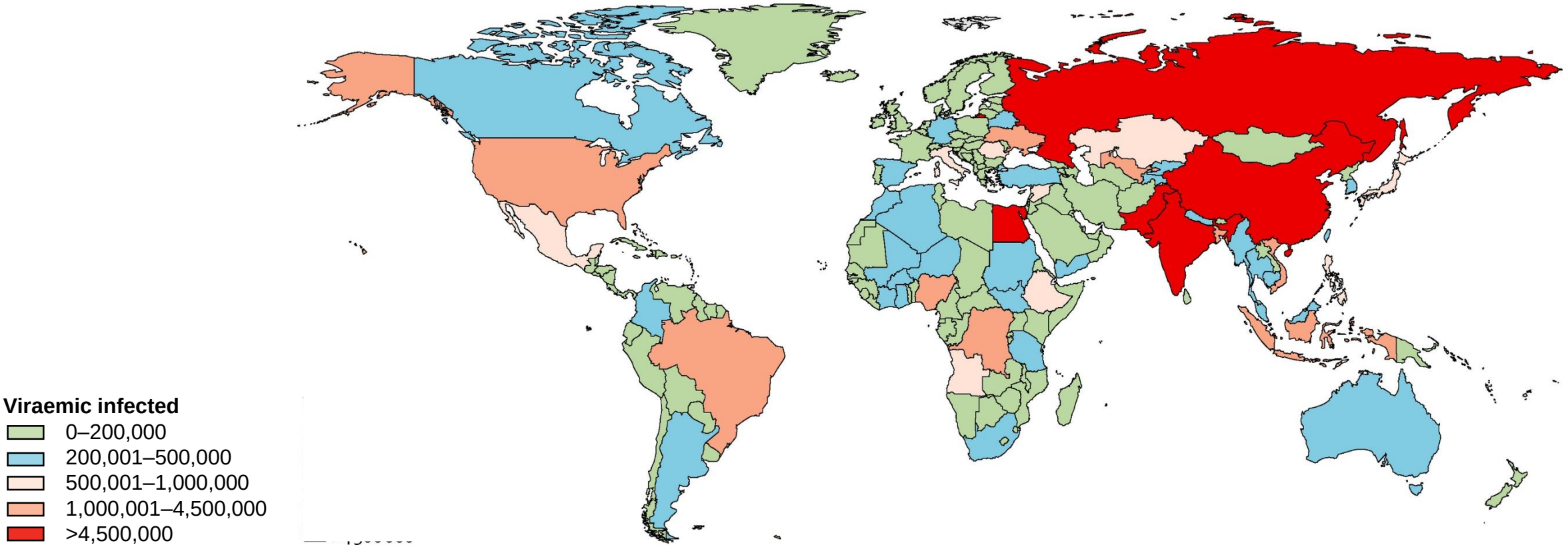
# Il percorso di cura dell'epatite C: la Rete Epatologica Bresciana e lo stato dell'arte della terapia anti HCV

**Dr.ssa Angiola Spinetti**

**U.O. Malattie Infettive ASST Spedali Civili di Brescia**

# It is estimated that 71.1 million people worldwide are chronically infected with HCV

Estimated **global prevalence of HCV in 2015: 1.0%** (95% uncertainty interval 0.8–1.1)[1]




- **Every year, an estimated 700,000 people with chronic HCV infection die untreated**

Blach S, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2:161–76;
WHO. Global report on access to hepatitis C treatment. Focus on overcoming barriers.
Available at: http://www.who.int/hepatitis/publications/hep-c-access-report/en/ (accessed January 2018)

- paesi con elevata prevalenza (>4-5%): Africa, Sud-Est asiatico, Europa dell'Est

- prevalenze particolarmente importanti in alcuni paesi come India, Pakistan ed Egitto (20-25%)

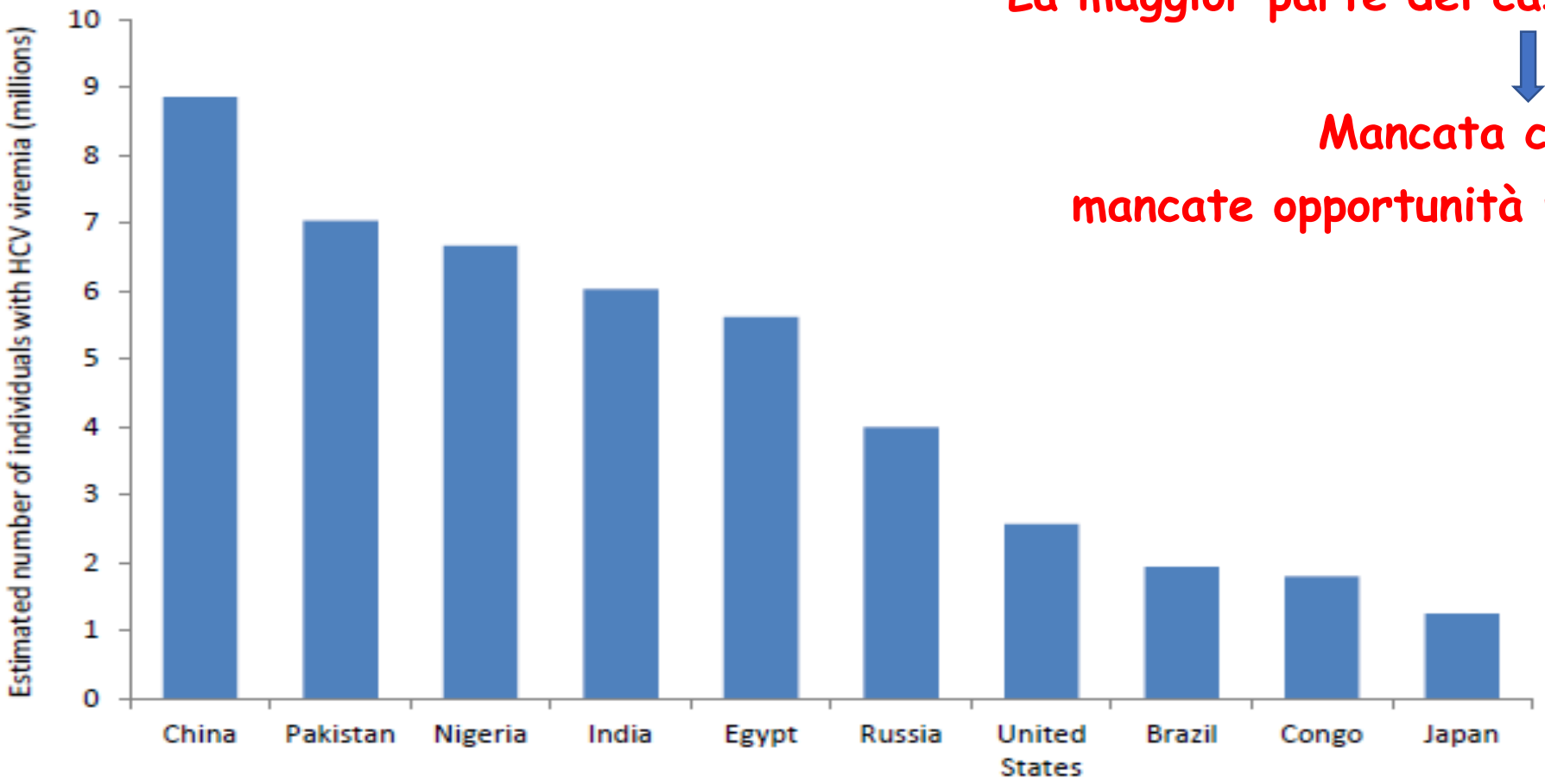
- Epatite cronica, cirrosi ed epatocarcinoma sono importanti cause di morte e ricovero ospedaliero in quanto causa principale, anche se non esclusiva, di cirrosi ed epatocarcinoma

**La maggior parte dei casi non sono diagnosticati**

↓

**Mancata conoscenza**

**mancate opportunità preventive e curative**




*Thrift et al,Nat Rev Gastroenterol Hepatol*

## Current epidemiology of HCV spreading in Italy

Andriulli A, J Hepatol 2017

Nella popolazione generale:
prevalenza anti-HCV: 2.2 -2.3%
prevalenza viremia: 1.1%

Nuove generazioni non sono infette
Picco di prevalenza: ≥70 anni
Gran parte degli infetti sono a conoscenza

## La prevalenza aumenta con gradiente Nord-Sud.....

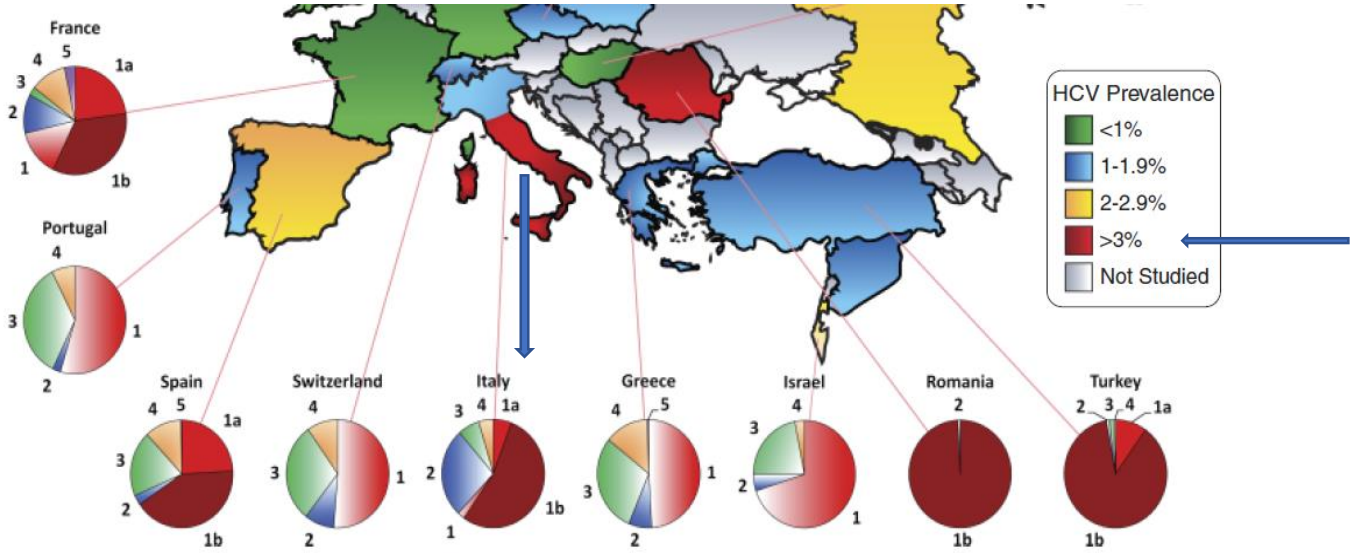



**Fig. 1.** Hepatitis C virus prevalence and genotype distribution in Europe, Canada and Israel.

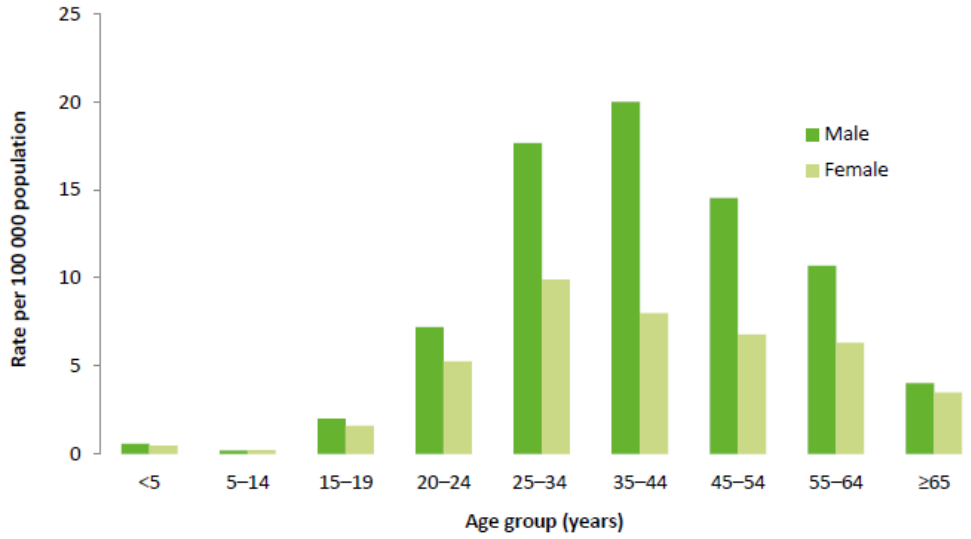
## Hepatitis C data: distribution by disease status, EU/EEA, 2016

- In 2016, 33 860 hepatitis C cases* were notified representing a rate of 7.4 cases per 100 000:
  - 813 (2.4%) acute
  - 7 386 (22%) chronic
  - 25 396 (75%) unknown**

** 265 cases (1%) could not be classified by disease status due to incompatible format of the data provided*
*** As acute hepatitis C is difficult to diagnose clinically or serologically, most 'unknown' cases are likely to be chronic infections.*



**Figure 3. Rate of newly diagnosed hepatitis C cases per 100 000 population by age and gender, EU/EEA, 2016**




*Source: Country reports from Austria, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, the Netherlands, Norway, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, and the United Kingdom.*

