

Utilizzo della triplice terapia: commenti e osservazioni della Associazione di pazienti EpaC onlus

Con questo nostro documento intendiamo portare alla attenzione della Associazione Italiana Studio Fegato una serie di possibili problematiche che a nostro giudizio sono ancora aperte sulla gestione delle triplici terapie. I punti oggetto del documento sono frutto di discussioni interne all'associazione e colloqui informali con alcuni stakeholders. Lo scopo è quello di migliorare – dove possibile – i percorsi curativi, attività di presa in carico, assistenza, e prevenzione di possibili migrazioni di pazienti.

Requisiti dei centri per la gestione dei pazienti sottoposti a triplice terapia

Dal position paper AISF

HCV RNA

- 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;

Commenti

Tale affermazione pare troppo vaga rispetto alle stopping rules stringenti che regolano il trattamento antivirale in triplice.

Rischi:

- ogni centro può interpretare a modo suo il “tempo utile” ;
- risulta impossibile individuare i centri specializzati con un criterio fisso, univoco;
- Il legame tra la rapida quantificazione dell'RNA e le stopping rules ci pare importante oltre alla prevenzione della formazione di ceppi resistenti nel paziente, anche sotto il profilo del risparmio. Se, ad esempio, un paziente in trattamento con Telaprevir, alla scadenza della quarta settimana ha 1000 (o 100?) IU/ml, deve interrompere TLP. Ma se l'RNA non arriva entro qualche ora, il paziente deve aprire una nuova confezione di farmaco che ci risultano essere forniture multiconfezione, presumibilmente già consegnate al paziente. Risultato: il paziente apre una confezione non più utilizzabile, (spreco) e deve restituire le altre confezioni, (rischio dispersione / altro spreco).

Suggerimenti / proposte:

- Occorrerebbe specificare la tempistica per avere la quantificazione dell'RNA: 24 ore? 48?
- Sarebbe opportuno indicare la soglia minima accettabile della quantificazione: < 25 UI/ml?
- Proporre alle aziende di fornire piccole forniture “ponte” da dare al paziente in attesa delle quantificazioni dell'RNA (es. mini-confezioni di 7 giorni). L'Associazione si è già attivata su questo punto.

IL 28B

2) Effettuare lo studio del polimorfismo del gene dell'IL28B;

Questo test particolare viene fatto eseguire in laboratori esterni da molti centri di gastroenterologia. Viene eseguito una sola volta nella vita, e può essere fatto comodamente anche diverse settimane prima del trattamento e quindi quasi tutti i centri possono alla fine avere questa possibilità. Non ci pare un criterio essenziale, una “*conditio sine qua non*” per escludere/includere un centro.

Suggerimenti / proposte:

- Rendere questo requisito meno stringente o riconsiderare se davvero essenziale.

Requisito mancante: Counselling urgente a distanza

Disponibilità della struttura a fornire un counselling a distanza al paziente in qualsiasi momento durante la fase del trattamento in triplice terapia

E' noto che il trattamento in triplice terapia può dare luogo a numerosi effetti collaterali, dal più lieve al più complesso da gestire (come può accadere con pz. in cirrosi). Ci pare indispensabile che un centro che si candida alla gestione di queste terapie debba fornire la possibilità al paziente di contattare con urgenza un medico competente durante tutto l'arco del trattamento. Significa 7 giorni su 7, 24 ore al giorno. Per garantire assistenza, continuità, aderenza.

Suggerimenti / proposte:

- Includere come requisiti per il centro che deve gestire le triplici le risorse adeguate per fornire al paziente counselling a distanza in situazioni di emergenze durante l'arco del trattamento con triplice (es. contatti telefonici, via mail, ecc.)

Prevenire le migrazioni: considerazioni aggiuntive

Considerati i requisiti richiesti, invitiamo l' AISF a riflettere sul considerevole **GAP che può prodursi tra la domanda e l'offerta dei nuovi farmaci**. In altre parole, esiste la concreta e quasi certa possibilità che in diverse regioni i centri deputati alla gestione delle triplici terapie siano al massimo 4- 5 e in alcune regioni 2 o 3 al massimo.

