rimanda al riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) *contenuto nella confezione di ogni* farmaco. Discordanze minori (es. uso di cut-off più bassi per le stopping rules) rappresentano un criterio scelto a titolo prudenziale per l'uso di questi farmaci in un contesto clinico complesso rispetto alle indicazioni fornite da EMA e FDA.

Il testo finale è stato sottoposto alla valutazione di Esperti esterni al Comitato Scientifico per una valutazione critica. I membri del Comitato AISF e gli Esperti non hanno ricevuto alcun tipo di finanziamento, compenso, rimborso o qualsiasi altra forma di remunerazione diretta o indiretta per la stesura e revisione del testo e hanno sottoscritto una dichiarazione di conflitto d'interessi che mettesse in evidenza ogni potenziale associazione (interessi finanziari, attribuzione di grant di ricerca, partecipazione ad advisory board, incarichi di docenza ad eventi educazionali sponsorizzati) con aziende che abbiano interessi nella produzione di farmaci antivirali o di materiali e strumenti diagnostici per il monitoraggio della terapia e della malattia. Sono stati applicati criteri di disclosure riconosciuti e comunemente impiegati a livello internazionale. La lista dei membri del Comitato Scientifico, degli esperti è indicata nell'allegato 1 e il loro conflitto d'interesse nell'allegato 2.

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

Il potenziale beneficio di un documento prodotto da un'Associazione scientifica è proporzionale alla sua qualità, infatti, metodologie appropriate e strategie rigorose nel processo di sviluppo dello stesso sono cruciali per la corretta attuazione delle raccomandazioni cliniche.

Il Comitato AISF, pertanto, ha deciso di far valutare la qualità del documento a due revisori esterni indipendenti mediante l'Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE). (Allegato 3) AGREE Next Step Consortium. AGREEII: checklist per la valutazione della qualità delle linee guida. Fondazione GIMBE: Bologna, aprile 2011. Disponibile su: [www.gimbe.org/agree](http://www.gimbe.org/agree). Ultimo accesso 20/01/2012.

**Il Comitato AISF per esprimere la sua posizione in merito all'uso della triplice-terapia (Peg-IFN+ Ribavirina + inibitore delle proteasi) nel trattamento dei pazienti con epatite cronica da HCV genotipo 1 ha preso in esame le seguenti tematiche e relativi quesiti:**

**1. Pazienti naïve al trattamento**

- 1.1 Quali pazienti trattare?
- 1.2 Alcuni pazienti naïve possono essere trattati inizialmente con duplice terapia-terapia Peg-IFN + ribavirina?
- 1.3 Quali sono i risultati della triplice-terapia Peg-IFN + ribavirina + inibitore delle proteasi nei pazienti naïve?
- 1.4 Quali sono i fattori predittivi di risposta alla triplice-terapia?
- 1.5 In quali pazienti è possibile abbreviare la durata del trattamento con la triplice-terapia?
- 1.6 Qual è l'importanza della fase di induzione "Lead in" con duplice terapia Peg-IFN + Ribavirina nel contesto della triplice-terapia?
  - 1.6.1 Impatto della lead-in sull'efficacia della triplice-terapia
  - 1.6.2 Fase iniziale di lead-in e previsione di risposta alla triplice-terapia

**2. Pazienti con precedente fallimento terapeutico "experienced"**

- 2.1 Quali sono i risultati della triplice-terapia nei pazienti con precedente fallimento terapeutico?
- 2.2 Quali sono i fattori predittivi di risposta alla terapia?
- 2.3 E' possibile abbreviare la durata del trattamento con la triplice-terapia?
- 2.4 Qual è l'importanza della fase iniziale di "lead in/induzione" con duplice terapia (Peg-Interferone – Ribavirina) prima della triplice-terapia?
  - 2.4.1 Impatto della fase iniziale di lead-in sull'efficacia della triplice-terapia
  - 2.4.2 Fase iniziale di lead-in e previsione di risposta alla triplice-terapia

**3. Monitoraggio virologico del trattamento con triplice-terapia**

- 3.1 Monitoraggio della risposta virologica
- 3.2 Quali sono i criteri d'interruzione del trattamento?
- 3.3 Come valutare la resistenza agli inibitori delle proteasi?
- 3.4 Gestione pratica del trattamento

**4. Dosi raccomandate e Aderenza alla terapia**

**5. Gestione degli effetti collaterali**

- 5.1 Anemia
- 5.2 Effetti collaterali cutanei
- 5.3 Interazioni farmacologiche
  - 5.3.1 Effetti di altri farmaci sulla farmacocinetica degli inibitori delle proteasi
  - 5.3.2 Effetti degli inibitori delle proteasi sul metabolismo di altri farmaci

**6. Requisiti dei Centri per la gestione dei pazienti da sottoporre a triplice terapia con inibitori delle proteasi**

**7. Indicatori di outcome ed Impatto Farmacoeconomico**

## 1. Pazienti naïve al trattamento

### 1.1 Quali pazienti trattare?

Le recenti raccomandazioni dell'Associazione Europea per lo Studio del Fegato (EASL) per il trattamento dell'epatite C suggeriscono di adottare una duplice terapia con Peg-Interferone e Ribavirina in tutti i pazienti naïve indipendentemente dai valori delle aminotransferasi, iniziando il trattamento in tutti i pazienti con fibrosi moderata o avanzata (METAVIR score F2-F3-F4), e valutando individualmente l'indicazione a trattare nei pazienti con fibrosi lieve (METAVIR score F0-F1), specie in presenza di una lunga storia di infezione, tenendo in conto per questi pazienti l'effettiva incidenza sulla prospettiva di durata della vita e la possibilità di futuri differenti trattamenti (2). Con la triplice-terapia, i benefici e i rischi risultano modificati; da una parte si riscontra un miglioramento dell'efficacia terapeutica, dall'altra la possibilità di nuovi effetti collaterali, il rischio di selezionare varianti virali resistenti in caso di non risposta e di costi addizionali dovuti all'uso degli inibitori delle proteasi.

L'indicazione all'uso della triplice terapia nei pazienti con fibrosi F0-F1 deve prendere in considerazione la probabilità di progressione della fibrosi (3) sia l'eventuale presenza di caratteristiche che predicono una elevata probabilità di risposta virologica sostenuta (SVR) con la duplice terapia (4). Nello studio Hepatys, il tasso di SVR nei pazienti con genotipo 1 era del 69% nei pazienti con fibrosi F0, 44% nei pazienti con F1-F2, e 31% nei pazienti F3-F4 (5). Nei pazienti con fibrosi da moderata a severa (F2-F4), è stato dimostrato che l'eradicazione dell'HCV si associa ad una diminuzione del rischio di cirrosi e di carcinoma epatocellulare (6,7). Nei pazienti con cirrosi compensata, poco rappresentati negli studi registrativi, non sono ad oggi noti né la effettiva efficacia incrementale rispetto alla duplice terapia né la sicurezza di uso.

Dati preliminari ottenuti in Francia da programmi di uso A.T.U. (ETUDE ANRS CO20 CUPIC, accessibile at [https://triton.u707.jussieu.fr/cupic/doc/COHORTE\\_ANRS\\_CO20\\_CUPIC.pdf](https://triton.u707.jussieu.fr/cupic/doc/COHORTE_ANRS_CO20_CUPIC.pdf)) suggeriscono una modesta tollerabilità della triplice terapia in questi pazienti. Come per la duplice-terapia, la triplice-terapia è al momento controindicata in caso di cirrosi scompensata.

Nei pazienti sintomatici con crioglobulinemia, è stato dimostrato che l'eradicazione dell'HCV diminuisce la gravità dei sintomi (8). E' dunque concettualmente logico proporre una triplice terapia per questi soggetti nell'ambito di studi specifici. Tenuto conto del rischio di progressione della fibrosi nei pazienti non trattati, un monitoraggio regolare risulta essere indispensabile, con l'utilizzo degli strumenti di valutazione non invasivi della fibrosi a cadenza annuale (2).

### Raccomandazioni

- La disponibilità della triplice terapia non cambia lo spettro delle indicazioni al trattamento nei pazienti naïve con epatite cronica da HCV genotipo 1, ma modifica significativamente le modalità di accesso e la gestione del trattamento (C1). Il trattamento non è in alcun caso applicabile a pazienti con infezione da HCV genotipo non-1.
- L'indicazione al trattamento antivirale deve essere valutata in tutti i pazienti naïve con epatite cronica C genotipo 1 (tranne nei casi di cirrosi scompensata) (A1).
- L'indicazione all'uso della triplice o della duplice terapia nei pazienti naïve con epatite cronica C genotipo 1 va valutata a livello individuale, tenendo conto dei fattori che influenzano la probabilità di RVR e di SVR (B1).

- La triplice-terapia al momento non può essere utilizzata, per mancanza di studi clinici, nei pazienti con crioglobulinemia, nei pazienti che hanno subito trapianti d'organo, nei pazienti in dialisi, e nei pazienti co-infetti con HIV, al di fuori dei studi clinici (A1). Per queste categorie di Pazienti, l'AISF sottolinea l'urgenza di effettuare degli studi che ne valutino l'efficacia e la sicurezza.
- Il trattamento deve essere iniziato al più presto nei pazienti con fibrosi severa (F3-F4), ed è indicato nei pazienti con fibrosi moderata (F2) (B1).
- Nei pazienti con fibrosi lieve (F0-F1), l'indicazione al trattamento deve essere valutata caso per caso, tenendo conto sia dei fattori di progressione della malattia epatica (età, sesso, sindrome metabolica, attività necrotico-infiammatoria), sia dei sintomi, dei possibili effetti collaterali della terapia e della motivazione del paziente (B1).
- I pazienti non trattati devono essere monitorati mediante l'esecuzione di indagini biochimiche ed eventualmente mediante valutazione non invasiva della fibrosi epatica almeno una volta all'anno (A1).

## **1.2 Alcuni pazienti naïve possono essere trattati inizialmente con la sola duplice terapia Peg-IFN + ribavirina?**

I fattori predittivi di risposta alla duplice-terapia sono ben identificati. Nei pazienti infetti dal genotipo 1, essi sono rappresentati essenzialmente dell'età (< 40 anni), dal livello della carica virale (< 600.000 UI/ml), dall'assenza di fibrosi epatica severa e dall'assenza di insulino-resistenza (2). Recentemente specifici polimorfismi genetici di una sequenza nucleotidica situata sul cromosoma 19 a monte del gene dell'IL28B sono stati identificati come essere fortemente associati all'ottenimento della risposta virologica sostenuta (SVR) (9). Il peso statistico di questo parametro pare essere simile a quello del genotipo virale. Nei pazienti infettati da HCV-1 e portatori in omozigosi del genotipo CC dell' IL28B d'origine caucasica (circa il 30% dei pazienti infetti con HCV) e senza fibrosi epatica severa, la percentuale di SVR è stimata essere dell'86%, rispetto al 36% e al 43% riscontrate nei pazienti con genotipo TT e CT rispettivamente (10). Lo studio della cinetica virale indica che una RVR è ottenuta nel 30% dei pazienti con genotipo CC rispetto al 5% dei pazienti con genotipo CT o TT.