## Hepatitis C: distribution by age, transmission and importation status, 2016

- 52% of cases were aged between 25 and 44 - 7% were aged under 25
- The overall male-to-female rate ratio was 1.9 to 1
- Transmission mode (26% complete):
  - Most common acute: injecting drug use (37%); nosocomial (18%); men who have sex with men (13%)
  - Most common chronic: injecting drug use (50%); nosocomial (19%); blood and blood products (12%)
- 18% of cases with complete information were classified as 'imported'

Programme for HIV, sexually transmitted infections and viral hepatitis

**Surveillance of hepatitis B and C in the EU/EEA – 2016 data**

June 2018
European Centre for Disease Prevention and Control

# Epidemiologia

| | Resource-rich settings | Resource-poor settings |
|---|---|---|
| Old infections | Iatrogenic (Blood transfusions, unsafe medical procedures) | Iatrogenic (Unsafe injections during mass parenteral therapies) |
| New infections | ➡ IVDU ➡ Immigration from resource-poor settings | Iatrogenic (IVDU) |

**Sottogruppi a maggiore prevalenza**

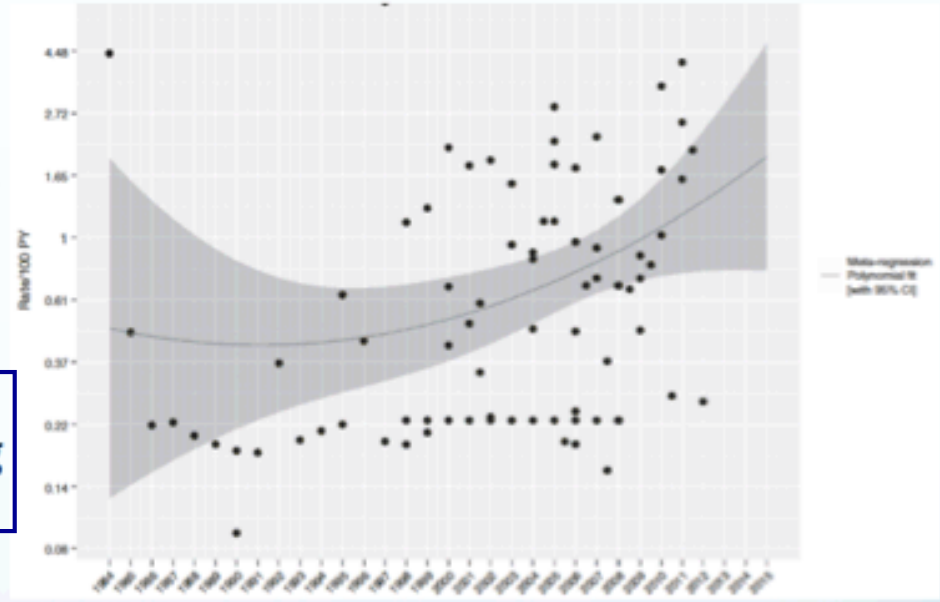
- **tossicodipendenti**
- **popolazione carceraria**
- **migranti**
- **omosessuali**

*Negro F, DLD 2014*

# Fattori di Rischio

## Epidemic of sexually transmitted HCV among HIV positive MSM

- Increasing reports of acute HCV infection among MSM under follow up for HIV infection
- Sexually transmitted but associated with high-risk sexual practices and drug use



- Recent meta-anlysis estimate of prevalence of active HCV among HIV-positive MSM of 4.9-5.9%


1. Holly Hagan et al. Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection in HIV-positive men who have sex with men. *AIDS 2015, 29:2335-2345*

2.Ashly E Jordan et al. Prevalence of hepatitis C virus infection among HIV+ men who have sex with men: a systematic review and meta analysis. In J STD AIDS. **published on January 28, 2016 as doi:10.1177/0956462416630910**

# Screening per HCV

**La disponibilità di cure altamente efficaci e gravate da minimi effetti collaterali, e l'evidenza che il trattamento antivirale abbia importanti vantaggi in termini di riduzione del rischio di evoluzione della malattia epatica e minore incidenza delle complicanze ad essa correlate, impone di ricercare l'infezione HCV nei seguenti gruppi di persone:**

- soggetti sottoposti a trasfusioni di sangue o plasmaderivati
- soggetti con storia pregressa o attiva di uso di sostanze stupefacenti per via ev
- soggetti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore;
- soggetti che abbiano effettuato iniezioni con siringhe di vetro non monouso;
- soggetti sottoposti a tatuaggi e/o piercing;
- soggetti con insufficienza renale cronica in terapia dialitica;
- soggetti con infezione da HIV
- detenuti in carcere o in strutture socio-sanitarie
- conviventi o soggetti che possano aver avuto contatti a rischio con persone infette
- soggetti con comportamenti sessuali a rischio ed in particolare omosessuali maschi (MSM)
- soggetti che abbiano condiviso rasoi, spazzolini da denti, forbicine con soggetti HCV infetti
- soggetti nati da madri HCV positive
- soggetti con alterazione delle transaminasi

# Chi Trattare: Considerazioni Generali

- Si ritiene che non esistano controindicazioni al trattamento antivirale e che tutti i pazienti con epatite cronica abbiano dei vantaggi clinici dall'ottenimento della SVR

- Pertanto tutti i pazienti con infezione HCV andrebbero valutati per il trattamento antivirale

- Non esiste un limite di età per l'accesso al trattamento antivirale

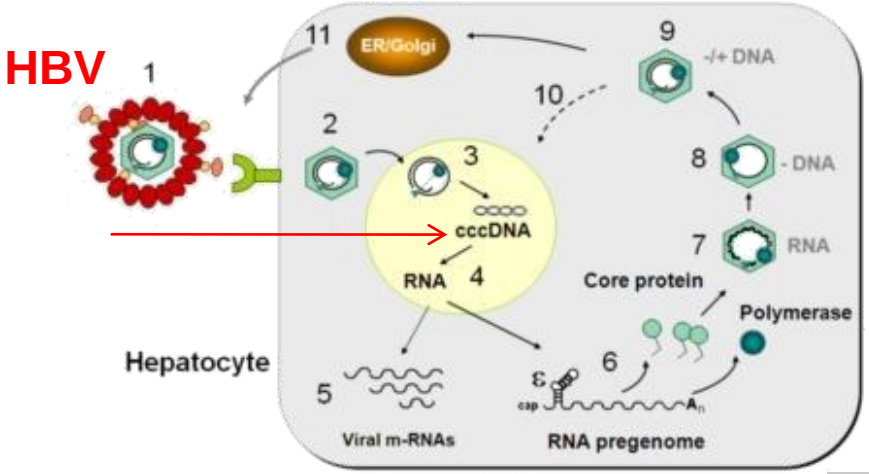
- In pazienti con limitata aspettativa di vita per patologie extra-epatiche in cui l'ottenimento della SVR non modifichi la sopravvivenza, il trattamento antivirale non appare indicato



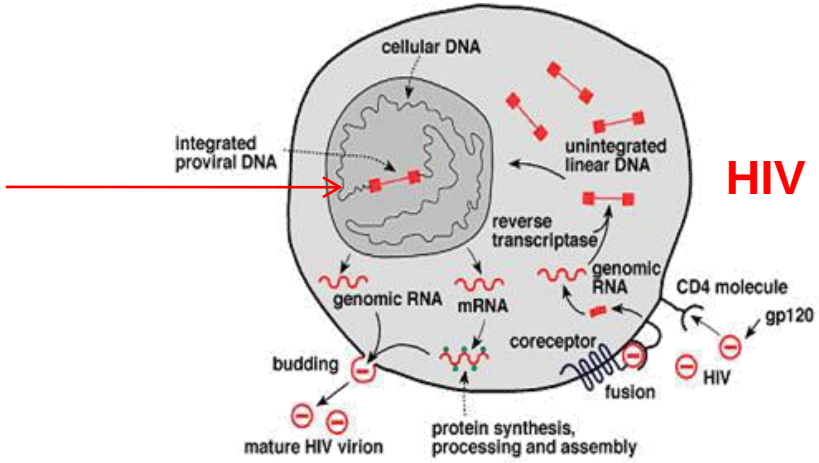
http://www.webaisf.org/pubblicazioni/documento-aisf-hcv-2018.aspx

# HCV E' "CURABILE"
# Sustained Virological Response=ERADICAZIONE

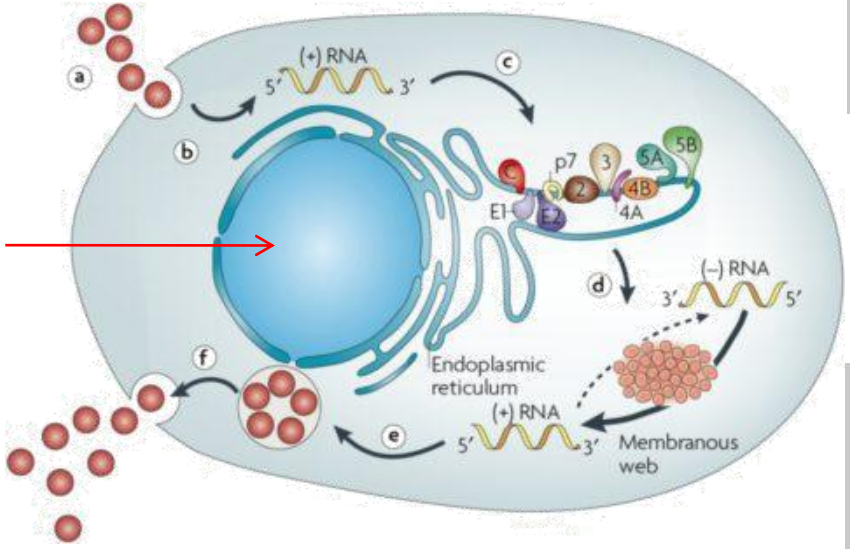
**HBV**




**HIV**




**HCV**




Il ciclo replicativo di HCV avviene solo nel citoplasma ed il genoma virale non viene archiviato nel nucleo delle cellule infettate.

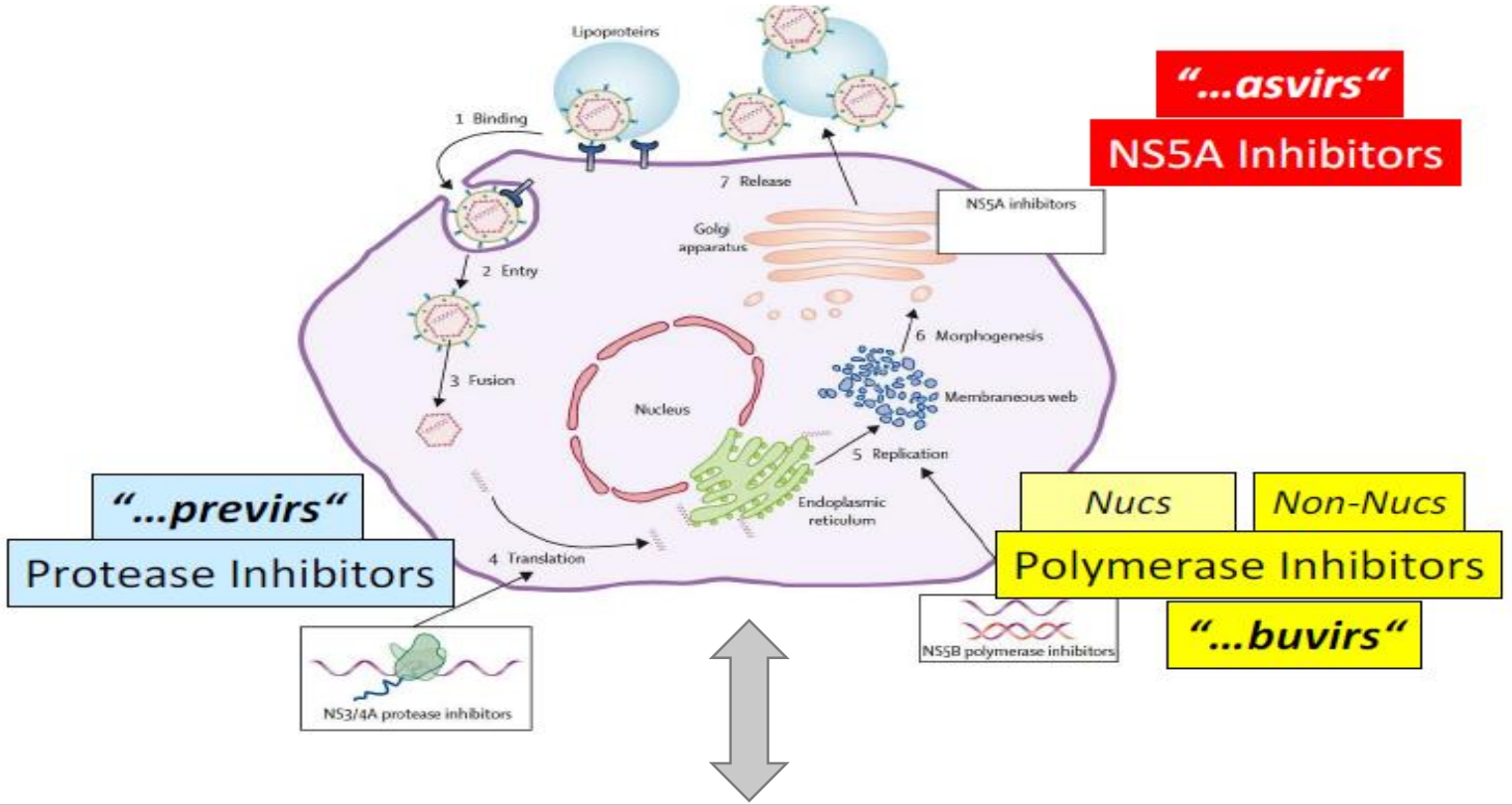
Non esistono reservoirs latenti di HCV nelle cellule, come invece per HBV o HIV.