Rischi:

Pazienti che devono percorrere lunghe distanze per avere la triplice. Può incentivare anche migrazioni interregionali (molto dipenderà dalle indicazioni AIFA sui canali distributivi). Disincentivante e disagiata soprattutto per i pazienti debilitati: massacrante fisicamente, e per la frequenza dei controlli clinici, approvvigionamento farmaci, ma anche ore di lavoro perse, ecc.

Suggerimenti / proposte:

chiediamo ad AISF di interrogare con urgenza i propri associati e mappare i centri che si vogliono candidare alla gestione delle triplici con verifica preliminare dei requisiti. Contestualmente mappare a livello regionale e cercare soluzioni per consentire ai pazienti di percorrere distanze ragionevoli (max 50-60 km). Riteniamo sia indispensabile che AISF gestisca in prima persona la

creazione di network regionali ed interregionali, poiché diversamente tutto sarà lasciato ad altri soggetti con conseguenti e immaginabili storture, compresi protagonismi, individualismi, favoritismi, senza avere il corretto bilanciamento qualità prestazioni/percorsi di accesso al farmaco tailored sulle esigenze dei pazienti.

Costi aggiuntivi per farmaci / esami clinici

L'effettuazione dell'esame genetico IL 28B e del FIBROSCAN non sono ricompresi nelle esenzioni 016 (epatite cronica attiva) e 008 (cirrosi) rilasciate ai pazienti, né ci risulta omogeneità tra le diverse regioni nella copertura totale o parziale di questi costi. Inoltre andrebbe considerato che si ventila l'ipotesi di chiudere le visite in Day hospital, dove sono effettuati la maggior parte di questi esami in regime di esenzione. Infine ci siamo chiesti se non vi siano limitazioni importanti nella prescrizione di granulokine ed eritropoietina / trasfusioni (al bisogno) per mantenere la migliore aderenza della triplice, soprattutto nei pazienti cirrotici / anemici, immunocompromessi.

La nostra Associazione si sta organizzando per chiedere al Ministero della Salute l'aggiornamento delle esenzioni per i pazienti e note per legge 648, ma ci chiediamo se i centri specializzati selezionati a gestire le triplici terapie non debbano affrontare l'argomento con la propria ASL / regione di riferimento per la copertura interna dei costi degli esami sopracitati. In tale caso l'associazione è disponibile a sostenere i centri specializzati in difficoltà facendo pressione presso gli organi preposti.

Suggerimenti / proposte:

Chiediamo se AISF non ritiene opportuno indagare per capire se i costi derivanti dagli esami/farmaci sopracitati può essere un problema che rallenta la gestione delle terapie.

Orientamenti tecnico scientifici

Dal position paper AISF

Accesso al farmaco innovativo in caso di failure della duplice

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).

La nostra Associazione è favorevole nel proseguire con la duplice (e quindi a non somministrare il terzo farmaco) in tutti quei pazienti con fattori predittivi di risposta positiva (IL28CC, <F3, eRVR, ecc).

Tuttavia il paziente che accetta questo schema terapeutico va rassicurato circa l'utilizzo del terzo farmaco in caso di failure della sola duplice (breakthrough, relapse, eventi avversi, ecc.). **Anche se**

saranno pochi casi, al paziente che accetta di non avvalersi del farmaco innovativo, va garantito il re-treatment in triplice (o con futuri regimi di interferon free) in caso di failure terapeutico.

Suggerimenti / proposte

Ci aspettiamo che il principio etico sopraesposto diventi parte integrante della linea guida, per garantire il diritto all'accesso del farmaco innovativo a fronte di una residua incertezza del buon esito finale della duplice. Tale orientamento da parte di AISF diventa fondamentale per l'Associazione che dovrà fornire opinioni proprio su questo aspetto specifico ai pazienti che si rivolgeranno a noi chiedendo consiglio. Sappiamo che ciò avverrà e **noi consiglieremo di aprire una trattativa con il medico su questa garanzia.** Se questo viene già previsto nelle linee guida è più semplice per tutti.

Lead in phase e Telaprevir

- 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).