In caso di RVR indipendentemente dal genotipo dell'IL28B le possibilità di SVR sono superiori al 90%. Non esistono dati che valutano l'efficacia di una duplice-terapia di 24 settimane nei pazienti CC con una RVR. In assenza di RVR, la SVR è del 60% dei pazienti CC. Inoltre quasi l'80% dei pazienti con una RVR sono di genotipo CC (10). Combinando il dato relativo al polimorfismo genetico dell' IL28B e l'ottenimento della RVR è possibile identificare un gruppo di pazienti per i quali una duplice-terapia di 48 settimane con Peg-IFN e ribavirina permette di ottenere una SVR nel 90% dei casi e nei quali la triplice-terapia presenta come unico vantaggio rispetto alla duplice un accorciamento del tempo di trattamento necessario per l'eradicazione dell'HCV.

### **Raccomandazioni**

- La determinazione del genotipo dell'IL28B è utile per decidere quale trattamento utilizzare nei pazienti naïve di genotipo 1 con fibrosi non severa (F0-F1-F2) (B1).
- Nei pazienti naïve di genotipo 1 con fattori predittivi di risposta positiva al trattamento (genotipo CC di IL28B e fibrosi < F3), le probabilità di eradicazione dell'HCV superano l'80%

con l'utilizzo della duplice-terapia, rendendo quindi assente o modesto in termini di aumento della probabilità di eradicazione dell'infezione il guadagno legato all'utilizzo della triplice-terapia (A1).

### **1.3 Quali sono i risultati della triplice-terapia con Peg-IFN + ribavirina + inibitore di proteasi nei pazienti naïve?**

Il boceprevir e il telaprevir sono due inibitori della serina-proteasi NS3/4A del virus HCV di genotipo 1 discretamente potenti ma dotati di una bassa barriera genetica. Gli studi di fase II hanno dimostrato l'efficacia di queste molecole in associazione a Peg-IFN + ribavirina nei pazienti naïve di genotipo 1, ottenendo dei tassi di SVR dell'ordine del 63% - 75% (11,12). Di seguito si analizzano in dettaglio i risultati degli studi di fase III.

#### **Boceprevir**

Lo studio SPRINT-2 ha valutato l'efficacia della triplice-terapia boceprevir + Peg-IFN2b + ribavirina (13). 1089 pazienti sono stati randomizzati in 3 gruppi: 1) Peg-interferone + Ribavirina (PR) duplice-terapia per 48 settimane, 2) Boceprevir (BOC)-PR48 : con fase iniziale di duplice-terapia (lead-in) di 4 settimane seguita da 44 settimane di triplice-terapia, e 3) BOC-PR-Response Guided Therapy : lead-in di 4 settimane seguita da una triplice-terapia di durata variabile in base alla risposta. In quest'ultima categoria, i pazienti con una eRVR (definita come negatività di HCV-RNA sierico, determinata con tecnica real-time PCR, alla settimana 4 e 12) tra S8 e S24 ricevevano 24 settimane di triplice-terapia, mentre i pazienti senza eRVR ricevevano 24 settimane di triplice-terapia seguita da 20 settimane di duplice-terapia. Una fibrosi severa (F3-F4) era presente nel 9% dei pazienti. Una SVR è stata osservata più frequentemente nei gruppi BOC-PR48 (66%) e BOC-PR-RGT (63%) mentre è stata del 38% nel gruppo con solo PR.

#### **Telaprevir**

Lo studio ADVANCE ha valutato l'efficacia della triplice-terapia telaprevir (TVR)+ Peg-IFN2a + ribavirina in 1088 pazienti randomizzati in 3 gruppi : PR48, TVR12-PR : 12 settimane di triplice-terapia telaprevir + PR seguita da 36 settimane di PR, e TVR8-PR : 8 settimane di triplice-terapia seguita da 40 settimane di PR (14). In caso di eRVR, (definita come negatività di HCV-RNA sierico, determinata con tecnica real-time PCR), alla settimana 4 e 12 la durata del trattamento è stata abbreviata a 24 settimane nelle due categorie di triplice-terapia. La percentuale dei pazienti con una fibrosi severa era del 20%. Le percentuali di SVR erano significativamente più elevate nei gruppi TVR12-PR (75%) e TVR8PR (69%) piuttosto che nel gruppo con solo PR48 (44%).

In sintesi gli studi di fase III dimostrano la superiorità delle triplici-terapie con boceprevir e telaprevir, con un guadagno terapeutico nell'intera popolazione in studio del 30% nei confronti della duplice-terapia, e la possibilità di diminuire la durata del trattamento a 24 settimane in un sottogruppo di pazienti.

#### 1.4 Quali sono i fattori predittivi di risposta alla triplice-terapia?

I fattori predittivi di SVR sono stati analizzati negli studi di fase III.

##### **Boceprevir**

Nello studio SPRINT-2 i fattori predittivi di SVR erano in analisi multivariata i seguenti: l'etnia, la carica virale, l'età, l'assenza di cirrosi e l'assunzione di statine. La SVR era dunque più frequente in assenza di una fibrosi F3-F4 (67% vs 52% nel gruppo BOCPR48). Nell'analisi multivariata, l'IL28B rimaneva un fattore predittivo indipendente di risposta (15). Le percentuali di SVR erano dell'80% nei pazienti CC, del 71% nei pazienti CT e del 59% nei pazienti TT. In confronto alla duplice-terapia, un guadagno terapeutico è stato osservato unicamente nei pazienti CT (41%) e TT (32%), ma non nei pazienti CC (SVR: 78% vs 80%).

##### **Telaprevir**

Per lo studio ADVANCE, i risultati dell'analisi multivariata non sono ancora disponibili. Nell'analisi univariata, l'età < 40 anni, il sesso femminile, l'assenza di fibrosi severa, un indice di massa corporea < 25 kg/m<sup>2</sup> e una infezione da genotipo 1b *versus* 1a erano associati alla SVR. La percentuale di SVR era più bassa nei pazienti che presentavano una fibrosi F3-F4 rispetto a coloro nei quali la fibrosi era classificabile come F0-F2 (62% contro 78% nel gruppo TRV12PR). Il polimorfismo del gene dell'IL28B è stato determinato nel 44% dei pazienti; le percentuali di SVR erano rispettivamente del 90% nei pazienti CC, del 71% nei pazienti CT e del 73% nei pazienti TT(16). Un vantaggio terapeutico tra la duplice-terapia e la triplice-terapia era maggiore nei pazienti CT e TT piuttosto che nei pazienti CC (differenza di SVR: 50% vs 26%).

In sintesi i fattori predittivi di risposta nella triplice-terapia sono i medesimi di quelli della duplice-terapia ma il loro peso sembra essere più debole. Anche in presenza di fattori di risposta negativa al trattamento (IL28B non CC, fibrosi F3-F4) le possibilità di successo rimangono al di sopra del 50% con la triplice-terapia. In caso di fattori di risposta positiva (IL28B CC e fibrosi < F3) il beneficio apportato con la triplice-terapia sembra essere più limitato (telaprevir) o addirittura assente (boceprevir) in ragione dell'elevata probabilità *a priori* di risposta alla duplice terapia. Va sottolineato comunque che alcuni fattori di selezione della popolazione negli studi registrativi dei due farmaci in particolare la non universalità dello screening genetico per IL28B possono ridurre nella pratica clinica la forza di questi criteri di predizione.

##### **Raccomandazioni**

- Nei pazienti naïve di genotipo 1 con fattori predittivi negativi di risposta pre-trattamento (genotipo non CC dell'IL28B o fibrosi F3-F4), una triplice-terapia dovrebbe essere prevista come terapia di prima scelta (A1)



### **1.5 In quali pazienti è possibile abbreviare la durata del trattamento con la triplice-terapia ?**

Gli Studi di fase III hanno valutato l'efficacia di trattamenti più brevi basati sull'andamento delle cinetiche virali precoci.

#### **Boceprevir**

Nello studio SPRINT-2, è stata osservata una eRVR (negativizzazione dell'HCV-RNA alla settimana 8 mantenuta fino alla settimana 24) nel 44% dei pazienti. In questo caso, le possibilità di SVR erano globalmente del 96% nei due gruppi con boceprevir, mentre era del 72% se l'HCV-RNA risultava almeno una volta negativo tra la S8 e la S24 e non rilevabile alla S24. In caso di eRVR, la percentuale di SVR era inoltre simile a seconda che i pazienti avessero ricevuto 28 o 48 settimane di trattamento (96% contro 97%).

#### **Telaprevir**

Nello studio ADVANCE, i pazienti trattati con triplice-terapia hanno ricevuto tutti un trattamento di 24 settimane nel caso di eRVR (negativizzazione dell'HCV-RNA alla settimana 4 mantenuta fino alla settimana 12). Nel gruppo TVR 12PR le possibilità di SVR erano in questo caso dell'89%, vs il 54% per i pazienti senza eRVR trattati per 48 settimane. Lo studio ILLUMINATE ha incluso 540 pazienti che hanno ricevuto tutti una triplice-terapia Peg-IFN2a, ribavirina e telaprevir di 12 settimane, seguita da 12 settimane di duplice-terapia (aggiornare biblio con riferimnto di NEJM aggiunto 17). Alla S24, i pazienti in cui si era ottenuta una eRVR, venivano randomizzati: nel primo gruppo (TVR12PR12), il trattamento veniva interrotto mentre nel secondo gruppo (TVR12PR36) veniva somministrata una duplice-terapia addizionale di 24 settimane. E' stata ottenuta una eRVR nel 63% dei pazienti. La percentuale di SVR era del 92% nel gruppo sottoposto a 24 settimane e dell'88% nel gruppo di 48 settimane.

I risultati di questi studi indicano chiaramente che una volta ottenuta una eRVR con il telaprevir o il boceprevir, le possibilità di successo sono molto elevate nell'ordine del 90% e dunque un trattamento breve di 24 (telaprevir) o di 28 (boceprevir) settimane risulta sufficiente. D'altro canto, la probabilità di ottenere una RVR, e dunque di trattamento breve, è più elevata nei pazienti IL28B CC piuttosto che in quelli CT o TT (89% vs. 52% nello studio SPRINT-2). La presenza di una fibrosi severa (F3-F4) potrebbe d'altra parte alterare le possibilità di successo nei pazienti con una eRVR e un trattamento breve. Nello studio ILLUMINATE, la percentuale di SVR era dell'82% nei pazienti F3-F4 trattati 24 settimane e dell'88% in quelli trattati per 48 settimane. Nello studio SPRINT-2, le percentuali di SVR nei pazienti F3-F4 erano del 75% per i pazienti trattati 28 settimane vs il 92% per quelli trattati 48 settimane (18). La probabilità di ottenere una eRVR nei pazienti F3-F4 era bassa e va segnalato che queste percentuali si riferiscono a piccoli gruppi di pazienti su cui non è stato possibile applicare un'analisi statistica appropriata.