Non è necessaria la morte delle cellule infette per ottenere la clearance dell'infezione.
HCV puo' essere eliminato definitivamente dalle cellule.

# DAA - Direct Acting Antiviral

## *ANTIVIRALI AD AZIONE DIRETTA CONTRO HCV*

Agenti che interferiscono con il ciclo replicativo del virus attraverso un interazione diretta con una proteina del genoma virale, inattivandola e quindi bloccando la produzione di nuovi virioni




**Azione di blocco sulle  proteine non strutturali**

*Manns, Von Hahn, Nat Rev Drug Discov 2013*

# Vantaggi delle terapie IFN-free

- La combinazione dei DAAs nei vari schemi di terapia IFN-free permette di raggiungere una risposta virologica sostenuta (SVR) >90% con una buona tollerabilità, un basso numero di compresse quotidiane e una durata di trattamento compresa fra le 8 e 24 settimane
- Gli schemi IFN-free attualmente disponibili hanno efficacia su tutti i genotipi e su tutte le popolazioni di pazienti

- **I regimi oggi disponibili permettono un trattamento a qualsiasi valore di clearance della creatinina senza aggiustamento del dosaggio.**
- **Unico farmaco che non può essere somministrato con clearance < a 30 ml/min è il Sofosbuvir e di conseguenza tutti i regimi che lo contengono**

- **I regimi contenenti inibitori delle proteasi (NS3) sono controindicati nei pazienti con compromissione epatica moderata/severa (Child P B o C) per la loro maggiore tossicità**

# Schemi terapeutici secondo le linee guida italiane AISF 2018

## Farmaci antivirali per HCV

| Genotipo | Regimi Pangenotipici | | | Regimi Genotipo dipendenti |
|---|---|---|---|---|
| | SOF/VEL | GLE/PIB | SOF/VEL/VOX* | GZR/EBR |
| Genotipo 1 | Sì | Sì | Sì | Sì |
| Genotipo 2 | Sì | Sì | Sì | No |
| Genotipo 3 | Sì | Sì | Sì | No |
| Genotipo 4 | Sì | Sì | Sì | Sì |
| Genotipo 5 | Sì | Sì | Sì | No |
| Genotipo 6 | Sì | Sì | Sì | No |

*Solo nel ritrattamento di pazienti con fallimento a DAA



http://www.webaisf.org/pubblicazioni/documento-aisf-hcv-2018.aspx

# Opzioni terapeutiche in HCV

| Combo | NS5A | NS3/ NS4 | NUC | Activity on genotypes SVR 12 | Need for RBV | Treatment duration |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Grazoprevir/ elbasvir | | | | 1, 4 >95% | Only in HCV G1a with RAVs | 12 – 16 weeks |
| Sofosbuvir/ Velpatasvir | | | | All >95% | Maybe for difficult to treat HCV G3 | 12 weeks |
| Glecaprevir/ Pibrentasvir | | | | All 99% | No | 8-12 w |
| Sofosbuvir /Velpatasvir/ Voxilaprevir | | | | All 98% | No | 12 weeks **(TE)** |

# Post-treatment follow-up

| Recommendations | Grade of evidence | Grade of recommendation |
|---|---|---|
| **In patients who achieve SVR** | | |
| • Discharge patients with no/moderate fibrosis (F0–F2) and no ongoing risk behaviour or other comorbidities | A | 1 |
| • **Monitor for HCC** (by US every 6 months) in patients with advanced fibrosis (F3) or cirrhosis (F4) | A | 1 |
| – In patients with cirrhosis, perform surveillance for oesophageal varices by endoscopy if varices were present at pre-treatment endoscopy (A1)* | | |
| • Explain risk of reinfection to positively modify risk behaviour | B | 1 |
| • **Bi-annual/annual monitoring in PWID, MSM with ongoing risk behaviour** | A | 1 |
| • Make retreatment available if reinfection is identified during post-SVR follow-up | A | 1 |
| **Untreated patients or patients with treatment failure** | | |
| • Follow untreated patients and those who failed prior treatment at regular intervals | A | 1 |
| • Carry out non-invasive methods for staging fibrosis at intervals of 1 to 2 years | A | 1 |
| • Continue HCC surveillance every 6 months indefinitely in patients with advanced fibrosis and cirrhosis | A | 1 |

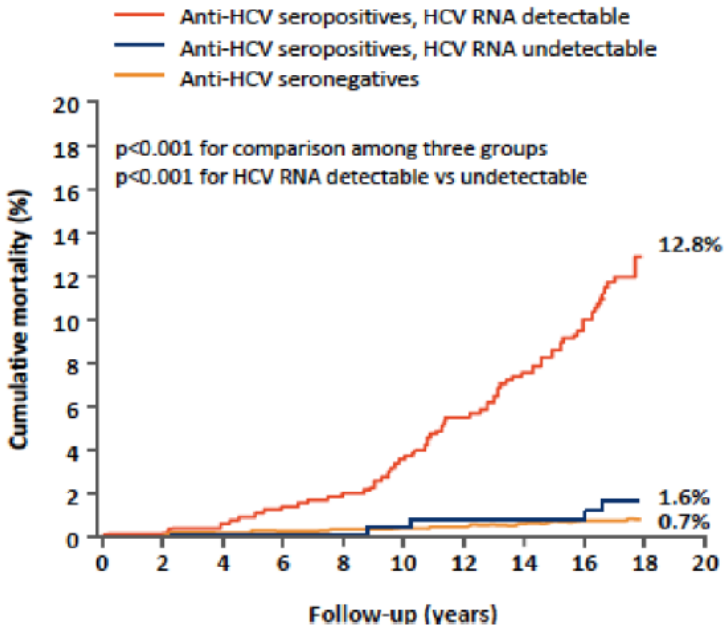
*Index variceal bleed seldom seen in low-risk patients after SVR (unless additional causes for ongoing liver damage are present and persist)

EASL CPG HCV. J Hepatol 2018;69:461–511.

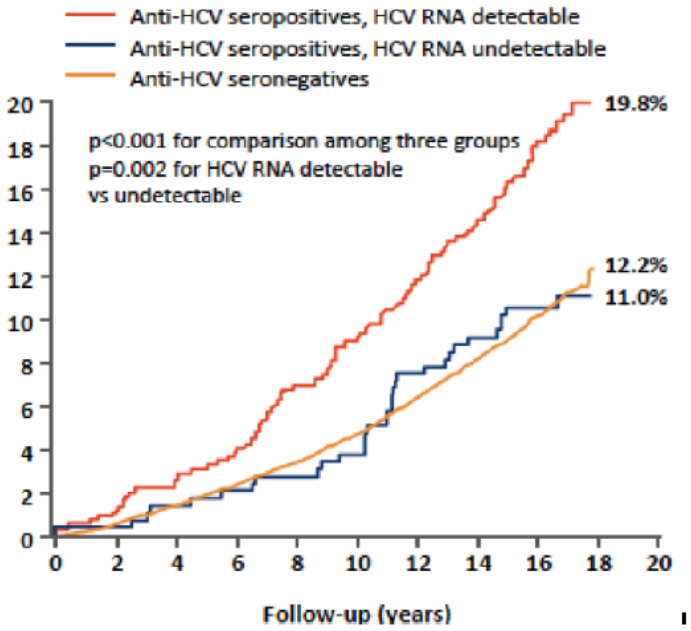
# L'HCV aumenta il rischio di mortalità da malattie sia epatiche sia extraepatiche

Importante studio di corte prospettico condotto a Taiwan: 18.541 anti-HCV sieronegativi e 1.095 adulti anti-HCV sieropositivi sono stati seguiti per un media di 16,2 anni

**Mortalità da malattie epatiche**




**Mortalità da malattie extraepatiche**

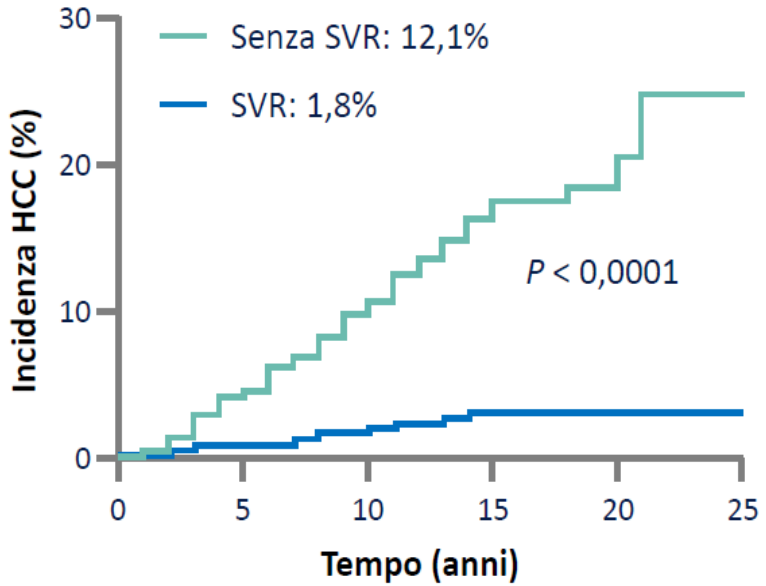



## La risposta virologica sostenuta migliora l'outcome clinico

- Regressione della cirrosi
- Prevenzione dello scompenso epatico e dell'HCC
- Riduzione della mortalità da complicanze epatiche ed extraepatiche

# La risposta SVR è associata a una incidenza minore di HCC, a prescindere dallo stadio della malattia epatica*

Studio monocentrico, retrospettivo di coorte: 1.647 pazienti trattati per HCV cronica sono stati seguiti per un mediana di 10 anni




| Stadio fibrosi (METAVIR) | Incidenza HCC, % | | valore *P* |
|---|---|---|---|
| | SVR | Senza SVR | |
| F4 | 7,7 | 15,6 | 0,009 |
| F3 | 2,4 | 5,4 | 0,64 |
| F0–2 | 0 | 3,9 | 0,0002 |

HCC, carcinoma epatocellulare.
* Risultati da trattamento con IFN/RBV e non confermati con il regime AbbVie.

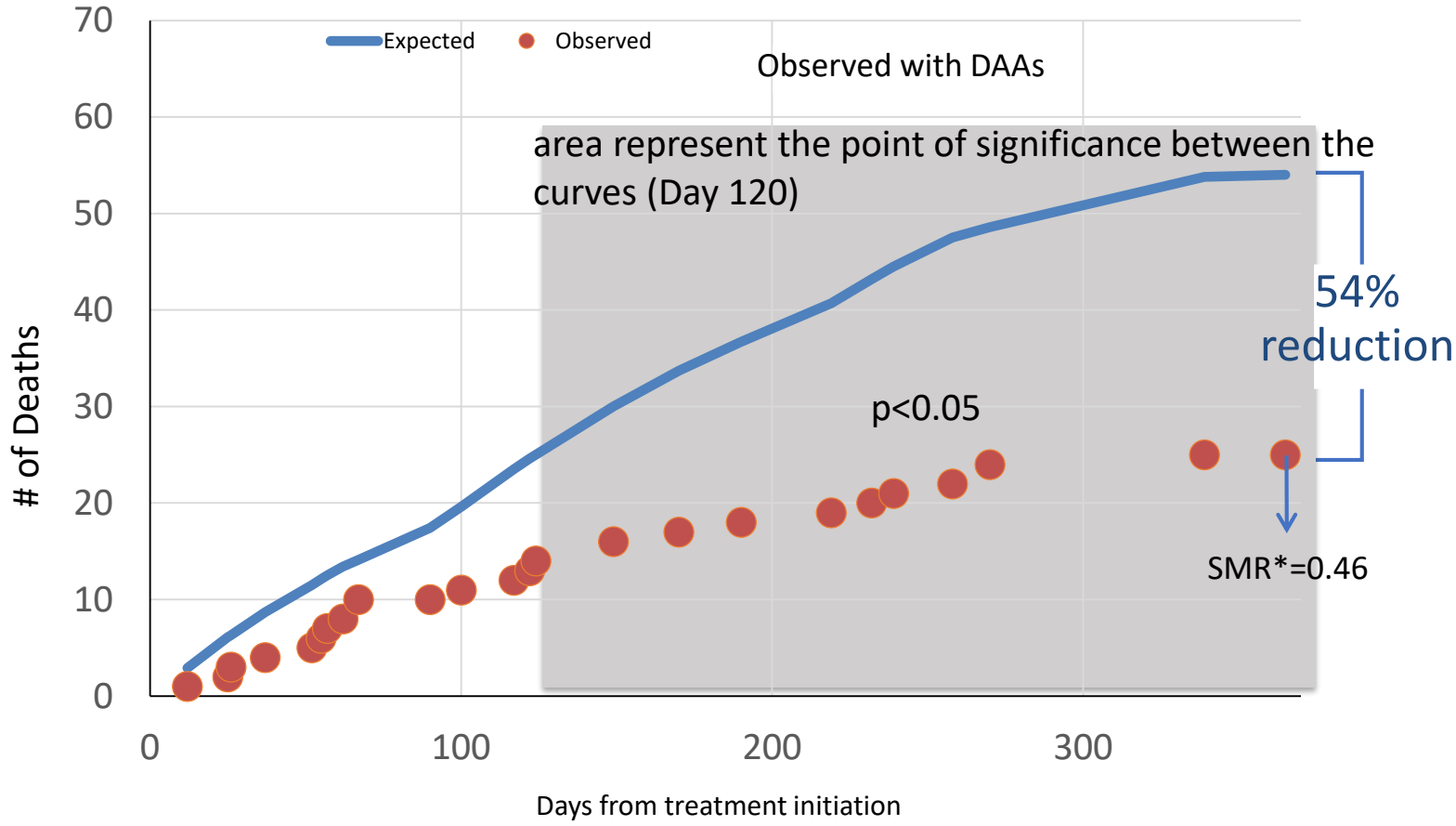
Purevsambuu T, *et al. J Hepatol* 2014; **60**(Suppl):S52 (presentazione orale).