Pare, da scheda tecnica, che in pz. naïve non sia proibito effettuare la fase di Lead in e somministrare successivamente il Telaprevir. Tuttavia gli studi di registrazione di questo farmaco sono stati effettuati con lo schema terapeutico senza lead in e qualcuno potrebbe osservare che, in tal caso, le 4 settimane di interferone e ribavirina sarebbero da considerarsi "off label". Chiediamo ad AISF se ciò può essere considerato un problema e, inoltre, se da un punto di vista formale, sarebbe necessario rivedere la scheda tecnica, le stopping rules...ecc.

Suggerimenti / proposte

Specificare meglio nelle linee guida questi aspetti

Non responder alla duplice con fibrosi severa

- 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 F0-F2, il rapporto beneficio-rischio deve essere valutato caso per caso (B2).

Alla prossima EASL saranno presentati i dati dello studio PROVIDE[1] con Boceprevir che sostanzialmente sono simili a quelli TLP (40% SVR null responder con fibrosi severa/cirrosi) ma non disponibile stratificazione F3-F4. Quantomeno si tratta di non responder "real time" provenienti dal braccio di controllo.

In generale ci sembrano, le attuali, raccomandazioni poco incisive per pazienti che andranno incontro a guai molto seri se non curati e sui quali bisognerebbe fare ogni sforzo, al pari del malato oncologico.

Suggerimenti / proposte

In sostanza ci aspettiamo che la classe medica offra una possibilità terapeutica in qualsiasi caso, anche con possibilità di SVR limitate, in tutti quei pazienti null responder, con fibrosi avanzate che non hanno alternative terapeutiche e non possono aspettare i regimi “interferon free” dei quali non sappiamo neppure se potranno essere usati in fase di CHILD B o scompenso.

Ci aspettiamo anche che ci siano note precise sulla valutazione di non responder / null responder con terapie pregresse che, notoriamente, possono essere state effettuate non in maniera standard e prive di documentazione idonea. Dal nostro punto di vista, la classificazione ottimale di risposta la si ottiene dopo le 4 settimane di lead in.

Stopping rule Telaprevir

Non ci è chiaro per quale motivo la SR del position paper è diversa da quella della scheda tecnica e perché da 1.000 passano a 100 IU/ml

Tabella 1: Linee guida per l'interruzione del trattamento con INCIVO, Peginterferone alfa e Ribavirina.		
Medicinali	HCV RNA > 1.000 UI/ml alla settimana 4 di trattamento^a	HCV RNA > 1.000 UI/ml alla settimana 12 di trattamento^a
INCIVO	Interruzione definitiva	Trattamento con INCIVO completato

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

Utilizzo PI nelle Special population (Coinfetti, ecc.)

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.

La scheda tecnica del Telparevir si limita a dire che ci sono dati limitati sull'utilizzo nei co-infetti HIV-HCV ma non ne vieta l'utilizzo. Al recente CROI** sono tra l'altro stati presentati dati interim incoraggianti sull'utilizzo di BOC e TEL nei coinfetti.

In generale ci pare troppo restrittivo il divieto tassativo di utilizzare i nuovi PI nelle special population che sono anche **quelle più in urgent need**.

Suggerimenti / proposte

Ci aspettiamo che AISF sia più intraprendente e **tenda la mano a questi pazienti particolari** e quantomeno suggerisca e incoraggi, oltre agli studi clinici, **l'utilizzo dell'uso compassionevole in tutti quei casi in cui è necessario tentare di intervenire con urgenza per salvare la vita del paziente**