## **Raccomandazioni**

- Nei pazienti che ottengono una eRVR, la probabilità di SVR è molto elevata ed un trattamento breve (28 settimane con boceprevir e 24 settimane con telaprevir) risulta essere sufficiente (A1)
- In caso di fibrosi severa (F3 o F4), anche se è presente una eRVR, le possibilità di SVR sono ridotte da una elevata incidenza di relapse, che rende necessario il prolungamento del trattamento a 48 settimane (C2)

## 1.6 Qual è l'importanza della fase di induzione "Lead in" con duplice terapia Peg-IFN + Ribavirina nel contesto della triplice-terapia?

### 1.6.1 Impatto della lead-in sull'efficacia della triplice-terapia

Nei pazienti naïve, l'impatto della lead-in sull'efficacia della triplice-terapia è basato su un solo studio. Si tratta dello studio di fase 2 (SPRINT 1) che confronta l'efficacia della triplice-terapia con boceprevir con o senza fase di lead-in durante 24 o 44 settimane di trattamento rispetto al trattamento standard (12). Sebbene l'obiettivo di questo studio non fosse quello di confrontare gruppi di trattamento con o senza lead-in, l'analisi dei risultati indica che il tasso di SVR non è significativamente diverso all'interno dei 4 gruppi di trattamento con boceprevir: 56% (IC 95%: 46–66%) contro il 54% (IC 95%: 44–64%) per una triplice-terapia di 24 settimane e 75% (IC 95%: 65–83%) contro il 67% (IC 95%: 57–76%) per una triplice-terapia di 44 settimane. I tassi di "viral breakthrough" non sono stati significativamente influenzati dalla fase di lead-in (4 vs. 7% e 5 vs. 12%,  $p > 0,05$ ). D'altra parte, il tasso di RVR durante triplice-terapia era significativamente più elevato nei gruppi con lead-in *versus* quelli che non effettuavano una lead-in (62% vs. 38%,  $p < 0,001$ ). Quest'ultimo risultato suggerisce che la fase di *lead-in* potrebbe permettere di aumentare il numero di pazienti che possono beneficiare di un trattamento breve di 28 settimane. Non esistono dati di lead-in di che riguardano la triplice-terapia con il telaprevir in pazienti naïve.

### 1.6.2 Fase iniziale di lead-in e previsione di risposta alla triplice-terapia

La fase iniziale di *lead-in* valuta la sensibilità dei pazienti alla duplice terapia Peg-interferone/Ribavirina, che condiziona l'efficacia della triplice terapia, data la rapida comparsa di mutazioni virali da resistenza quando l'inibitore delle proteasi si trovi ad agire in condizioni di "monoterapia funzionale".

Nello studio SPRINT-2 è stata analizzata la riduzione della carica virale alla fine della fase di *lead-in*. Le percentuali di SVR erano del 28 e del 43% nei pazienti con un decremento della carica virale  $< 1$  log UI/mL, mentre erano dell'ordine dell'80% nei pazienti con un abbassamento  $> 1$  log UI/mL (13).

Il mancato decremento della carica virale (1 log UI/mL) alla fine della fase di *lead-in* era fortemente predittivo della selezione di varianti virali resistenti nei pazienti che non avevano eliminato l'HCV-RNA durante triplice-terapia (68 vs. 31%,  $p < 0,001$ ).

L'ulteriore valutazione del genotipo di L28B non migliorava la previsione di risposta in maniera significativa (15). Non è stato analizzato il valore predittivo della combinazione tra la fase iniziale di *lead-in* e la gravità della fibrosi. Nell'analisi multivariata, la diminuzione dell'HCV-RNA durante la fase iniziale di *lead-in* era il solo fattore predittivo indipendente della SVR (18). Non esistono dati relativi alla fase iniziale di *lead-in* nei pazienti naïve trattati con triplice-terapia con telaprevir.

### Raccomandazioni

- Nei pazienti naïve trattati con boceprevir, nei quali al termine della fase di lead-in si dimostri una riduzione di HCV-RNA  $> 1$  log UI/ml la probabilità di eRVR con la triplice-terapia è significativamente maggiore che con la duplice, permettendo di abbreviare la durata del trattamento a 28 settimane (B1).



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

- Nei pazienti naïve trattati con boceprevir con un decremento della carica virale  $< 1 \log \text{ UI/mL}$  al termine della fase iniziale di lead-in, le probabilità di successo sono più limitate e il rischio di selezionare ceppi virali resistenti più elevato. L'utilizzo della triplice-terapia con boceprevir, in questa categoria di pazienti, dovrebbe essere considerato solo dopo aver valutato attentamente il rapporto rischio-beneficio (B2).
- L'impiego del lead-in non è stato studiato in pazienti naïve trattati in triplice-terapia con telaprevir. Non è quindi possibile, come da scheda tecnica, utilizzare questo approccio come test di sensibilità alla duplice terapia in questo contesto (A1).

## 2. Pazienti con precedente fallimento terapeutico

### 2.1 Quali sono i risultati delle triplici-terapie nei pazienti con precedente fallimento terapeutico?

Nei pazienti con genotipo 1 con fallimento terapeutico a seguito di duplice-terapia Peg-IFN + ribavirina, un ritrattamento con duplice-terapia Peg-IFN + ribavirina comporta una percentuale di SVR del 23% nei pazienti *relapser* e del 6% nei pazienti *non responder* (19). L'ottimizzazione terapeutica che mira ad adattare le dosi di Peg-IFN e/o di ribavirina così come la durata del trattamento apporta un beneficio modesto.

#### Telaprevir

Nello studio di fase II PROVE 3 che ha utilizzato il telaprevir in associazione con una duplice terapia di Peg-Interferone e ribavirina nei pazienti con fallimento terapeutico, la percentuale di SVR nei gruppi di triplice-terapia era dell'ordine del 50% (20).

Nello studio REALIZE, 650 pazienti *relapser*, *partial responder* o *non responder*, sono stati randomizzati in tre gruppi: un gruppo trattato con PR per 48 settimane, un gruppo sottoposto a 12 settimane di triplice-terapia con telaprevir seguita da 36 settimane di duplice-terapia e un gruppo sottoposto a 4 settimane di fase iniziale di *lead-in* con Peg-Interferone e ribavirina, seguita da 12 settimane di triplice-terapia con telaprevir, seguita da ulteriori 32 settimane di duplice-terapia (21). La durata totale del trattamento era di 48 settimane per tutti. Quasi la metà dei pazienti presentava una fibrosi severa (F3-F4). La triplice-terapia si è dimostrata significativamente più efficace della duplice-terapia con dei tassi di SVR del 66% in quelli che avevano effettuato una *lead-in* con Peg-Interferone + Ribavirina per 4 settimane, del 64% senza fase di *lead-in* e del 17% nella gruppo di controllo che aveva effettuato duplice terapia con Peg-interferone e Ribavirina.

#### Boceprevir

Nello studio RESPOND-2, 403 pazienti *relapser* o *partial responder* ad un precedente trattamento sono stati randomizzati in 3 gruppi: un gruppo di controllo che effettuava terapia per 48 settimane con solo Peg-interferone e ribavirina, un gruppo che effettuava una fase di *Lead-in* con solo Peg-interferone – ribavirina per 4 settimane seguite da 44 settimane di triplice-terapia con boceprevir, e un gruppo di trattamento guidato dalla risposta (RGT) in cui la durata era variabile a seconda della risposta virologica precoce (22). In questo terzo gruppo, il trattamento veniva interrotto alla S36 se si otteneva una eRVR. In assenza di eRVR, il boceprevir veniva interrotto alla S36 e la duplice-terapia proseguiva fino alla S48. La triplice-terapia risultava essere significativamente più efficace della duplice-terapia, con percentuali di SVR del 66% (BOC-PR48) e 59% (BOC-PR-RGT) contro il 21% nei pazienti del gruppo di controllo.

## 2.2 Quali sono i fattori predittivi di risposta alla triplice-terapia ?

I fattori predittivi di risposta sono stati valutati negli studi di fase III. Nei due studi REALIZE e RESPOND-2, il profilo di risposta alla precedente terapia risultava essere il fattore predittivo più efficace. Nello studio REALIZE, le percentuali di SVR erano in relazione ai pattern di mancata risposta al precedente trattamento. La triplice-terapia (rispettivamente con e senza lead-in) era efficace nell'83% e nell'88% nei *relapser*, nel 54% e 59% nei *partial responder*, e nel 33% e 29% nei *non responder*. Nello studio RESPOND-2, le percentuali di SVR erano rispettivamente nei gruppi BOC-PR48 e BOC-PR-RGT del 75% e 69% nei *relapser*, e del 52% e 40% nei *partial responder*. Lo stadio di fibrosi si è dimostrato essere il secondo fattore indipendente associato alla SVR. Nello studio REALIZE, i risultati globali in termini di SVR nei gruppi in triplice-terapia erano del 74% nei pazienti con fibrosi F0-F2, del 66% nei pazienti con fibrosi F3 e del 47% nei pazienti con cirrosi. Nei pazienti *relapser*, lo stadio di fibrosi non aveva nessun impatto sulla SVR (F0-F2: 86%, F3: 85%, F4: 84%). Invece il peso della fibrosi sulla SVR era maggiore nei pazienti *partial responder* (F0-F2: 72%, F3: 56%, F4: 34%) e nei pazienti *non responder* (F0-F2: 41%, F3: 39%, F4: 14%). Bisogna quindi sottolineare che la popolazione più difficile da trattare con la triplice-terapia è quella dei pazienti cirrotici *non responder a precedenti terapie*, con percentuali di SVR inferiori al 15%, senza una differenza significativa con il gruppo di controllo. Nello studio RESPOND-2, la fibrosi aveva ugualmente un impatto maggiore sulla SVR che variava nel gruppo sottoposto a triplice-terapia tra il 66% e l'68% nei pazienti con fibrosi F0-F2 vs il 44% - 68% di chi aveva una fibrosi F3-4 (18). Altri fattori come il sotto-tipo virale erano associati alla SVR nello studio REALIZE, con delle percentuali di SVR globalmente del 59% nei pazienti di genotipo 1a contro il 71% per il genotipo 1b. Invece il polimorfismo dell'IL28B non aveva, in entrambi gli studi, alcun impatto significativo sulla SVR (16,23). In sintesi, il profilo di risposta ad una precedente terapia è il principale fattore predittivo di risposta alla triplice-terapia. Anche in caso di precedente risposta virologica assente, i risultati con il telaprevir sono dell'ordine del 30% di SVR. In questi pazienti, l'efficacia della triplice-terapia deve essere accuratamente valutata assieme alla prognosi della malattia epatica a medio termine (essendo le probabilità di SVR tuttavia inversamente correlate alla gravità della fibrosi), agli effetti collaterali delle triplici-terapie, al costo economico e alla possibilità di avere a medio termine delle associazioni di antivirali che permettono di ottenere risultati migliori e forse un trattamento più breve e meglio tollerato.