# Survival Benefits of DAA in Patients with Decompensated Cirrhosis

Observed No. of deaths in ASTRAL-4 and SOLAR (pretransplant) study subjects

Expected No. of deaths (calculated from a survival model derived in liver transplant candidates)

Comparison of Incidence of deaths in **463 decompensated patients** in SOLAR and ASTRAL-4 studies with the expected incidence.

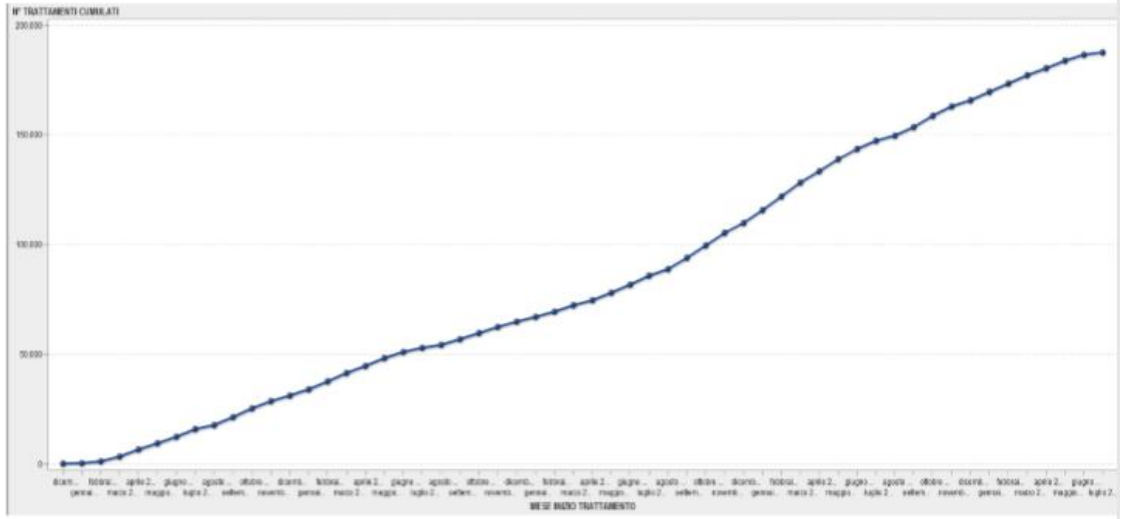



**DAA treatment is associated with a significant decrease in mortality risk in patients with decompensated HCV cirrhosis.**

Kim, EASL 2018, PS-151

*Standardized Mortality Ratio

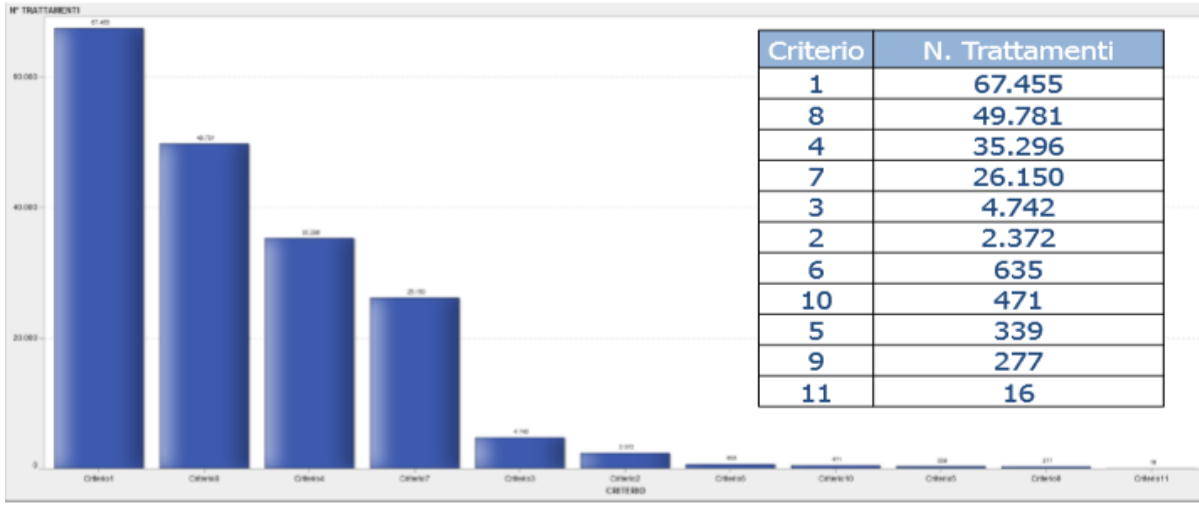
## Trend cumulativo dei trattamenti avviati



187.534 «avviati» sono i trattamenti (solo pazienti eleggibili)
con almeno una scheda di Dispensazione farmaco

187.534 «avviati» sono i trattamenti (solo pazienti eleggibili)
con almeno una scheda di Dispensazione farmaco

## Trattamenti avviati per criterio



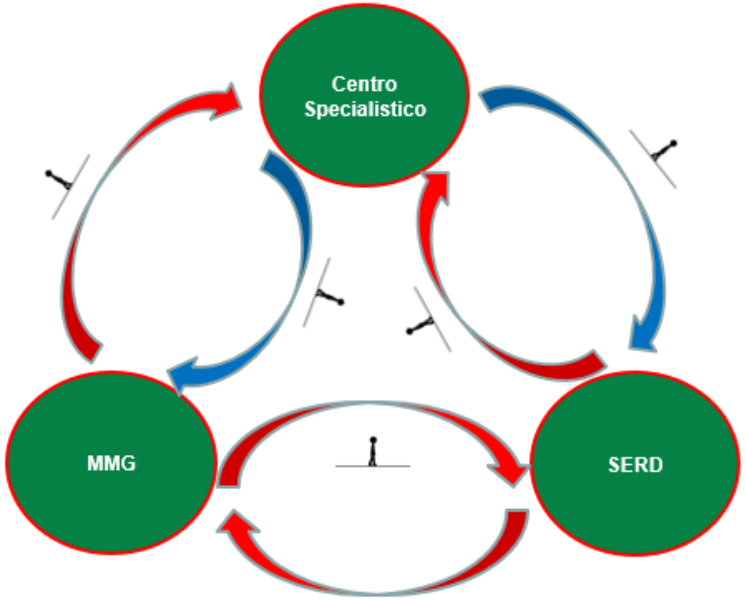
| Criterio | N. Trattamenti |
|---|---|
| 1 | 67.455 |
| 8 | 49.781 |
| 4 | 35.296 |
| 7 | 26.150 |
| 3 | 4.742 |
| 2 | 2.372 |
| 6 | 635 |
| 10 | 471 |
| 5 | 339 |
| 9 | 277 |
| 11 | 16 |

NB: I trattamenti avviati con il precedente criterio 7 sono stati distribuiti, sulla base della stadiazione METAVIR, nei nuovi criteri 7 e 8