Ivan Gardini

Aprile 2012

PRESENTAZIONE EASL 2012

Sustained Virologic Response (SVR) in Prior PegInterferon/ribavirin (PR) Treatment Failures After Retreatment with Boceprevir (BOC) + PR: The PROVIDE Study Interim Results	
Speaker:	<u>J. Bronowicki</u>
Author:	J.P. Bronowicki ^{1*} , M. Davis ² , S. Flamm ³ , S. Gordon ⁴ , E. Lawitz ⁵ , E. Yoshida ⁶ , J. Galati ⁷ , V. Luketic ⁸ , J. McCone ⁹ , I. Jacobson ¹⁰ , P. Marcellin ^{11,12} , A. Muir ¹³ , F. Poordad ¹⁴ , L.D. Pedicone ¹⁵ , W. Deng ¹⁵ , M. Treitel ¹⁵ , J. Wahl ¹⁵ , J. Vierling ¹⁶
Affiliation:	¹ University Henri Poincare of Nancy, Vandoeuvre-lès-Nancy, France, ² South Florida Center of Gastroenterology, Wellington, FL, ³ Northwestern Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, ⁴ Henry Ford Hospital, Detroit, MI, ⁵ Alamo Medical Research, San Antonio, TX, USA, ⁶ University of British Columbia and Vancouver General Hospital, Vancouver, BC, Canada, ⁷ Liver Specialists of Texas, Houston, TX, ⁸ Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond, ⁹ Mt. Vernon Endoscopy Center, Alexandria, VA, ¹⁰ Weill Cornell Medical College, New York, NY, USA, ¹¹ Université Denis Diderot-Paris, Paris, ¹² Hopital Beaujon, Clichy, France, ¹³ Duke University School of Medicine, Durham, NC, ¹⁴ Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, ¹⁵ Merck Sharp & Dohme, Corp., Whitehouse Station, NJ, ¹⁶ Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA. *jp.bronowicki@chu-nancy.fr

Background: Patients in the PR control arms of BOC Phase 2/3 studies who did not achieve SVR could enroll in PROVIDE and receive BOC+PR. This interim analysis examines the preliminary efficacy and safety of BOC+PR in patients who failed prior treatment with PR.

Methods: BOC (800 mg TID with food) was given with P 1.5 mcg/kg/week and weight-based R (600-1400 mg/day) BID for up to 44 weeks. If >2 weeks had elapsed since end of treatment in the previous study, PR was given for 4 weeks before adding BOC. Protocol specified analyses include patients who received at least one dose of BOC. Denominators for on-treatment response include patients who reached the specific time point or discontinued. The denominators for SVR include all patients who reached end of follow-up, discontinued, or were treatment failures.

Results: Characteristics of 168 enrolled patients were: 67% male, 84% Caucasian, mean age 52 years, mean BMI 27.9 kg/m², 77% high viral load (>800,000 IU/mL; mean log₁₀ 6.26); 10% cirrhotic; 61% subtype 1a. Table shows the proportion of BOC treated patients with undetectable HCV RNA at tested time points. SVR was achieved in 40% of prior null responders (< 2 log₁₀ decline in HCV RNA at TW12 in prior study) and 68% of prior partial responders/relapsers; 78% (38/49) of prior null responders and 24% (26/107) of prior partial responders/relapsers had < 1 log₁₀ decline in HCV RNA after the PR lead in. Overall, SVR was 47% in patients with < 1 log₁₀ decline with lower SVR rates in prior null responders (36%) vs. prior partial responders/relapsers (65%). 68% of patients with ≥1 log decline achieved SVR (55% prior null responders; 70% prior partial responders/relapsers). Seven percent of patients discontinued due to AEs, while 48% experienced anemia, 34% dysgeusia and 22% neutropenia.

Weeks of BOC	Patients With Undetectable* HCV RNA % (n/N)		Total**
	Prior TW12 Null Responders	Prior Partial Responders/Relapsers	
6	22 (11/49)	61 (70/114)	50 (81/163)
12	50 (24/48)	81 (89/110)	72 (113/158)
24	47 (22/47)	78 (82/105)	68 (104/152)
EOT	47 (22/47)	85 (85/100)	73 (107/147)
End of Follow-up [^]	40 (19/47)	68 (62/91)	59 (81/138)

*LLD = 9.3 IU/mL; Roche TaqMan

**17 remain on treatment (including 1 subject still between TW 3 and TW 6) and 9 in early follow-up;

[^]EOF, timepoint for SVR24. SVR was 38% (19/50) in prior null responders, 67% (62/92) in prior partial responders/relapsers, and 57% (81/142) overall when including 4 patients who discontinued PR prior to the addition of BOC.

[]

Conclusions: BOC+PR achieved high SVR rates regardless of prior response to PR. The degree of interferon responsiveness after PR lead in correlates with prior response and can help predict SVR for prior null responders. The safety profile is comparable to that previously reported for BOC+PR.

**** 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)**

Boceprevir Plus Peginterferon/Ribavirin for the Treatment of HCV/HIV Co-Infected Patients
Sulkowsy et al

Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin in HCV/HIV Co-infected Patients: SVR12 Interim Analysis
Dietrich et al