### Raccomandazioni

- La triplice-terapia con Peg-IFN, ribavirina boceprevir o telaprevir è attualmente il trattamento di riferimento nei pazienti con un precedente fallimento terapeutico della duplice-terapia con Peg-Interferone e ribavirina, (B1).
- Nei pazienti *relapser* alla duplice-terapia, la triplice-terapia deve essere iniziata il più presto possibile nei pazienti in presenza di una fibrosi severa (F3-F4) ed è indicata per i pazienti con una fibrosi moderata (F2). Essa deve essere discussa caso per caso nei pazienti con lesioni minime (F0-F1) (B1).
- Poiché nei pazienti *non responder* alla duplice-terapia, l'impiego della triplice terapia con Telaprevir ha determinato una SVR solo nel 15% dei pazienti con fibrosi F4 e nel 40% dei pazienti con fibrosi F3, il suo utilizzo deve essere attentamente valutato considerando il rapporto rischio-beneficio. Analoghe considerazioni possono essere fatte riguardo alla triplice terapia con Boceprevir, nonostante la definizione di *non responder* alla duplice

terapia, in questo caso, non sia stata effettuata su base anamnestica ma in base alla cinetica virale osservata durante la fase di lead-in. Per i pazienti con fibrosi F0-F2, il rapporto rischio-beneficio deve essere valutato caso per caso (B2).

- Nei pazienti non responder alla duplice-terapia con una fibrosi severa, si può sperare di ottenere una SVR solo nel 15% dei pazienti F4 e nel 40% dei pazienti F3, con una triplice-terapia che includa il telaprevir (questi pazienti sono stati esclusi dagli studi con boceprevir). Per i pazienti con fibrosi F0-F2, il rapporto rischio-beneficio deve essere valutato caso per caso (B2).

### **2.3 E' possibile abbreviare la durata del trattamento con la triplice-terapia ?**

La possibilità di abbreviare lo schema terapeutico della triplice-terapia nei pazienti con precedente fallimento terapeutico a duplice-terapia con Peg-IFN e Ribavirina è stata valutata unicamente con il boceprevir nello studio RESPOND-2.

In questo studio, i pazienti del gruppo BOC-RGT con una eRVR ricevevano, dopo la fase iniziale di lead-in, una triplice-terapia abbreviata a 32 settimane, per una durata totale di trattamento pari a 36 settimane. E' stata osservata in questo gruppo una eRVR del 46% e la percentuale di SVR è risultata dell'86% paragonabile all'88% osservato nel gruppo di pazienti trattato con triplice-terapia per 44 settimane. Una riduzione della durata di trattamento a 36 settimane sembra dunque possibile per i pazienti con una eRVR. In assenza di eRVR è stata effettuata una duplice-terapia con Peg-IFN + ribavirina addizionale di 12 settimane nel gruppo BOC-PR-RGT. La percentuale di SVR è simile a quella osservata nei pazienti senza eRVR trattati per 44 settimane con triplice-terapia (40% vs. 43%). Mentre, nei pazienti con una fibrosi severa F3 o F4, la percentuale di SVR è globalmente più modesta nel gruppo BOC-RGT rispetto alla categoria sottoposta ad una durata di trattamento fissa (44% vs. 68%).

#### **Raccomandazioni**

- Nei pazienti con precedente fallimento terapeutico a duplice-terapia con Peg-IFN e Ribavirina e ritrattati con una triplice-terapia con boceprevir che ottengono una eRVR, la probabilità di SVR è molto elevata e un trattamento breve di 36 settimane risulta sufficiente (4 settimane di fase di lead-in seguite da 32 settimane di triplice-terapia) (B1).
- In caso di fibrosi severa (F3 o F4), anche se si ottiene una eRVR, le possibilità di successo sono probabilmente più scarse se la durata del trattamento viene abbreviata ed è raccomandato un trattamento di 48 settimane (4 settimane di fase iniziale di lead-in seguite da 44 settimane di triplice-terapia con boceprevir) (A1).
- Non ci sono evidenze scientifiche che supportino l'indicazione ad abbreviare la durata del trattamento nei Pazienti con precedente fallimento terapeutico ritrattati con una triplice-terapia con telaprevir (B2).

## 2.4 Qual è l'importanza della fase iniziale di "lead in" con duplice terapia prima della triplice-terapia?

### 2.4.1 Impatto della fase iniziale di lead-in sull'efficacia della triplice-terapia.

Nei pazienti con fallimento terapeutico, l'importanza della fase iniziale di "lead in" con duplice terapia è stato valutato solo nei pazienti trattati con una triplice-terapia con telaprevir. Nello studio REALIZE non vi è differenza di SVR tra i pazienti trattati con o senza fase di lead-in, sia che fossero *relapser* (88% vs. 83%), *partial responder* (54% vs. 59%) o *non responder* (33% vs. 29%). La percentuale di RVR ottenuta dopo 4 settimane di triplice-terapia è superiore nei pazienti *non responder* che hanno avuto una fase lead-in, ma questo beneficio non si traduce in un aumento della SVR in questo sotto gruppo. La percentuale di breakthrough sotto trattamento è simile a seconda dell'esecuzione o meno di una fase lead-in nei *relapser* (1% vs. 1%) e nei *partial responder* o *non responder* (17% vs. 19%). La frequenza di selezione di mutazioni di resistenza è infine simile sia che i pazienti con precedente fallimento terapeutico fossero stati trattati con o senza fase di lead-in (21).

### 2.4.2 Fase iniziale di lead-in e previsione di risposta alla triplice-terapia

Come per i pazienti naïve trattati, la fase di lead-in permette di valutare l'efficacia della triplice-terapia. Nei pazienti trattati con telaprevir nello studio REALIZE, le percentuali di SVR, a seconda che la diminuzione della carica virale alla fine della fase iniziale fosse superiore o inferiore alla soglia di 1 log UI/mL, erano del 54% vs. 15% nei *non responder*, del 59% vs. 56% nei *partial-responder* e dell'88% vs. 62% nei *relapser*. Allo stesso modo, nei pazienti trattati con boceprevir nello studio RESPOND-2, le percentuali di SVR alla soglia della carica virale di 1 log UI/mL alla fine della fase di fase iniziale di duplice-terapia, erano del 61% vs. 37% nei *partial-responder* e dell'81% vs. 37% nei *relapser*. Questi dati indicano che la risposta alla fase di lead-in permette di valutare l'efficacia della triplice-terapia, anche se essa non si può sostituire al profilo di risposta al precedente trattamento che conserva un valore predittivo indipendente, e di cui essa è complementare.

L'entità della risposta riscontrata nella fase iniziale con la duplice-terapia è ancora più importante per il fatto che la sensibilità all'interferone in un paziente può evolvere nel tempo per cause multifattoriali che includono la progressione della fibrosi, l'età, l'attività necrotico-infiammatoria oppure l'insorgenza di una insulino-resistenza. Inoltre, risulta difficile a volte poter determinare con certezza il profilo di risposta precedente, dato che questi dati, anche se esistenti, sono spesso incompleti o non disponibili. Ciò è particolarmente importante per i pazienti *non responder* in cui la SVR ottenuta con un regime che comprende l'uso del telaprevir è superiore al 50% se il decremento della carica virale alla fine della fase di lead-in è superiore a 1 log, ed è solamente del 15% (probabilmente dal 5% al 10% in caso di fibrosi F3-F4) nei pazienti con un decremento di carica virale inferiore a 1 log.



## Raccomandazioni

- Nel caso in cui non sia stato possibile determinare il profilo di risposta al trattamento precedente, una fase iniziale di lead-in aiuta a prevedere l'efficacia della triplice-terapia (B1).
- Nei pazienti relapser o partial responder ad un trattamento precedente, la risposta alla fase iniziale lead-in permette di prevedere la risposta alla triplice-terapia con boceprevir (B1).
- Nei pazienti con precedente fallimento terapeutico ritrattati con triplice terapia con telaprevir, la fase iniziale di lead-in non migliora le percentuali di SVR e non previene l'insorgenza di varianti resistenti (B1).
- Nei pazienti non responder trattati con triplice-terapia con telaprevir, la fase iniziale di lead-in con duplice-terapia è utile per valutare le possibilità di successo con la triplice-terapia e pertanto dovrebbe essere sistematicamente utilizzata. Se il decremento della carica virale è inferiore a 1 log UI/mL le possibilità di successo sono molto scarse e il rapporto rischio-beneficio di prosecuzione del trattamento deve essere valutato (C2).

### 3. Monitoraggio virologico del trattamento con triplice-terapia

#### 3.1 Monitoraggio della risposta virologica

Il monitoraggio dell'efficacia della cura si basa sulla misurazione ripetuta della carica virale. Questa deve essere determinata con un metodo di quantificazione sensibile rappresentato da un test PCR real-time con una soglia di quantificazione bassa (limit of quantification, LOQ:  $\leq 25$  UI/ml) e una soglia di rilevazione ancora minore (limit of detection, LOD:  $\leq 10$  UI/ml). Lo stesso metodo deve essere utilizzato all'inizio e durante tutto il monitoraggio dello stesso paziente. La carica virale deve essere misurata il giorno in cui si inizia la terapia, prima della somministrazione dei farmaci, poi ad una frequenza che è stata definita nei protocolli di utilizzo terapeutico del boceprevir e del telaprevir secondo l'autorizzazione rilasciata dall'EMA nell'anno 2011 e presente nelle rispettive schede tecniche. Tenendo conto della cinetica di caduta virale molto rapida nel corso delle prime due settimane sotto triplice-terapia, è importante controllare la carica virale alla settimana 8 (S8) dopo l'inizio del trattamento con triplice-terapia al fine di valutare un eventuale "blip" (rebound transitori della carica virale) precoce di viremia che potrebbe passare inosservato nel caso in cui il primo controllo venga effettuato alla settimana 4 (S4) dall'inizio del trattamento e poi in seguito come da indicazioni registrative (Figura 1). In caso di triplice terapia con telaprevir, una misurazione della carica virale alla settimana 16 (S16), vale a dire 4 settimane dopo l'interruzione del telaprevir, è utile per identificare i blips viremici legati al passaggio alla duplice-terapia.

In generale, sembra importante monitorare mensilmente la carica virale finché essa risulta rilevabile sotto triplice-terapia al fine di identificare precocemente i blips viremici legati alle mutazioni di resistenza agli inibitori delle proteasi. La definizione di un HCV-RNA non-rilevabile è tuttavia difficile, e necessita oggi del consenso internazionale. Negli studi di fase III, l'HCV-RNA è considerato non rilevabile se inferiore a 25 UI/ml negli studi con telaprevir e se inferiore 9,3 UI/ml negli studi con boceprevir. Nella pratica clinica, risulta dunque difficile l'interpretazione di un HCV-RNA inferiore alla soglia di quantificazione anche se rilevabile. Una difficoltà di ordine pratico è legata alla tempistica nell'ottenere il risultato dell'HCV-RNA da parte del laboratorio. Ad esclusione di qualche centro, è impossibile ottenere il risultato in meno di 24 ore. La decisione



terapeutica, verrà dunque posticipata di qualche giorno in attesa dei risultati virologici, aspetto che dovrà essere preso in considerazione nell'organizzazione pratica della cura dei pazienti.