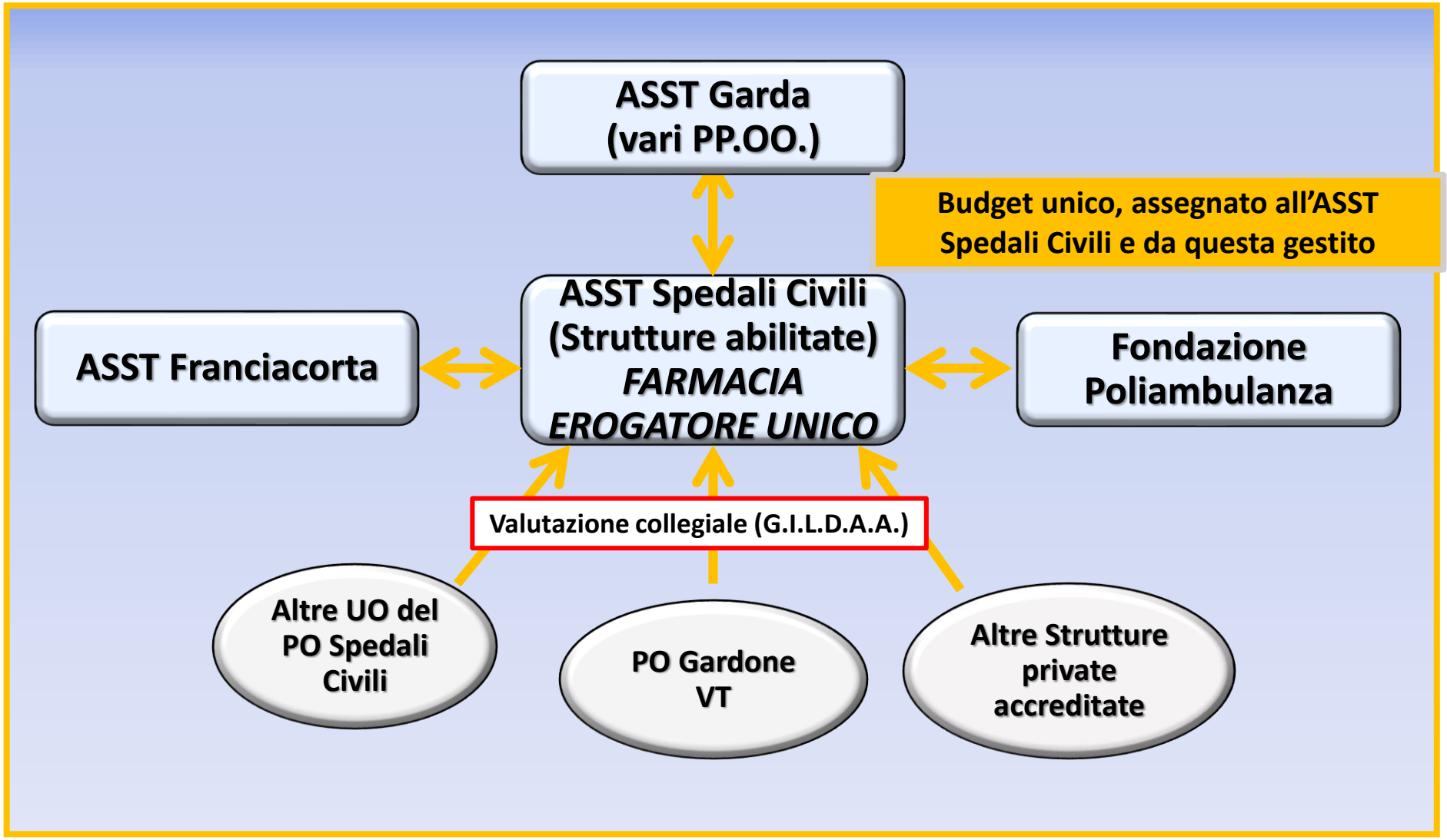
Dati aggiornati a luglio 2019

## Modello di Rete HCV: Lo specialista al centro


## Modello di Rete Epatite Virale



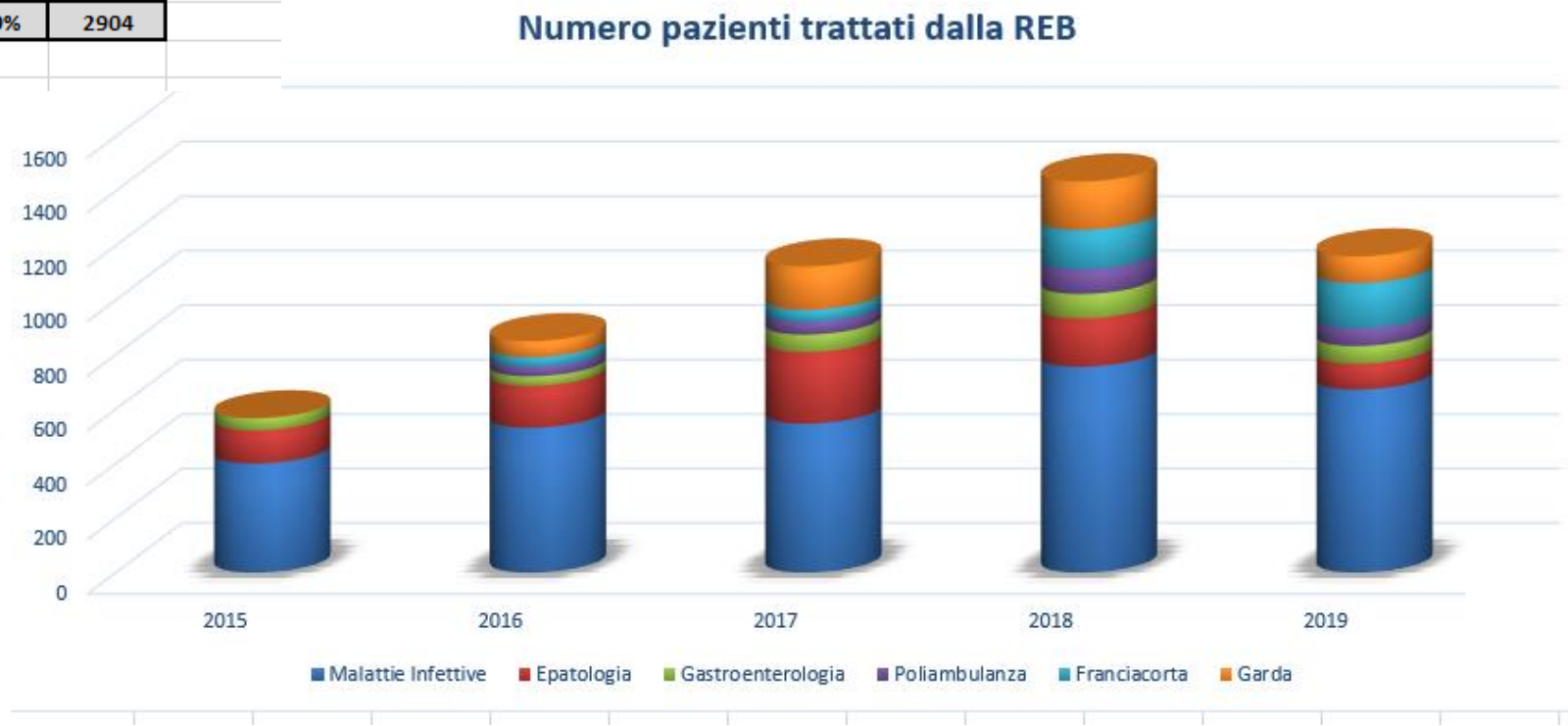
# Il sistema misto di prescrizione



## Dati a novembre 2019

| Numero Pazienti trattati | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Unità Operative | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | Totale |
| Malattie Infettive | 400 | 531 | 546 | 755 | 671 | 2903 |
| Epatologia | 121 | 154 | 263 | 177 | 95 | 810 |
| Gastroenterologia | 45 | 35 | 64 | 90 | 65 | 299 |
| Poliambulanza | 0 | 34 | 46 | 90 | 65 | 235 |
| Franciacorta | 0 | 36 | 45 | 145 | 166 | 392 |
| Garda | 0 | 59 | 159 | 178 | 98 | 494 |
| Totale | 566 | 849 | 1123 | 1435 | 1160 | 5133 |

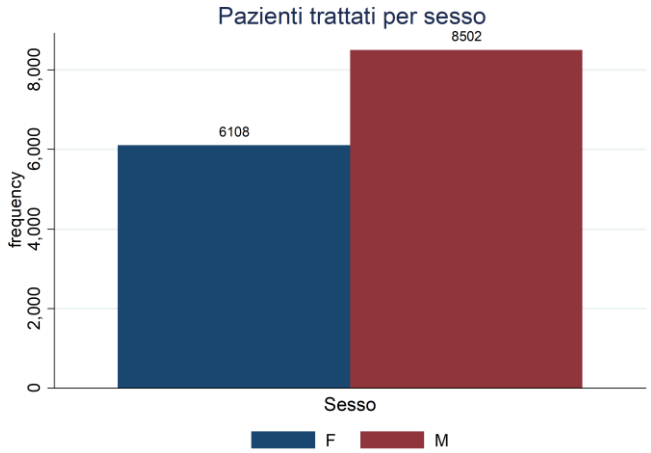
| ANNO | Malattie Infettive (numero trattamenti) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Moninfetti | % | Co-Infetti | % | Totale |
| 2015 | 280 | 69,5% | 123 | 30,5% | 403 |
| 2016 | 425 | 78,8% | 114 | 21,2% | 539 |
| 2017 | 420 | 75,3% | 138 | 24,7% | 558 |
| 2018 | 551 | 71,6% | 219 | 28,4% | 770 |
| 2019 | 506 | 79,8% | 128 | 20,2% | 634 |
| TOTALE | 2182 | 75,1% | 722 | 24,9% | 2904 |

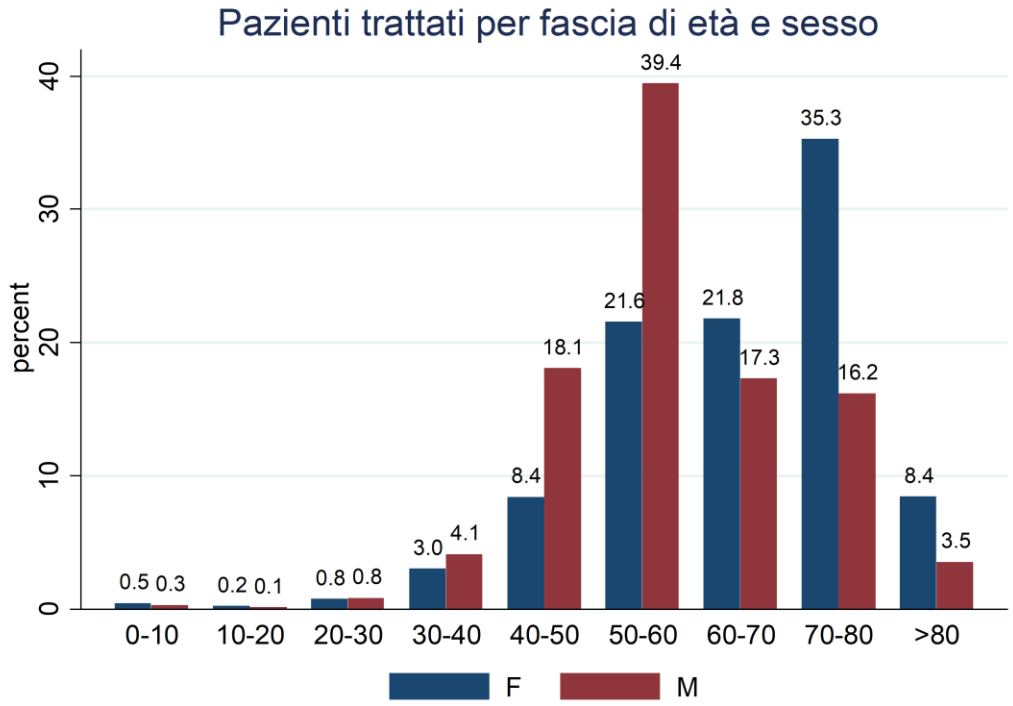


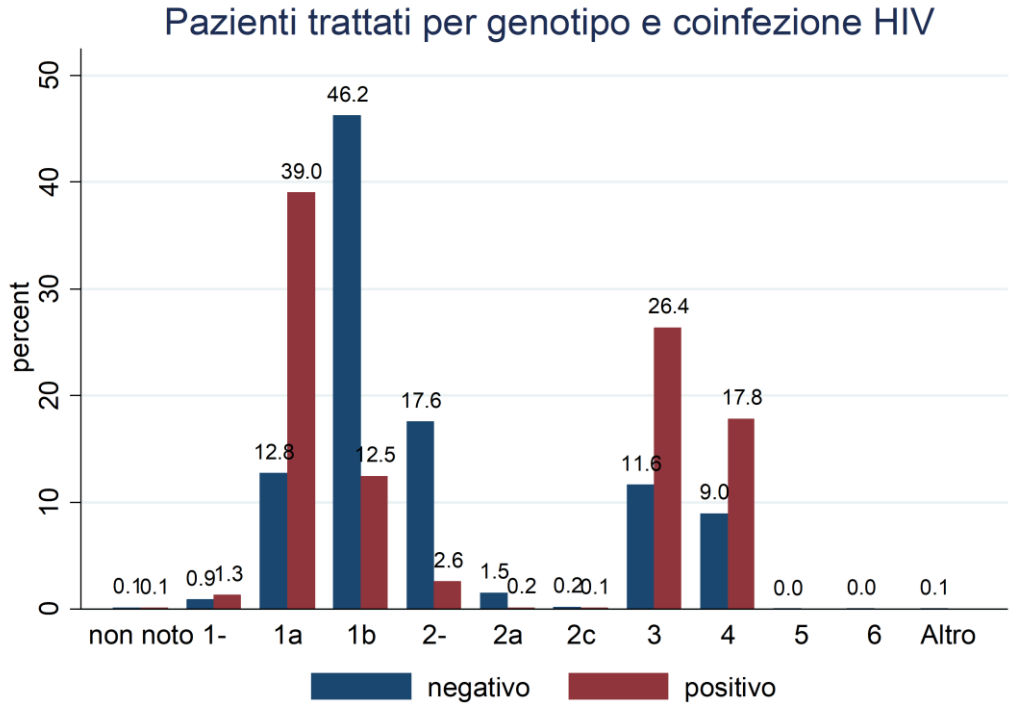
# Gestione dei trattamenti

- **BS MI**:
- Ambulatorio E: 5 medici strutturati (scheda AIFA) + 2/3 specializzandi.
- Ambulatorio DAA nuovi: 1 medico strutturato + infermiera.
- 6 medici per le rivalutazioni in scheda AIFA
- Esami di follow-up eseguiti c/o il Civile transfer datati quando presente codice refertazione 18 e visionati dai medici specializzandi.
- Test di resistenza eseguito c/o la virologia del Civile.

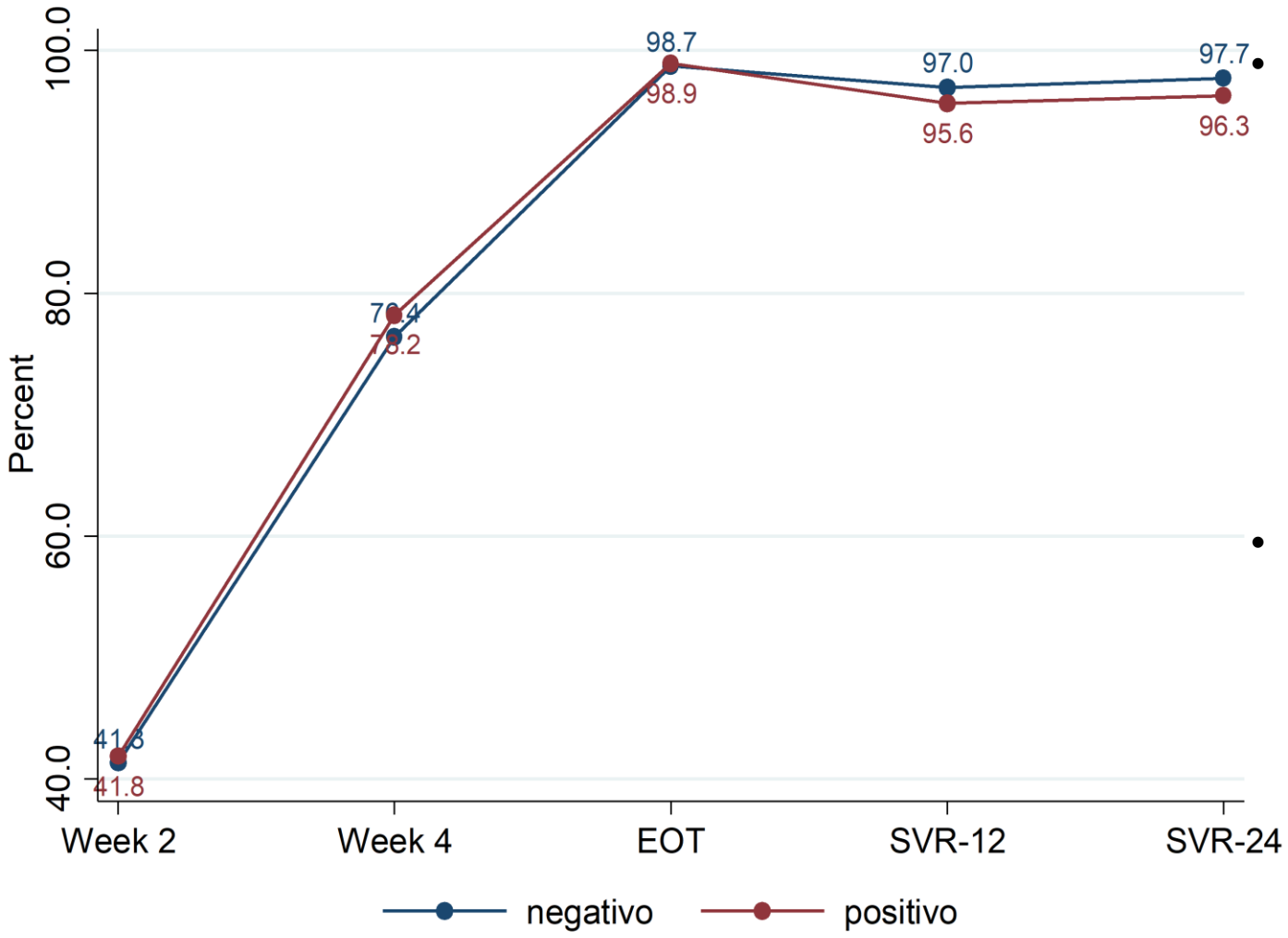
- T0: visita, prelievo per sieroteca, dispensazione farmaco nella farmacia interna
- T4: prelievo viremia + ritiro farmaco
- T8: ritiro farmaco per le terapia a 12 weeks
- T8/T12: prelievo di EOT (funzione epatica e renale, emocromo+f, viremia ecc.)
- Nel follow-up: viremia dopo 4/12/24 weels (SVR 12 e SVR 24)


Pazienti trattati per sesso
frequency
0
2,000
4,000
6,000
8,000
6108
8502
Sesso
F
M


Pazienti trattati per fascia di età e sesso
percent
0
10
20
30
40
0.5 0.3
0.2 0.1
0.8 0.8
3.0 4.1
8.4 18.1
21.6 39.4
21.8 17.3
35.3 16.2
8.4 3.5
0-10
10-20
20-30
30-40
40-50
50-60
60-70
70-80
>80
F
M


Pazienti trattati per genotipo e coinfezione HIV
percent
0
10
20
30
40
50
0.1 0.1
0.9 1.3
12.8 39.0
46.2 12.5
17.6 2.6
1.5 0.2
0.2 0.1
11.6 26.4
9.0 17.8
0.0
0.0
0.1
non noto
1-
1a
1b
2-
2a
2c
3
4
5
6
Altro
negativo
positivo

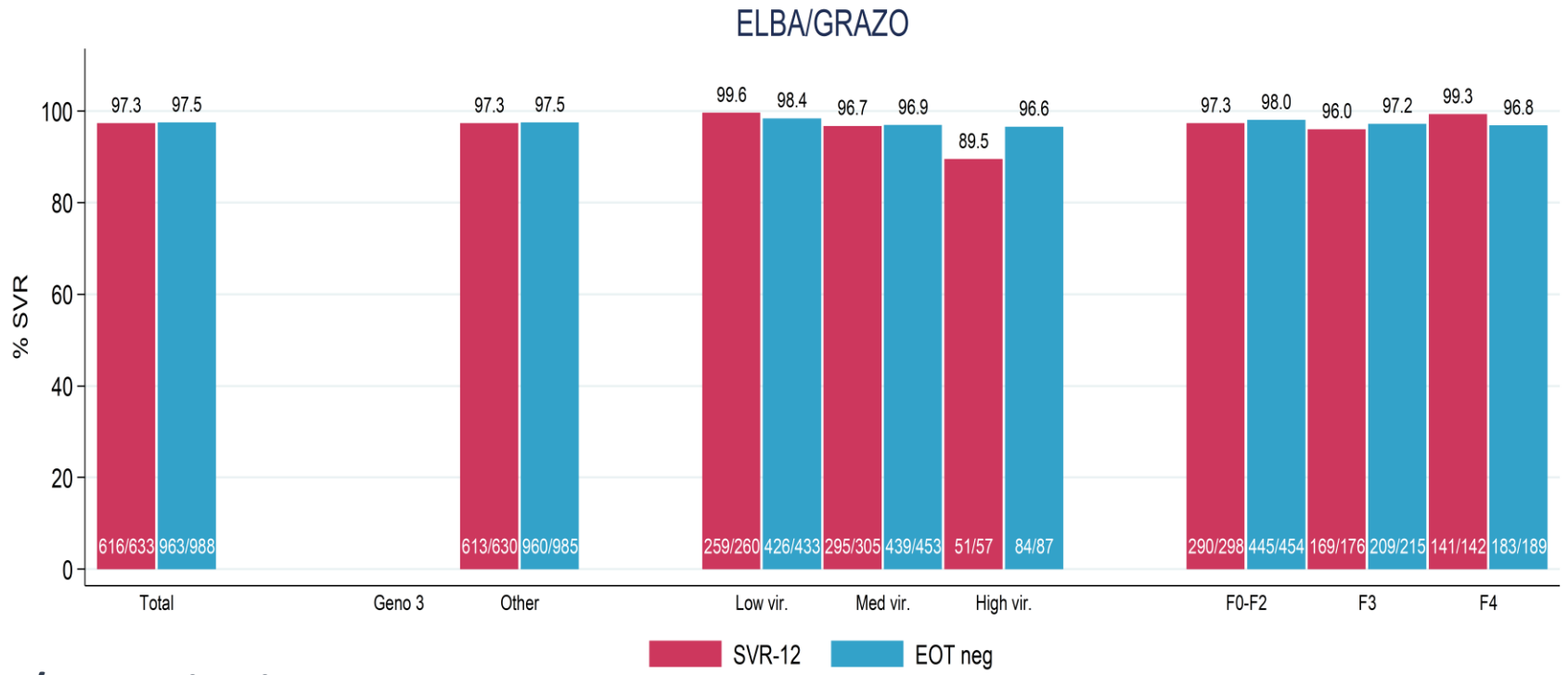
# SVR 12 e 24




- **I pazienti con coinfezione HIV/HCV hanno una maggiore proporzione di fibrosi avanzata (77.6% *vs.* 60.8%) e valori di viremia al *baseline* significativamente maggiori** (5.9 log *vs.* 5.7 log, p = 0.023), oltre ad essere anagraficamente più giovani (età media 52.0 anni *vs.* 61.7 anni, p < 0.0001), a confermare una più rapida evoluzione dell'epatopatia verso gradi avanzati di fibrosi

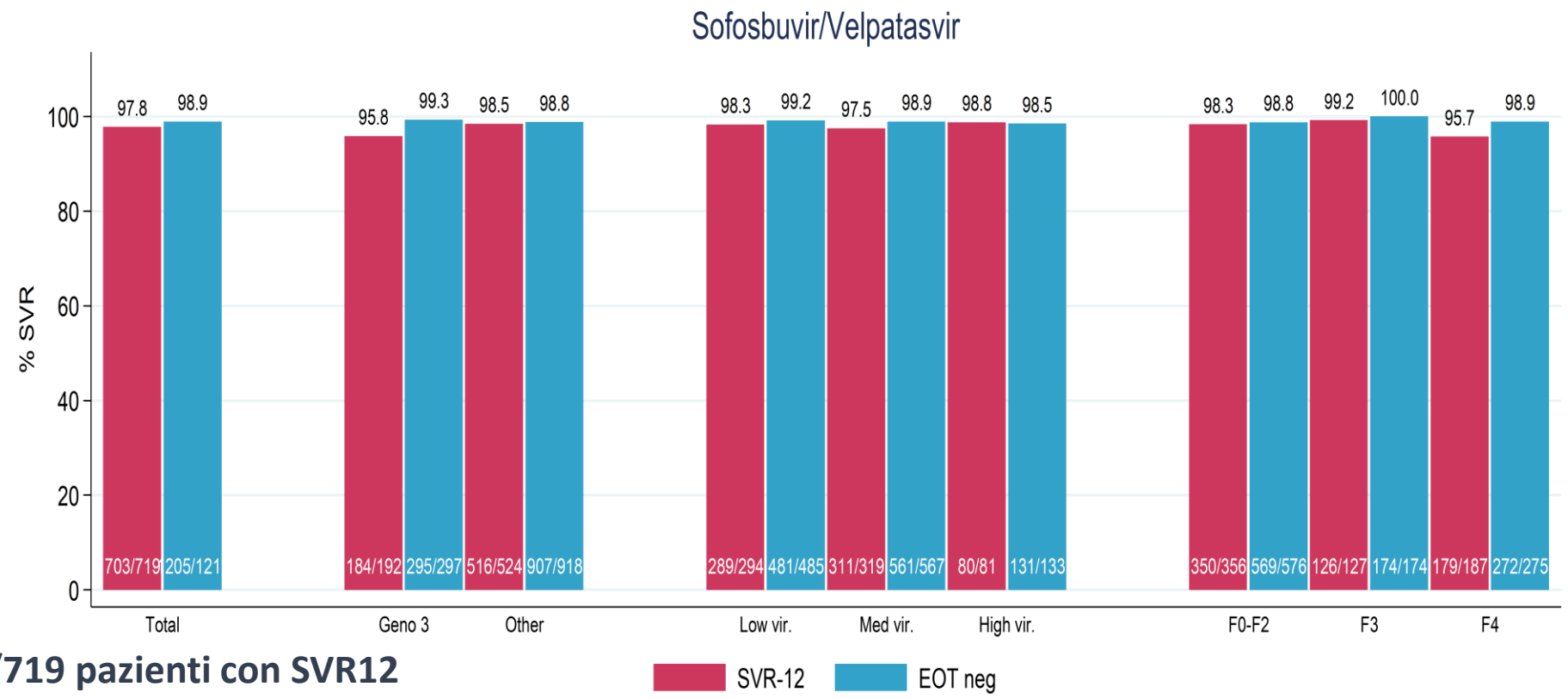
- **I dati confermano tassi di risposta virologica simile nei pazienti coinfetti rispetto ai pazienti monoinfetti,** sia in termini di SVR12 (96.8% nei coinfetti *vs.* 97.1% nei monoinfetti) che di SVR24 (96.8% nei coinfetti *vs.* 95.1% nei monoinfetti), a dimostrare l'elevata efficacia del trattamento anche nei pazienti con infezione da HIV.

# SVR e regime terapeutico



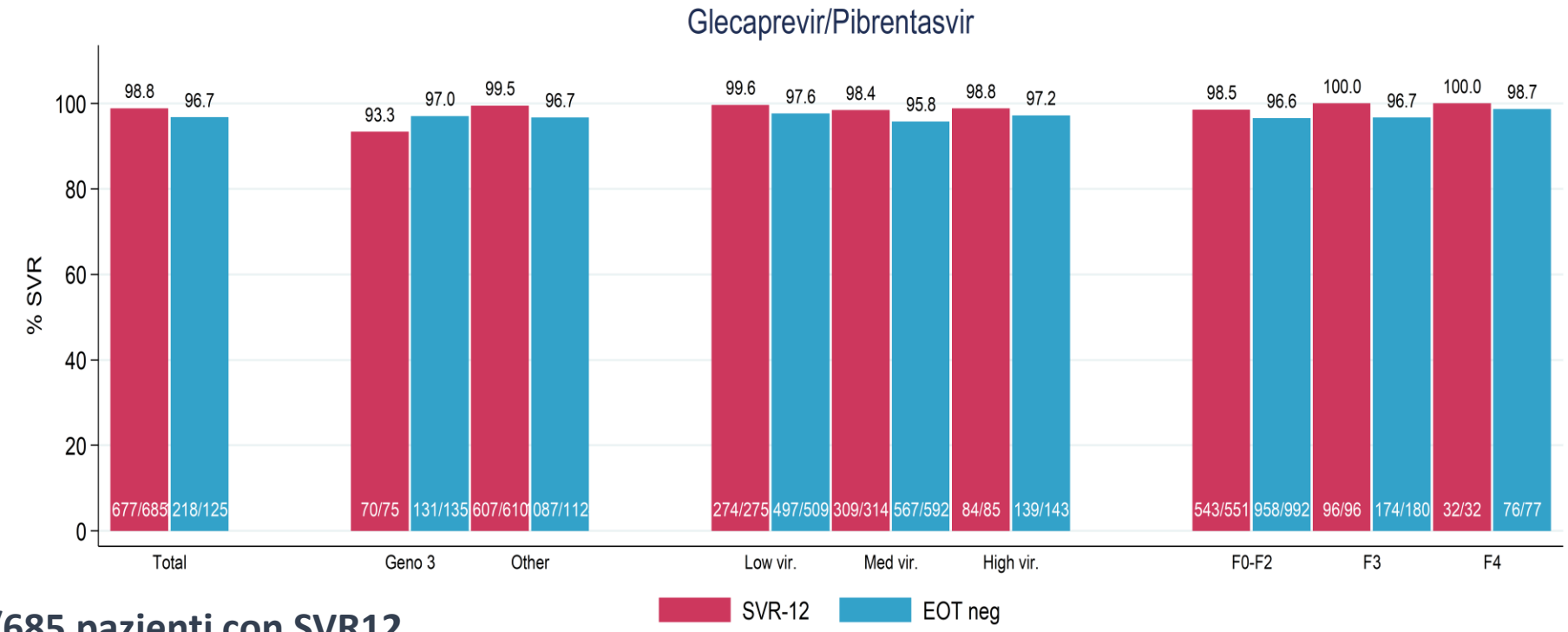

**616/633 pazienti con SVR12**

# SVR e regime terapeutico




**703/719 pazienti con SVR12**

# SVR e regime terapeutico




**677/685 pazienti con SVR12**

# Take home message

- La progressione della fibrosi non è prevedibile ed è influenzata dalle caratteristiche specifiche del paziente
- Il trattamento precoce dell'HCV cronica è associato a inferiori esiti epatici di stadio terminale, una minore incidenza dell'HCC, una mortalità ridotta correlata al fegato e miglioramenti della HRQoL
- La modellizzazione prevede che il trattamento precoce dell'infezione da HCV cronica nei PWID può ridurre le percentuali di trasmissione dell'HCV rispetto al trattamento della fibrosi agli ultimi stadi
- Il trattamento dell'HCV cronica riduce il rischio di complicanze extraepatiche, inclusi i disturbi neuropsichiatrici, i linfoma, le complicanze cardiovascolari, le ESRD e T2DM
- Il trattamento dell'HCV cronica riduce la mortalità extraepatica generale
- I costi sanitari totali aumentano con la progressione della malattia epatica
- Sono necessari efficaci programmi di screening HCV per identificare i pazienti nelle fasi iniziali dell'infezione da HCV cronica