### **Raccomandazioni**

- Un test di rilevazione sensibile (limite inferiore di rilevazione < 25 UI/ml, quantificazione lineare fino alla soglia/limite), preferibilmente un test di PCR in tempo reale, deve essere utilizzato per il monitoraggio virologico della triplice-terapia (A1)
- Un controllo supplementare dell'RNA dell'HCV due settimane dopo l'inizio della triplice-terapia è utile per identificare blips viremici precoci (C2).
- L'HCV-RNA deve essere controllato mensilmente finché la carica virale risulta rilevabile poi ogni tre mesi (C2).

### 3.2 Quali sono i criteri d'interruzione del trattamento?

Le regole d'interruzione del trattamento negli studi di fase III precedentemente descritti erano variabili a seconda dello status dei pazienti (naïve o in fallimento terapeutico) e a seconda della molecola utilizzata. Esse sono riassunte nella tabella 1.

Bisogna notare che queste regole d'interruzione sono state definite a priori negli studi, probabilmente nell'ottica della prevenzione delle mutazioni di resistenza. Non avendo ancora valutato queste regole di interruzione, risulta impossibile, attualmente, giudicare la loro validità nella pratica clinica.

Tuttavia, sono state osservate nel corso degli studi, dei rebound transitori della carica virale («blips») senza che avessero alcuna influenza sulla SVR. La continuazione della duplice-terapia deve essere valutata caso per caso in funzione del periodo di monitoraggio e del livello di carica virale.

**Tabella 1: regole d'interruzione del trattamento**

	Paziente naïve	Paziente in fallimento terapeutico
Telaprevir	*S4: HCV-RNA > 100 UI/ml → STOP Telaprevir, continuare °PR	*S4 e S12: HCV-RNA > 100 UI/ml → stop telaprevir
	*S12: HCV-RNA rilevabile → stop Telaprevir e °PR	*S12: HCV-RNA > 100 UI/ml → stop °PR
	*S24-: HCV-RNA rilevabile → stop °PR	*S24: HCV-RNA rilevabile → stop °PR
Boceprevir	*S24: HCV-RNA rilevabile → stop Boceprevir e °PR	*S12: HCV-RNA rilevabile → stop Boceprevir e °PR

\*S= Settimana

° PR = Peg-Interferone e Ribavirina

#### Raccomandazioni

- Nella triplice-terapia le regole (e le soglie/limiti) d'interruzione del trattamento sono state definite a priori e in maniera arbitraria negli studi, e potrebbero essere troppo restrittive oppure non-ottimali. Tuttavia, in mancanza di studi che verifichino la validità nella pratica clinica bisogna attenersi a quanto riportato nelle schede tecniche del Boceprevir e del Telaprevir aggiungendo alcuni time point la rilevazione dell'HCV-RNA necessari per meglio orientare il clinico nella decisione di interrompere la terapia, mantenendosi su un cutoff di sicurezza ( 100 UI/ml ) (C2).

### 3.3 Come valutare la resistenza agli inibitori di proteasi?

La resistenza agli inibitori di proteasi di prima generazione è conferita da un numero relativamente importante di sostituzioni di aminoacidi. Queste sostituzioni conferiscono una resistenza crociata a tutti gli inibitori delle proteasi di prima generazione. Alcune di queste mutazioni, in particolare quelle ottenute nel sotto-tipo virale 1a potrebbero essere crociate con quelle degli inibitori delle proteasi di seconda generazione. Le sostituzioni di aminoacidi conferiscono la resistenza agli inibitori delle proteasi sotto forma di popolazioni virali minoritarie in tutti i pazienti naïve agli inibitori delle proteasi. La somministrazione di un inibitore delle proteasi seleziona le varianti virali portatrici di mutazioni pre-esistenti che si incrociano in maniera esponenziale fino a divenire maggioritarie nel caso in cui il trattamento venga continuato. Il fallimento terapeutico (persistenza dell'HCV-RNA) ad una triplice-terapia che include un inibitore delle proteasi è essenzialmente legato ad una risposta insufficiente all'IFN e alla ribavirina. La crescita di popolazioni virali resistenti all'inibitore delle proteasi è dunque la conseguenza e non la causa della scarsa efficacia del trattamento. Negli studi di fase III, circa la metà dei pazienti in fallimento terapeutico presentavano popolazioni virali resistenti al telaprevir o al boceprevir al momento dei blips o di un rebound dell' HCV-RNA. La diminuzione delle popolazioni virali resistenti al telaprevir o al boceprevir ha inizio a partire dall'interruzione della somministrazione dell'inibitore di proteasi. Tale fenomeno è lento e porta, dopo molti mesi o anni, alla sostituzione delle varianti resistenti minoritarie con una popolazione virale maggioritaria sensibile agli inibitori delle proteasi, ristabilendo una situazione simile a quella osservata prima del trattamento. L'impatto a lungo termine della resistenza non è conosciuto. Solo l'analisi della risposta ad un futuro trattamento che utilizzi nuovi inibitori delle proteasi con delle resistenze crociate, permetterà di conoscere l'impatto terapeutico di queste mutazioni di resistenza a lungo termine. Attualmente, la sensibilità dei test di rilevazione delle mutazioni di resistenza, come il sequenziamento, risulta insufficiente. In questi test, l'assenza di rilevamento di mutanti non significa l'assenza di resistenza. Tecniche più sensibili di rilevamento, come ad esempio il pirosequenziamento, sono ancora usate soltanto per scopi di ricerca.

#### Raccomandazioni

- Allo stato attuale, non esiste nella pratica clinica un'indicazione per la ricerca delle varianti virali resistenti al telaprevir o al boceprevir all'inizio del trattamento. Qualunque ricomparsa di HCV RNA rilevabile in corso di triplice terapia, se non legata a bassa aderenza, va considerata come evidenza surrogata di farmacoresistenza (C1).
- Non è possibile un switch boceprevir→telaprevir o telaprevir→boceprevir in caso di resistenza o intolleranza (B1).

### 3.4 Gestione pratica del trattamento

La gestione pratica di un trattamento con telaprevir o boceprevir deve tenere conto dei fattori predittivi di risposta, in particolare modo bisogna valutare lo stadio di fibrosi, la storia terapeutica del paziente se naïve o experienced, le cinetiche virali durante il trattamento. Nelle tabelle da 1 a 4, vengono proposti degli algoritmi di monitoraggio che corrispondono alle principali situazioni cliniche. I criteri di interruzione proposti differiscono in parte da quelli che sono stati utilizzati negli studi clinici.

#### **4. Dosi raccomandate e Adesione alla terapia**

La dose raccomandata di boceprevir è di 800 mg ogni 7-9 ore, che corrisponde a 12 capsule da 200 mg/al giorno da assumere durante i pasti. La dose raccomandata di telaprevir è di 750 mg ogni 8 ore, che corrisponde a 6 compresse da 375 mg/al giorno da assumere durante i pasti. La dose di inibitore delle proteasi non deve essere ridotta, poiché ciò faciliterebbe l'insorgenza di ceppi resistenti e provocherebbe un fallimento terapeutico. E' fondamentale dunque educare bene il paziente affinché l'aderenza al trattamento sia ottimale. Un'analisi retrospettiva degli studi di fase III del boceprevir mostra che il rispetto della durata del trattamento (>80 %, <80 %) influenza significativamente la percentuale di SVR (24). Invece, la dimenticanza di qualche dose di boceprevir non sembra avere alcun impatto sulla SVR. Allo stesso modo, se la durata del trattamento viene rispettata, il mancato rispetto di un intervallo di 7/9 ore tra 2 assunzioni non sembra avere alcuna influenza sulla SVR. Questi dati devono essere confermati per il telaprevir.

#### **Raccomandazioni**

- La dose di inibitori delle proteasi non deve mai essere diminuita (A1).
- Nella triplice-terapia, è fondamentale rispettare la durata del trattamento prescritto (A1).

## 5. Gestione degli effetti collaterali

### 5.1 Anemia

La triplice-terapia con boceprevir o con telaprevir aumenta il rischio di anemia di circa 20% rispetto alla duplice-terapia con Peg-Interferone e Ribavirina (9,10). La percentuale di pazienti con anemia, definita da una emoglobina < 10 g/dl, è del 50% circa con una triplice-terapia contenente boceprevir e del 40% con la triplice-terapia contenente telaprevir. Le interruzioni del trattamento dovute a anemia sono tuttavia rare. Negli studi con il boceprevir, l'utilizzo di eritropoietina (EPO) veniva raccomandato ed effettivamente somministrata nel 43 % dei pazienti. Invece negli studi con telaprevir l'utilizzo di EPO non era permesso. Le analisi retrospettive degli studi di fase III del boceprevir e del telaprevir dimostrano che la diminuzione della dose di ribavirina non sembra aver un impatto negativo sulla SVR (25,26). Inoltre, l'utilizzo di EPO non sembra avere un impatto positivo sulla SVR. I dati emersi dai suddetti trials sulla triplice-terapia devono però essere ponderati considerando gli studi retrospettivi eseguiti su un numero elevato di pazienti trattati con una duplice-terapia con Peg-IFN e ribavirina. Questi studi dimostrano che la diminuzione della dose di ribavirina ha un impatto negativo sulla SVR unicamente quando la dose cumulativa è inferiore al 60 % della dose prevista. Inoltre, se la diminuzione della dose sopraggiunge al momento in cui l'HCV-RNA non è rilevabile, l'impatto sulla SVR sembra essere minimo (27). L'utilizzo dell'EPO permette di mantenere più spesso la dose intera di ribavirina e di migliorare la qualità della vita (28). In un'analisi *post hoc* di uno studio controllato che includeva più di 3000 pazienti, è stato dimostrato che i pazienti che sviluppavano una anemia in corso di duplice-terapia, avevano un tasso di SVR superiore rispetto ai pazienti che non sviluppavano l'anemia (29). In questo studio, l'EPO aumentava le possibilità di SVR unicamente quando essa veniva somministrata durante le prime 8 settimane, dunque probabilmente nel momento in cui l'HCV-RNA era ancora rilevabile. Se l'anemia compare quando l'HCV-RNA non è rilevabile, la dose di ribavirina può essere diminuita in maniera progressiva di 200 mg.

### Raccomandazioni

- Se l'anemia sopraggiunge quando la viremia è ancora rilevabile, la dose di ribavirina deve essere mantenuta. La riduzione di dose di ribavirina deve essere la prima azione in caso di anemia, riservando l'uso eventuale di EPO solo a casi selezionati, nei quali la riduzione di ribavirina non sia sufficiente al controllo dell'anemia. In ogni caso l'EPO può essere usata secondo le raccomandazioni AIFA attualmente in uso nel nostro Paese (B1)
- Se l'anemia sopraggiunge quando la viremia non è rilevabile, la dose di ribavirina può essere diminuita. In questa situazione l'utilizzo dell'EPO deve essere discusso caso per caso (C2).