## Ritrattamento Fallimenti a Regimi con ≥2 DAA

| Genotipo | F0-F4:CPT A5 | CPT A6-B9 |
|---|---|---|
| | SOF/VEL/VOX | SOF/VEL |
| Genotipo 1a | 12 settimane | 24 settimane + RBV |
| Genotipo 1b | 12 settimane | 24 settimane + RBV |
| Genotipo 2 | 12 settimane | 24 settimane + RBV |
| Genotipo 3 | 12 settimane | 24 settimane + RBV |
| Genotipo 4 | 12 settimane | 24 settimane + RBV |
| Genotipo 5 | 12 settimane | 24 settimane + RBV |
| Genotipo 6 | 12 settimane | 24 settimane + RBV |



http://www.webaisf.org/pubblicazioni/documento-aisf-hcv-2018.aspx

Linee guida AISF 2018

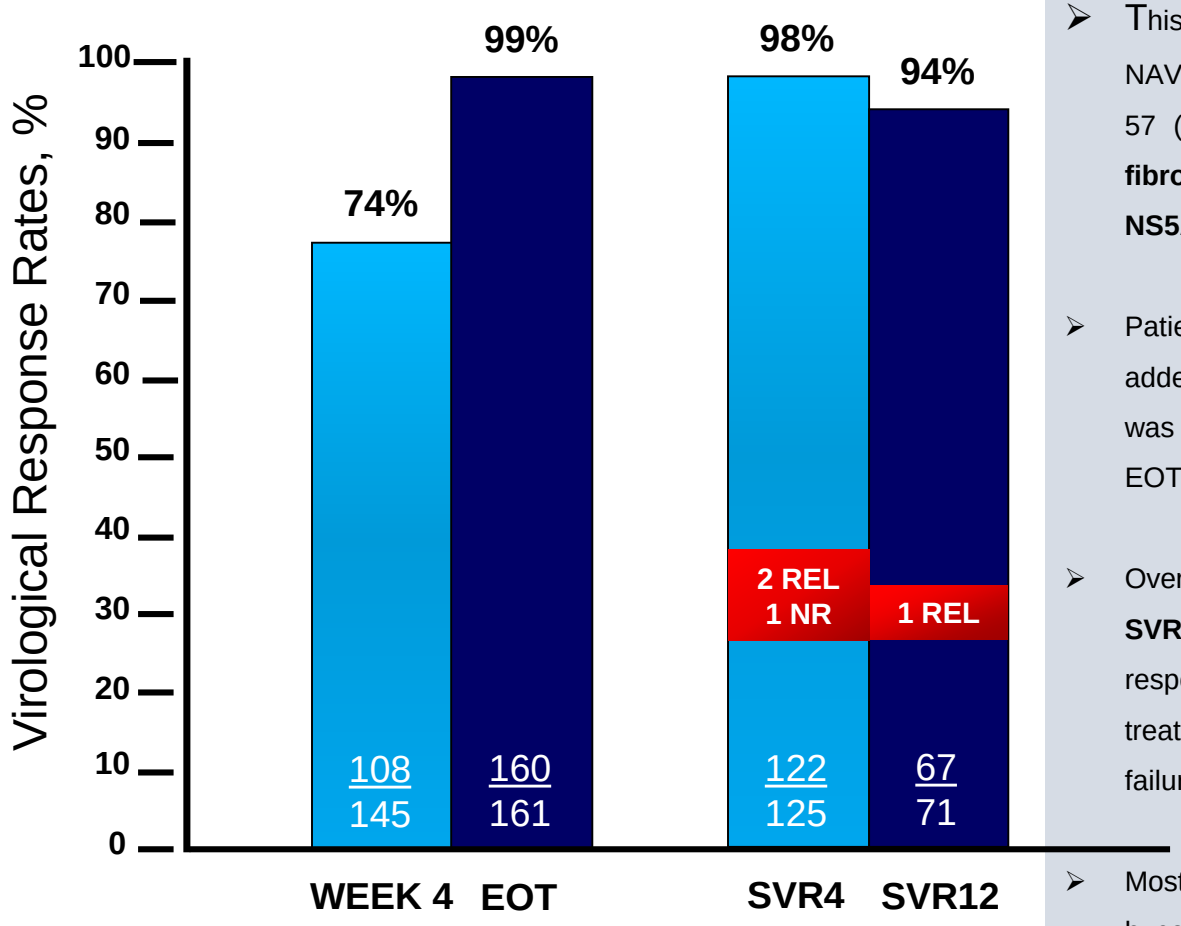
**Prima di intraprendere un ritrattamento** nel paziente fallito a DAA, è **raccomandata una rivalutazione del genotipo virale,** con test commerciali di II generazione, al fine di confermare il genotipo o escludere una reinfezione.
Al contempo, nel paziente fallito è anche **raccomandabile eseguire, presso laboratori qualificati, un test di resistenza in tutti i 3 geni (NS3, NS5A, NS5B indipendentemente dal regime fallito)** al fine di ottimizzare la strategia di ritrattamento

In pazienti però particolarmente complessi (**fallimenti a regimi ottimali, con alta carica virale, genotipo 3 o 1a e presenza di profilo di resistenza complesso),** andrebbe preso in considerazione l'uso delle combinazioni :
**SOF+GZR/EBR + Ribavirina o SOF+GLE/PIB + Ribavirina.**

Tuttavia questi schemi al momento non sono utilizzabili in quanto sofosbuvir non è rimborsabile dal SSN, e poiché tali combinazioni **, secondo RCP, non sono utilizzabili per il ritrattamento .**

# Virological Response Rates (Interim Analysis, Per Protocol)

**Patients received SOF/VEL/VOX for 12 weeks, RBV was added in 39 (22%)**




- This real-life multicenter study from Lombardy and Veneto NAVIGATORE Networks included 179 patients: median age 57 (18-88) years, 74% males, **HCV genotype 1 in 58%, fibrosis stage F3-F4 in 65%, baseline RAS in 82% (77% NS5A RAS).**
- Patients received SOF/VEL/VOX for 12 weeks, RBV was added in 22% of treatment schedules. Undetectable HCV-RNA was achieved by 74% of patients at week 4 and by 99% at EOT.
- Overall, 98% patients achieved the SVR4 and **94% the SVR12;** treatment failures included 3 relapsers and 1 non-responder. Cirrhosis (p=0.04) and detectable HCV-RNA at treatment week-4 (p=0.03) were associated with treatment failure.
- Most frequent adverse events included fatigue (7%), hyperbilirubinemia (6%) and anemia (3%). Serious adverse events were rare (4%), drug unrelated in all cases.

W4: HCV-RNA <LLOQ at week 4 of treatment; EOT: HCV-RNA <LLOQ at the EOT
SOF/VEL/VOX: Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir; RBV: Ribavirin

**ANNUAL MEETING 2020**

**"53rd Annual Meeting of the Italian Association for the Study of the Liver"**

***(Roma, 27.28 Febbraio 2020)***

## Retreatment with glecaprevir/pibrentasvir and sofosbuvir in patients with viral failure at DAA

A. Spinetti[1], S. Odolini[1], S. Zaltron[1], E. Chiari[1], G. Zulian[1], C. Carriero[1], E. Festa[2], F. Castelli[1]

*1. Department of Infection Disease, Spedali Civili, Brescia, Italy*
*2. Department of Pharmacy, Spedali Civili, Brescia,Italy*

**Introduction and Aim**: Development of direct-acting antiviral (DAA) agents revolutionized the treatment of patients with chronic HCV infection and DAAs are currently the standard of care. Combination regimens of DAA agents targeting different viral proteins to halt viral replication are frequently used and often > 95% of patients achieve SVR 12 weeks post-treatment ($SVR_{12}$). Nevertheless, a small proportion of patients experience HCV relapse. Various virological factors [HCV genotypes, HCV with resistance associated amino acid substitutions (RAS), advanced liver cirrhosis and/or poor drug adherence) may contribute to cause treatment failure. Patients with hepatitis C virus (HCV) who have virological failure (VF) after treatment containing a nonstructural protein 5A (NS5A) inhibitor have limited retreatment options.
**Materials and Methods**: We performed a retrospective observational study. We enrolled patients with chronic HCV and past VF on at least one NS3 protease and/or NS5A/NS5B inhibitor-containing therapy to evaluate the number of patients with SVR 12 post *off-label* regime with glecaprevir/pibrentasvir and sofosbuvir for 12 weeks
**Results:** 9 patients with compensated liver disease , 6 (66%) male, 1 HIV positive have been enrolled . HCV genotype were 1b (3/9, 33%), 1a (3/9, 33%), 3 (2/9, 22%), 4 (1/9, 12%). Most patients were F3-F4 (56%). RAS in NS3 were present in 55% (Q80K and 168A with Voxilaprevir resistence), RAS in NS5A in 100% (93H, 93N, 30R,31M), RAS in NS5B in 55% (159F with Sofosbuvir reduced susceptibility)
**Conclusions**: Twelve weeks of G/P and sofosbuvir treatment achieved 100% (9/9) of SVR12 rate in patients with HCV infection and past failure to regimens containing either NS5A/NS5B inhibitors or NS3 protease inhibitors. No adverse event was occurred.

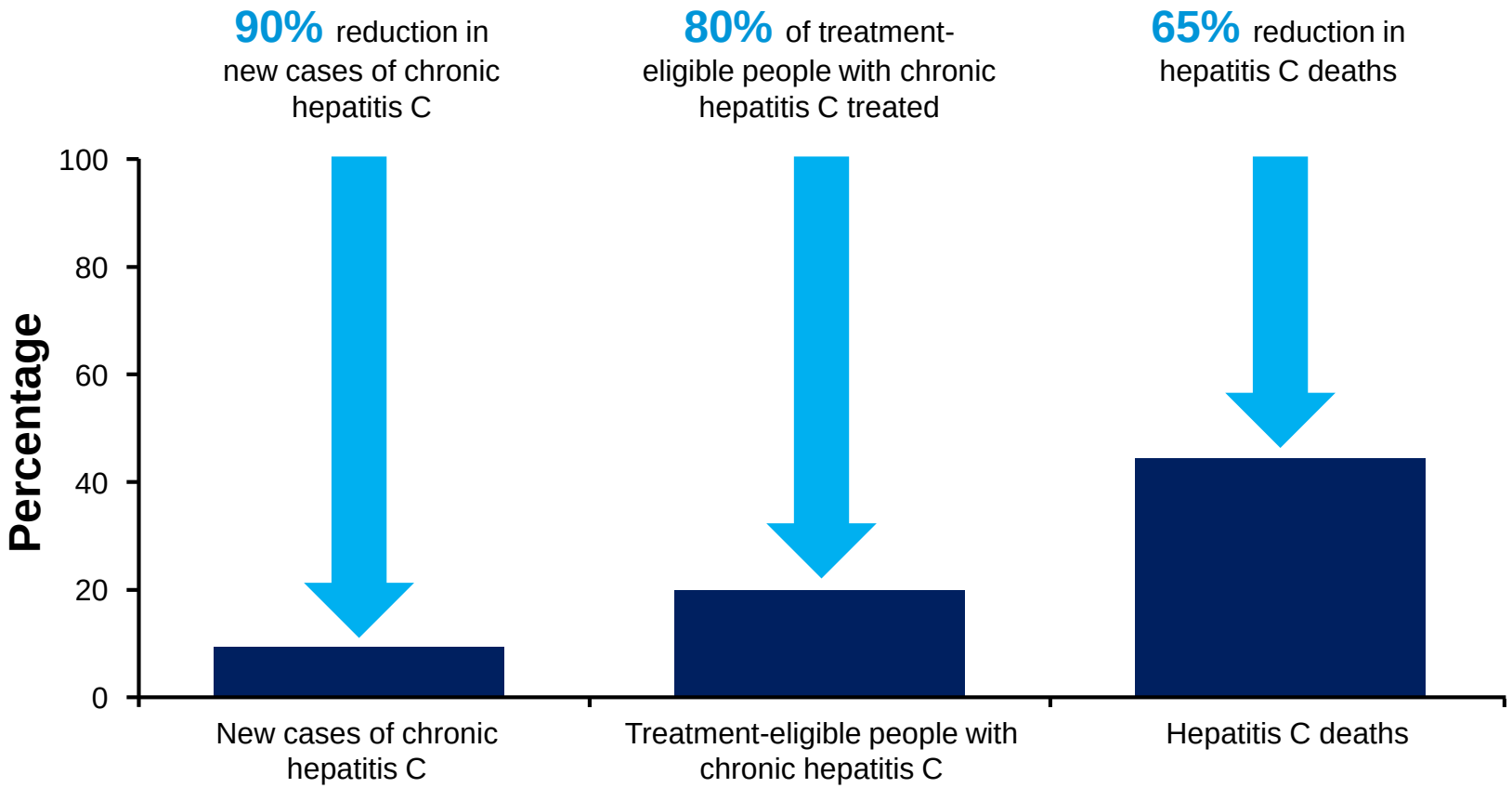
## Retreatment with velpatavisr/voxilaprevir/sofosbuvir with or without ribavirin in patients with viral failure at DAA