### 5.2 Effetti collaterali cutanei

Gli effetti collaterali cutanei dell'interferone e della ribavirina sono ben conosciuti. Escludendo le reazioni cutanee nei punti di iniezione, la somministrazione di interferone è associata nel 10% dei casi alla comparsa di una pelle eritematosa, secca (xerosi) e pruriginosa, che può portare a lesioni da prurito eczematose diffuse. Questa manifestazione variabile nella sua intensità, molto soggettiva, è compatibile con il proseguimento del trattamento; le lesioni spariscono progressivamente quando la cura viene interrotta. La somministrazione di ribavirina è associata

nel 30% dei casi alla comparsa di una pelle eritematosa, con xerosi e prurito specialmente nelle regioni con pieghe cutanee, che sfocia molto spesso in un prurito diffuso. Questa dermatite eczematosa è più severa rispetto a quella che compare in corso di trattamento con solo interferone. Il sintomo, mal tollerato dai pazienti, può rendere necessario una presa in cura regolare da parte di un dermatologo durante la durata del trattamento. Altre manifestazioni rare sono state descritte con la ribavirina, includendo pigmentazioni, eruzioni lichenoidi e, in via eccezionale, la sindrome di Stevens-Johnson (SJS). Il trattamento con telaprevir utilizzato in triplice-terapia è associato nel 54% dei casi alla comparsa di manifestazioni cutanee. In più del 90% dei casi, si tratta della dermatite eczematosa già conosciuta con l'interferone e la ribavirina, ma più frequente e più intensa nella sua espressione clinica. In più del 50% dei casi essa compare nel corso del primo mese di trattamento. L'eritema e la xerosi sono spesso diffuse. Le lesioni vescicolari eczematose mal delineate sono associate a lesioni da prurito e a multiple escoriazioni. Il collo e le ascelle sono particolarmente colpite. In più del 90% dei casi la superficie corporea colpita non supera il 30% e l'eruzione è classificata di grado 1 (localizzata) o grado 2 (diffusa < 50% superficie cutanea). In meno del 10% dei casi le manifestazioni sono classificate di grado 3 (molto diffusa > 50% superficie cutanea). Può trattarsi ancora di una dermatite eczematosa la cui diffusione sulla superficie corporea supera il 50% e/o della presenza di altre manifestazioni cutanee eterogenee: vescicole, bolle cutanee o mucose, pustole, purpura, ulcere mucose che devono fare sospettare un SJS o un DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) che compaiono in generale più tardivamente dopo la sesta settimana di trattamento. Ad oggi, sono stati rilevati 11 casi di DRESS e 3 casi di SJS sul totale dei circa 3000 pazienti ai quali è stato somministrato il telaprevir nell'ambito dei test clinici. Il trattamento con telaprevir può essere continuato in presenza di una dermatite localizzata o senza prurito di grado 1. Il parere del dermatologo non è indispensabile. Il trattamento con telaprevir può essere mantenuto in presenza di una dermatite di grado 2 a seguito del parere del dermatologo che garantisce un follow-up regolare. L'estensione dell'eruzione o la comparsa di altri segni cutanei estesi deve comportare l'interruzione del telaprevir. L'assenza di miglioramenti dopo una settimana deve prevedere l'interruzione della ribavirina. Il trattamento con telaprevir viene interrotto definitivamente in presenza di un'eruzione di grado 3. Il sospetto di SJS o di DRESS comporta l'interruzione definitiva di tutti i trattamenti e il ricovero immediato del paziente.

### **Raccomandazioni**

- Durante terapia con telaprevir, il parere di un dermatologo risulta necessario a partire da lesioni cutanee di grado 2 (A1).
- Durante terapia con telaprevir, si possono manifestare lesioni cutanee gravi (sindrome DRESS o Stevens-Johnson) che devono essere riconosciute precocemente. Esse impongono l'interruzione immediata della triplice-terapia e comportano il ricovero d'urgenza. (A1).



### 5.3 Interazioni farmacologiche

Il boceprevir e soprattutto il telaprevir hanno come caratteristica quella di essere metabolizzati attraverso i citocromi P450 3A4 e 3A5 (CYP3A4/5). Inoltre, questi due inibitori delle proteasi esercitano una forte azione inibitrice sulla stessa famiglia di citocromo P450 che costituisce più del 30% del citocromo P450 totale epatico. Ne conseguono rischi di interazione con altri farmaci metabolizzati secondo le stesse vie con la possibilità di avere 4 situazioni farmacologiche diverse.

#### 5.3.1. Effetti di altri farmaci sulla farmacocinetica degli inibitori delle proteasi

**5.3.1.a.** Induzione dei CYP3A con un abbassamento della concentrazione plasmatica degli inibitori delle proteasi e rischio di perdita d'efficacia terapeutica e di eventuale sviluppo di mutanti resistenti. I principali induttori incriminati sono la rifampicina, la rifabutina e l'iperico (erba di San Giovanni) che non devono essere somministrati. Per altri induttori meno potenti come la fenitoina, la carbamazepina, il fenobarbital o il desametasone, il rischio è minimo. Il loro utilizzo deve essere valutato in rapporto al beneficio.

**5.3.1.b.** Alcuni medicinali sono inibitori competitivi o non competitivi dei CYP3A e portano ad una diminuzione del metabolismo del telaprevir e del boceprevir, (ed espongono) esponendo ad un rischio di sovradosaggio che può favorire gli effetti collaterali. Questi medicinali sono principalmente degli antifungini primo fra tutti il ketoconazolo che è controindicato. Possono essere ugualmente implicati altri antifungini della stessa famiglia: l'itraconazolo e il posaconazolo. Il metoxalene e la cimetidina, potenti inibitori non-competitivi, sono controindicati. Il pompelmo inibitore di CYP3A deve essere evitato. Per altri farmaci come i macrolidi, l'effetto inibitore è limitato al telaprevir e non è significativo per il boceprevir.

#### 5.3.2. Effetti degli inibitori delle proteasi sul metabolismo di altri farmaci

**5.3.2.a.** Un effetto inibitore sul citocromo da parte degli inibitori delle proteasi può tradursi, in un sovradosaggio di altri farmaci metabolizzati per le stesse vie. Il rischio è particolarmente alto per i farmaci con un indice terapeutico basso. Gli antiaritmici di classe I e III sono particolarmente interessati da questo effetto: amiodarone, flecainide, propafenone, chinidina e bepridile possono esporre il paziente ad un allungamento del tratto Q-T e a i rischi di torsione di punta. Allo stesso modo, l'inibizione dei derivati della segale cornuta (diidroergotamina, ergotamina, ecc.) può comportare dei rischi gravi. Le benzodiazepine come il midazolam per via venosa sono ugualmente controindicati così come altri farmaci come il sildenafil e la cisapride. Per quanto riguarda le statine, la controindicazione non è assoluta. Tuttavia, non è raccomandato l'utilizzo della simvastatina e della lovastatina. Altri farmaci subiscono effetti meno importanti, come ad esempio la lidocaina, la digossina, il warfarin o gli anti-ipertensivi della famiglia dei calcio-antagonisti così come gli immuno-soppressori come la ciclosporina e il tacrolimus. Risulta tuttavia necessario un controllo della farmacocinetica, così come eventuali adattamenti posologici.

**5.3.2.b.** L'uso concomitante degli inibitori delle proteasi comporta il possibile aumento della velocità di eliminazione di alcuni farmaci e quindi l'abbassamento della loro concentrazione plasmatica efficace: es. etinilestradiolo (attenzione al rischio di riduzione dell'efficacia della contraccezione orale), escitalopram, desipramina, zolpidem. Infine, è importante evidenziare che per alcuni farmaci non è necessario modificare la dose a priori poiché non sussistono interazioni significative: es buprenorfina, metadone, tenofovir e esomeprazolo.

### **Raccomandazioni**

L'analisi attenta delle cure associate è necessaria al fine di evitare interazioni relative ai CYP3As (in particolar modo, alcuni anti-aritmici). E' molto utile consultare sempre il servizio online sulle interazioni [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) prima di una qualsiasi prescrizione terapeutica durante terapia con boceprevir e telaprevir ed esplorare la possibilità di un trattamento alternativo con medicinali non metabolizzati dai CYP3As.(B1)

## **6. Requisiti dei centri per la gestione dei pazienti sottoposti a triplice terapia con inibitori delle proteasi**

### **Raccomandazioni**

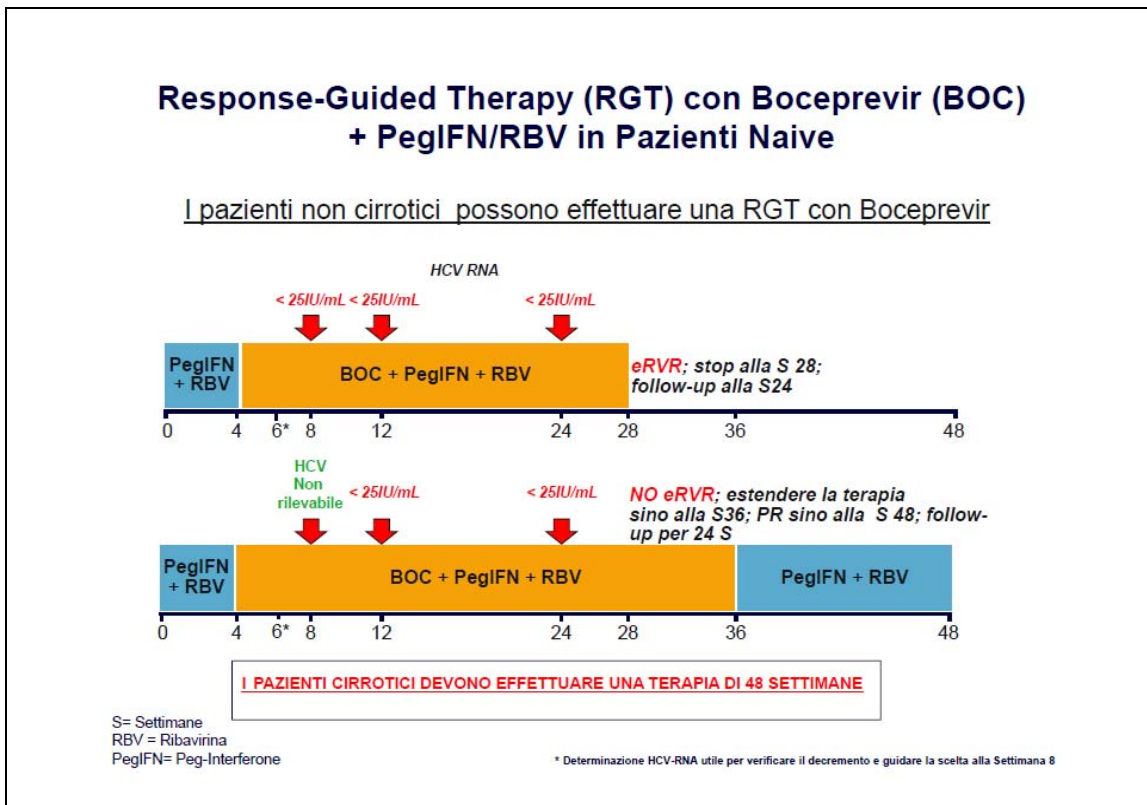
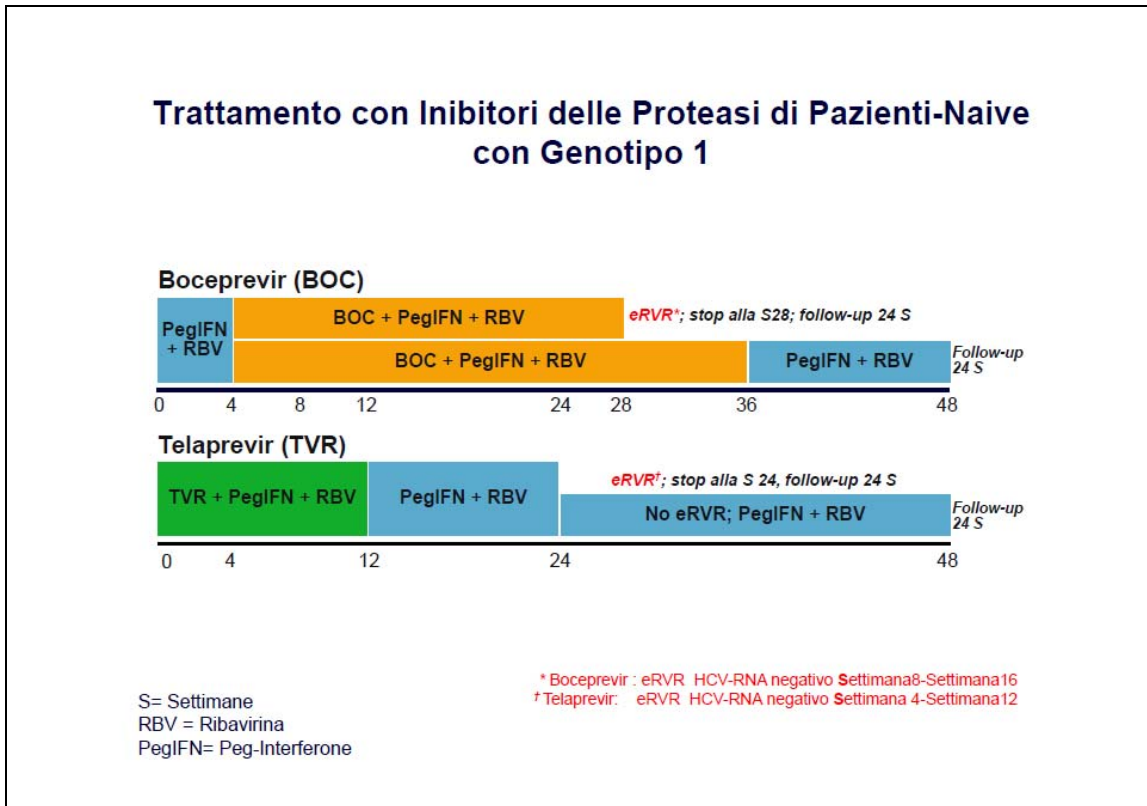
I centri che gestiranno questi pazienti dovranno avere la possibilità di:

- 1) Effettuare una determinazione quantitativa del HCV-RNA sierico con metodica PCR-real time e disporre del risultato in tempo utile per supportare tempestivamente le decisioni terapeutiche;
- 2) Effettuare lo studio del polimorfismo del gene dell'IL28B;
- 3) Avere le necessarie competenze di poter valutare adeguatamente le interazioni farmacologiche
- 4) Disporre di un dermatologo di riferimento esperto nella gestione degli effetti collaterali di questi farmaci per evitare interruzioni non giustificate del trattamento

## **7. Indicatori di outcome ed Impatto Farmacoeconomico**

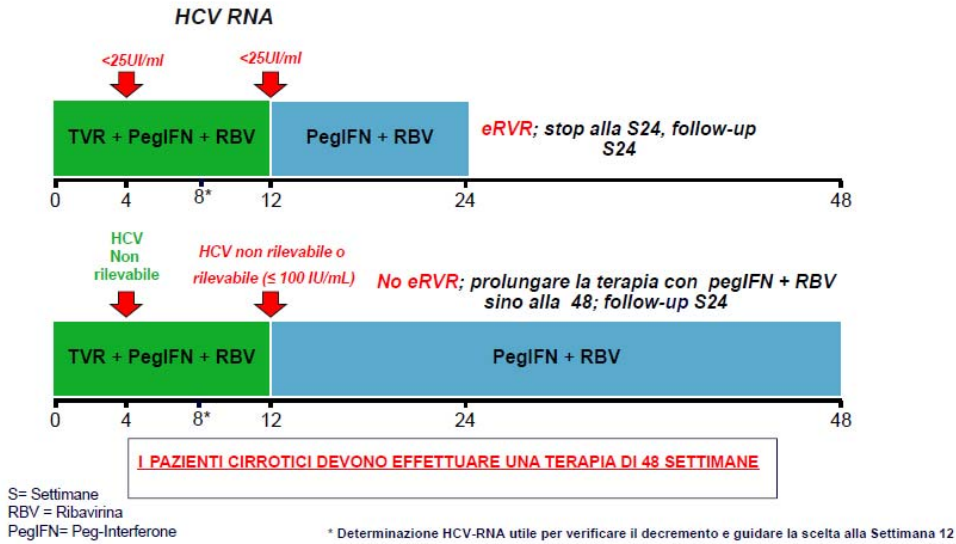
Le presenti raccomandazioni hanno lo scopo di migliorare l'appropriatezza d'uso dei farmaci e non implicano un aumento della spesa farmaceutica, ma rappresentano uno strumento per la razionalizzazione ed il risparmio della spesa specialmente per i pazienti naïve. Per il monitoraggio di queste raccomandazioni si auspica la creazione di un data base/registro che contenga le informazioni sui pazienti trattati. Elaborando i dati contenuti nel registro si potrà valutare l'impatto (outcome) dell'uso dei farmaci (es. % pazienti con SVR) ed effettuare le opportune valutazioni farmacoeconomiche.

**Figure**



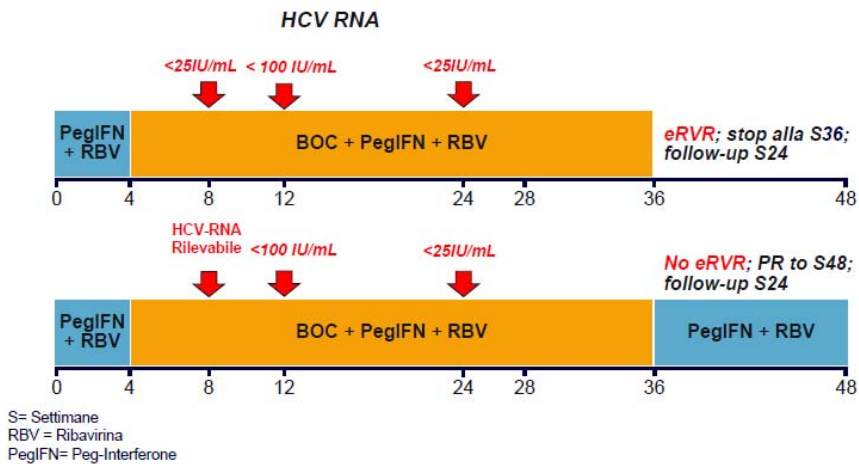
## Response-Guided Therapy (RGT) con Telaprevir (TVR) + PegIFN/RBV in Pazienti Naive

I pazienti non cirrotici possono effettuare una RGT con Telaprevir



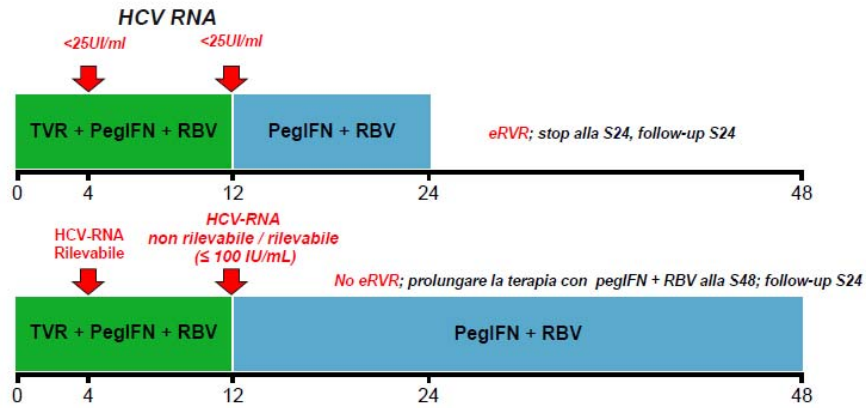
## Response-Guided Therapy RGT con Boceprevir (BOC) + PegIFN/RBV Pazienti experienced

La RGT può essere considerata per pazienti relapsers, partial responders, ma NON per I NON RESPONDERS o per pazienti con Fibrosi F3-F4



## Response-Guided Therapy RGT con TVR + PegIFN/RBV in Pazienti experienced

La RGT può essere considerata per pazienti relapsers, partial responders, ma NON per I NON RESPONDERS o per pazienti con Fibrosi F3-F4



S= Settimane  
RBV = Ribavirina  
PegIFN= Peg-Interferone

## **Bibliografia**

1. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* VOLUME 328 19 JUNE 2004
2. Craxi A. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011.
3. Fartoux L, Chazouilleres O, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Impact of steatosis on progression of fibrosis in patients with mild hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:82-7.
4. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361:580-93.
5. Bourlière M, Ouzan D, Rosenheim M, Doffoël M, Marcellin P, Pawlotsky JM, et al. Peg interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in a real life setting : the Hepatys French cohort (2003-2007). *Antiviral Ther* 2011, epub 28 October 2011
6. Shiffman ML, Morishima C, Dienstag JL, Lindsay KL, Hoefs JC, Lee WM, Wright EC, Naishadham D, Everson GT, Lok AS, Di Bisceglie AM, Bonkovsky HL, Ghany MG. Effect of HCV RNA suppression during peginterferon alfa-2a maintenance therapy on clinical outcomes in the HALT-C trial. *Gastroenterology* 2009;137:1986-94.
7. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegnù L, Mazzella G. et.al. Sustained Virological Response to Interferon Is Associated with Improved Outcome in HCV-related Cirrhosis: A Retrospective Study. *HEPATOLOGY* 2007;45:579-587
8. Pietrogrande M, De Vita S, Zignego AL, Pioltelli P, Sansonno D, Sollima S, Atzeni F, Saccardo F, Quartuccio L, Bruno S, Bruno R et.al Recommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus-infected patients. *Autoimmun Rev.* 2011 Jun;10(8):444-54
9. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ, Sulkowski M, McHutchison JG, Goldstein DB. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.
10. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, Urban T, Afdhal NH, Jacobson IM, Esteban R, Poordad F, Lawitz EJ, McCone J, Shiffman ML, Galler GW, Lee WM, Reindollar R, King JW, Kwo PY, Ghalib RH, Freilich B, Nyberg LM, Zeuzem S, Poynard T, Vock DM, Pieper KS, Patel K, Tillmann HL, Noviello S, Koury K, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Goldstein DB, McHutchison JG. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010;139:120-9 e18.



11. Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, Bronowicki JP, Bourliere M, Gharakhanian S, Bengtsson L, McNair L, George S, Kieffer T, Kwong A, Kauffman RS, Alam J, Pawlotsky JM, Zeuzem S. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009;360:1839-50.
12. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, Davis MN, Galati JS, Gordon SC, Ravendhran N, Rossaro L, Anderson FH, Jacobson IM, Rubin R, Koury K, Pedicone LD, Brass CA, Chaudhri E, Albrecht JK. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2011;376:705-16.
13. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-206.
14. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej N, Muir P, ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola RTerg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S . ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011 Jun 23;364(25):2405-16.
15. Poordad F, Bronowicki JP, Gordon SC, Zeuzem S, Jacobson IM, Sulkowski M, Poynard T. IL28B polymorphisms predicts virological response in patients with hepatitis C genotype 1 treated with boceprevir combination therapy. *J Hepatol* 2011;54:S6.
16. Jacobson IM, Catlett I, Marcellin P, Bzowej N, Muir AJ, Adda N, Bengtsson L. Telaprevir substantially improved SVR rates accross all IL28B genotypes in the advance trial. *J Hepatol* 2011;54:S543.
17. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, Fried MW, Adler M, Reesink HW, Martin M, Sankoh AJ, Adda N, Kauffman RS, George S, Wright CI, Poordad F; ILLUMINATE Study Team. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):1014-24.
18. Bruno S, Vierling JM, Esteban R, Nyberg LM, Tanno H, Albrecht JK, Brass CA. Boceprevir in addition to standard of care enhanced SVR in hepatitis C virus genotype-1 with advanced fibrosis/cirrhosis : subgroup analysis of SPRINT-2 and RESPOND-2 studies. *J Hepatol* 2011;54:S4.
19. Poynard T, Colombo M, Bruix J, Schiff E, Terg R, Flamm S, Moreno-Otero R, Carrilho F, Schmidt W, Berg T, McGarrity T, Heathcote EJ, Goncales F, Diago M, Craxi A, Silva M, Bedossa P, Mukhopadhyay P, Griffel L, Burroughs M, Brass C, Albrecht J. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2009;136:1618-28 e2.

20. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, Heathcote EJ, Zeuzem S, Reesink HW, Garg J, Bsharat M, George S, Kauffman RS, Adda N, Di Bisceglie AM. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010;362:1292-303.
21. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R. Realize trial final results: telaprevir-based regimen for genotype 1 hepatitis C virus infection in patients with prior null response, partial response or relapse to pegylated IFN and ribavirin. *J Hepatol* 2011;54:S3.
22. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-17.
23. Pol S, Aerssens J, Zeuzem S, Andreone P, Lawitz E, Roberts S, Younossi Z. Similar SVR rates in IL28B CC, CT or TT prior relapser, partial or null-responder patients treated with telaprevir/peg-IFN/ribavirin : retrospective analysis of the REALIZE study. *J Hepatol* 2011;54:S6.
24. Gordon SC, Lawitz E, Bacon BR, Sulkowski M, Yoshida E, Davis MN, Boparai N. Adherence to assigned dosing regimen and sustained virologic response among hepatitis C genotype 1 treatment naïve and peg-ribavirin treatment-failures treated with boceprevir plus peg-IFN alfa 2b/ribavirin. *J Hepatol* 2011;54:S173.
25. Sulkowski M, Poordad F, Manns MP, Bronowicki JP, Reddy KR, Harrison SA. Anemia during treatment with peginterferon alfa-2B/ribavirin with or without boceprevir is associated with higher SVR rates : analysis of previously untreated and previous-treatment-failure patients. *J Hepatol* 2011;54:S194.
26. Sulkowski M, Reddy KR, Afdhal NH, Di Bisceglie AM, Zeuzem S, Pockros PJ. Anemia has no effect on efficacy outcomes in treatment-naïve patients who received telaprevir-based regimen in ADVANCE and ILLUMINATE phase 3 studies. *J Hepatol* 2011;54:S195.
27. Reddy KR, Shiffman ML, Morgan TR, Zeuzem S, Hadziyannis S, Hamzeh FM, Wright TL, Fried M. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:124-9.
28. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, Wright T, Younossi Z, Goon BL, Tang KL, Bowers PJ. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1302-11.
29. Sulkowski MS, Shiffman ML, Afdhal NH, Reddy KR, McCone J, Lee WM, Herrine SK, Harrison SA, Poordad FF, Koury K, Deng W, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, McHutchison JG. Hepatitis C virus treatment-related anemia is associated with higher sustained virologic response rate. *Gastroenterology* 2010;139:1602-1.



## **Allegato 1**

### **Comitato AISF**

**Prof. Raffaele BRUNO**

Professore Associato  
Responsabile ambulatorio di Epatologia  
U.O. Malattie Infettive e Tropicali  
Università degli Studi di Pavia  
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo  
[r.bruno@smatteo.pv.it](mailto:r.bruno@smatteo.pv.it)

**Prof. Paolo CARACENI**

Professore Associato  
U.O. Semeiotica Medica  
Dipartimento di Medicina Clinica- Alma Mater Studiorum Università di Bologna  
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Policlinico Sant'Orsola - Malpighi  
[paolo.caraceni@unibo.it](mailto:paolo.caraceni@unibo.it)

**Dott.ssa Barbara COCO**

Dirigente Medico I Livello  
U.O. Epatologia  
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana  
[barbara.coco@gmail.com](mailto:barbara.coco@gmail.com)

**Dott.ssa Mirella FRAQUELLI**

Dirigente Medico I livello  
U.O. Gastroenterologia  
Università degli Studi di Milano  
Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico  
[mfraquelli@yahoo.it](mailto:mfraquelli@yahoo.it)

**Prof. Giovanni SQUADRITO**

Professore Associato  
UOC Epatologia Clinica e Biomolecolare  
Dipartimento ad Attività Integrata di Medicina Interna - Università di Messina  
Policlinico Universitario di Messina  
[gsquadrito@unime.it](mailto:gsquadrito@unime.it)

**Prof. Pierluigi TONIUTTO**

Professore Associato  
Responsabile Sezione di Epatologia e Trapianto di Fegato  
Clinica di Medicina Interna - Università di Udine  
[pierluigi.toniutto@uniud.it](mailto:pierluigi.toniutto@uniud.it)



## **Esperti – Revisori**

### **Prof. Alfredo Alberti**

Professore di Gastroenterologia  
Dipartimento di Istologia, Microbiologia e Biotecnologie Mediche  
Università di Padova Unità Clinica: Medicina Generale  
Unità di Ricerca: Epatologia Molecolare Istituto Veneto di Medicina Molecolare PADOVA  
[alfredo.alberti@unipd.it](mailto:alfredo.alberti@unipd.it)

### **Prof. Ferruccio Bonino**

Professore Ordinario di Gastroenterologia  
Direttore Unità Operativa Complessa Medicina Generale II Universitaria  
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana  
[bonino@med-club.com](mailto:bonino@med-club.com)

### **Prof. Massimo Colombo**

Professore Ordinario di Gastroenterologia  
Direttore Dipartimento di Medicina e Specialità Mediche  
Direttore UO Gastroenterologia 1  
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico  
Università degli Studi di Milano  
[massimo.colombo@unimi.it](mailto:massimo.colombo@unimi.it)

### **Prof. Antonio Craxì**

Professore Ordinario di Gastroenterologia  
Direttore UO Gastroenterologia & Epatologia,  
Università di Palermo  
[antonio.craxi@unipa.it](mailto:antonio.craxi@unipa.it)

### **Prof. Mario Rizzetto**

Prof. Ordinario di Gastroenterologia  
Università di Torino  
Azienda Ospedaliero Universitaria San Giovanni Battista di Torino  
[mrizzetto@molinette.piemonte.it](mailto:mrizzetto@molinette.piemonte.it)

### **Dr. Stefano Vella**

Direttore Dipartimento del Farmaco  
Istituto Superiore di Sanità - Roma  
[stefano.vella@iss.it](mailto:stefano.vella@iss.it)

## **Revisori AGREE**

### **Dott. Agostino Colli**

Direttore Dipartimento Area Medica  
AO Provincia di Lecco  
Ospedale "A. Manzoni"  
[a.colli@ospedale.lecco.it](mailto:a.colli@ospedale.lecco.it)

### **Dott.ssa Serena Della Valle**

Scuola di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva I  
Università degli Studi di Milano

## Allegato 2

### Dichiarazione conflitto d'interessi

<b>Autore/Revisore</b>	<b>Aziende Farmaceutiche/ diagnostiche</b>	<b>Relazione</b>
Raffaele Bruno	Janssen	Partecipazione ad advisory board, incarico di docenza ad evento educativo sponsorizzato
Paolo Caraceni	NA	NA
Barbara Coco	NA	NA
Mirella Fraquelli	NA	NA
Giovanni Squadrito	NA	NA
Pierluigi Toniutto	MSD	Partecipazione ad advisory board, incarico di docenza ad evento educativo sponsorizzato
Alfredo Alberti	Roche, Merck, Gilead Roche, Novartis, Gilead, Merck, BMS	Research grant Advisor and sponsored speaker
Ferruccio Bonino	NA	NA
Massimo Colombo	Merck, Roche, BMS, Gilead Science Merck, Roche, Novartis, Bayer, BMS, Gilead Science, Tibotec, Vertex Tibotec, Roche, Novartis, Bayer, BMS, Gilead Science, Vertex	Grant and research support:  Advisory committees:  Speaking and teaching:
Antonio Craxi	Merck Sharp & Dohme Janssen Cilag Vertex Anadys Genentech Bristol Myers Squibb Gilead Achillion Boehringer-Ingelheim Enzo Biochem Tibotec Roche Abbott Inhibitex Pharmasset Novartis ScyClone	Partecipazione ad advisory board, consulenze, incarichi di docenza ad eventi educazionali sponsorizzati, recepimento di grants per attività di ricerca
Mario Rizzetto	MSD – Janssen – Roche	Partecipazione Advisory Board
Stefano Vella	Merck & Co.  Gilead Sciences  J&J	Partecipazione a meeting di International Scientific Advisory Board  Partecipazione a evento educativo sponsorizzato



**Punteggio AGREE**

DIMENSIONE 1	OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE	PUNTI 17	78%
DIMENSIONE 2	COINVOLGIMENTO DEI SOGGETTI PORTATORI DI INTERESSE	PUNTI 13	72%
DIMENSIONE 3	RIGORE METODOLOGICO	PUNTI 36	58%
DIMENSIONE 4	CHIAREZZA ESPOSITIVA	PUNTI 21	100%
DIMENSIONE 5	APPLICABILITA'	PUNTI 16	50%
DIMENSIONE 6	INDIPENDENZA EDITORIALE	PUNTI 11	75%
SCORE GLOBALE		PUNTI 5	67%
RACCOMANDEREI L'UTILIZZO DI QUESTA LINEA GUIDA		risposta	SI