A. Spinetti[1], S. Odolini1, S. Zaltron1, E. Chiari1, G. Zuglian1, C. Carriero1, F. Pennati[1] E. Festa2, F. Castelli1

*1. Department of Infection Disease, Spedali Civili, Brescia, Italy*
*2. Department of Pharmacy, Spedali Civili, Brescia,Italy*

**Introduction and Aim**: Development of direct-acting antiviral (DAA) agents revolutionized the treatment of patients with chronic HCV infection and DAAs are currently the standard of care. Combination regimens of DAA agents targeting different viral proteins to halt viral replication are frequently used and often > 95% of patients achieve SVR 12 weeks post-treatment (SVR12). Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir is recommended for 12-week regimen in patients NS5A-experienced and NS5A-naive without cirrhosis or with compensated cirrhosis.
**Materials and Methods**: We performed a retrospective observational study from 01/07/2018 to 31/05/2019. We enrolled patients with chronic HCV and past VF on at least one NS3 protease and/or NS5A/NS5B inhibitor-containing therapy to evaluate the number of patients with SVR 12 post regimem with **velpatavisr/voxilaprevir/sofosbuvir with or without ribavirin**.
**Results:** Twenty-fours patients with compensated liver disease, 20 (83,3%) male, 4 HIV positive have been enrolled. HCV genotype were 3 (12/24, 50%), 1b (6/24, 25%) and 1a (2/24, 8%), 2 (3/24, 12,5%),
No genotype 4. Most patients were F3-F4 (66%). RAS in NS5A in 66% (93H in all patients). Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir was associated with ribavirin in 16/24 patients (66%), 13/16 (81%) were F3-F4 and the other patients were F2 patients with high viremic values.
**Conclusions**: Twelve weeks of and sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir treatment achieved 96% (23/24) of SVR12 rate in patients with HCV infection and past failure to regimens containing either NS5A/NS5B inhibitors or NS3 protease inhibitors. The patient with VF was F4 with genotype 3. No adverse event was occurred.

# Ambitious global targets have been set by the WHO in order to control viral hepatitis by 2030

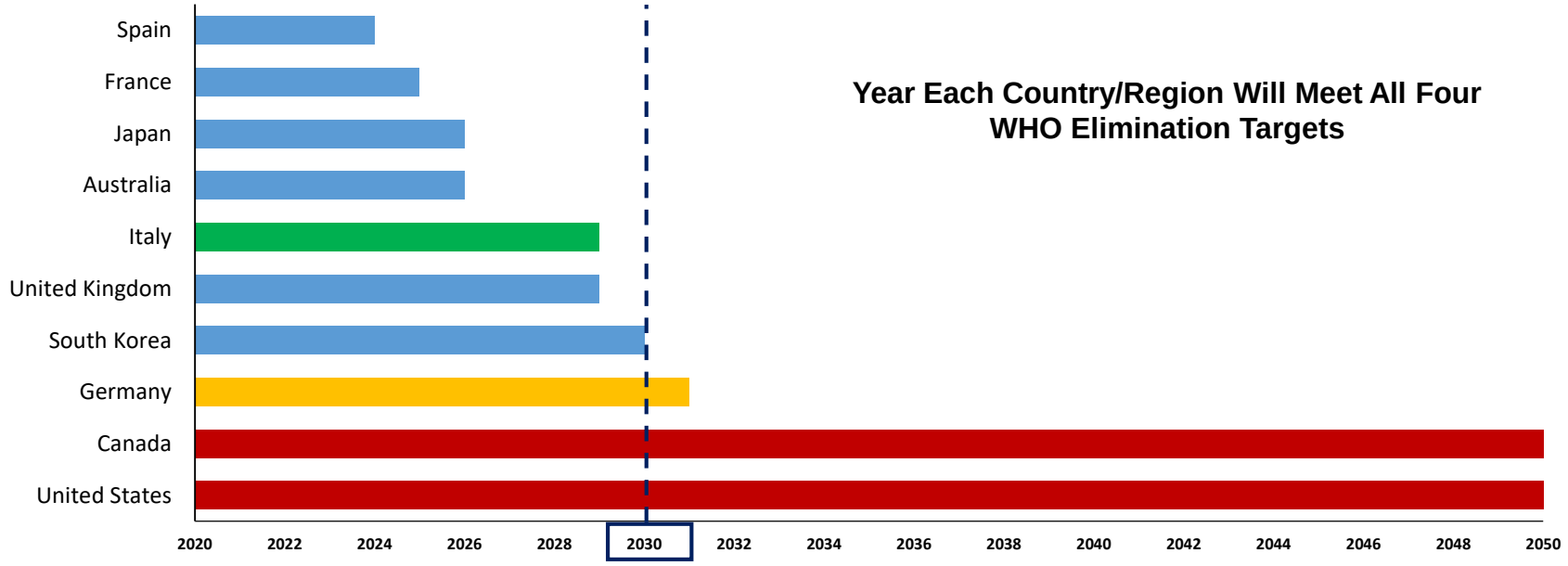



WHO Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis, 2016–2021. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1 (accessed October 2018)

WHO: World Health Organization

# Global Timing of HCV Elimination

Modified Markov modeling, based on 2017 data, to predict achievement of WHO HCV elimination targets

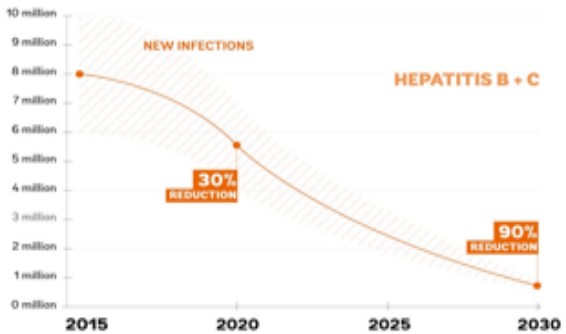



WHO elimination targets include for 90% reduction in incidence, 65% reduction in liver-related deaths, 90% diagnosis and 80% of the eligible HCV population treated.

Razavi, EASL, 2019, SAT-260

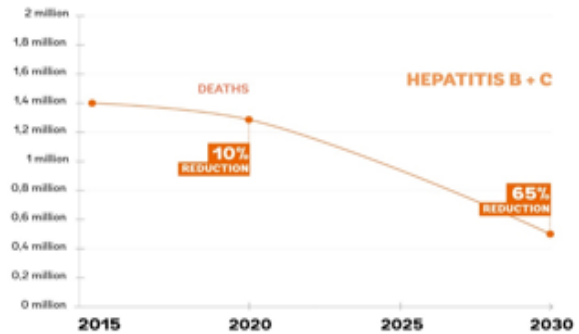
# What does elimination mean? Impact targets

**90% reduction in new cases of of chronic HBV and HCV infection**



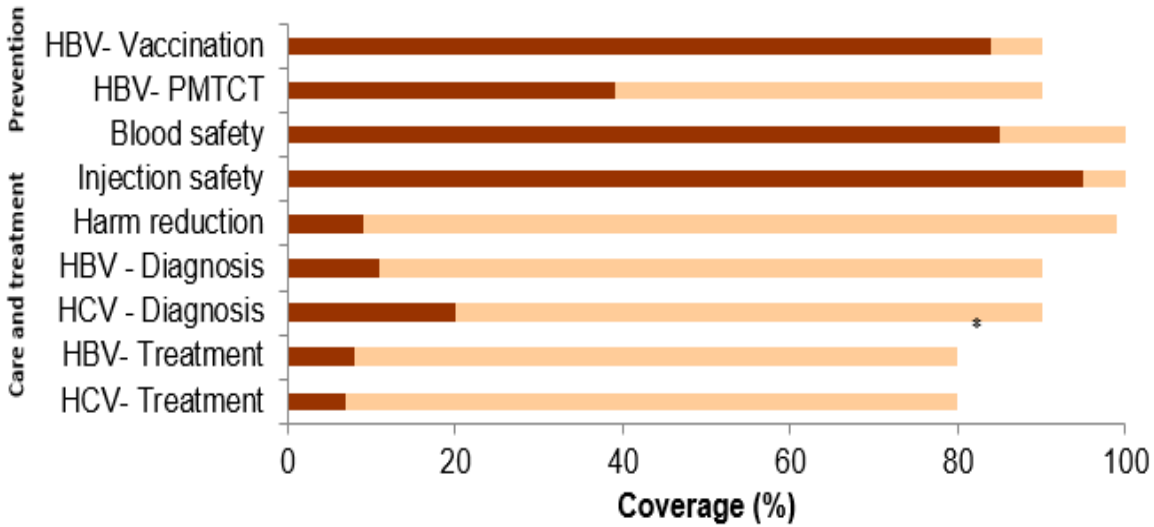

**From 6-10 million infections to 900,000 infections**

**65% reduction in deaths from chronic HBV and HCV**



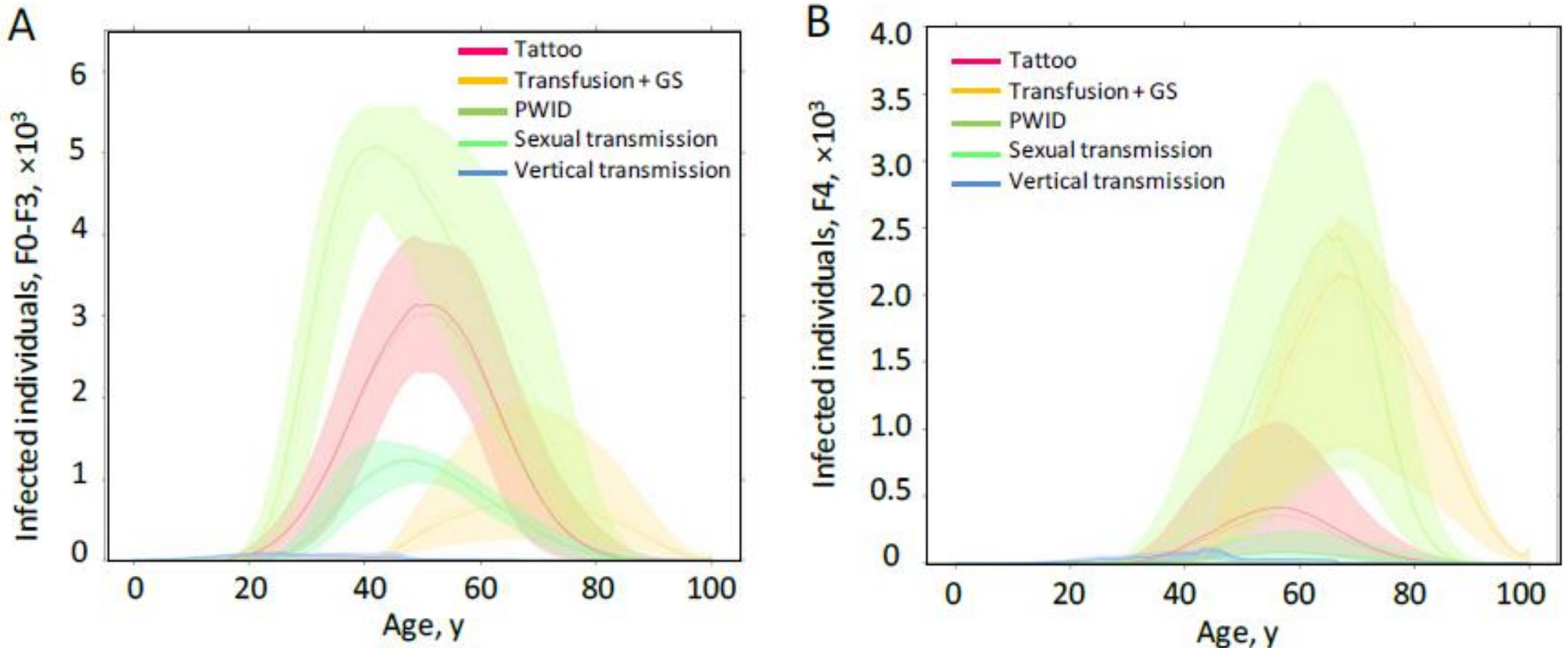

**From 1.4 million deaths to under 500,000 deaths**

## GLOBAL ELIMINATION STRATEGY: 2015 BASELINE TOWARDS 2030 TARGETS

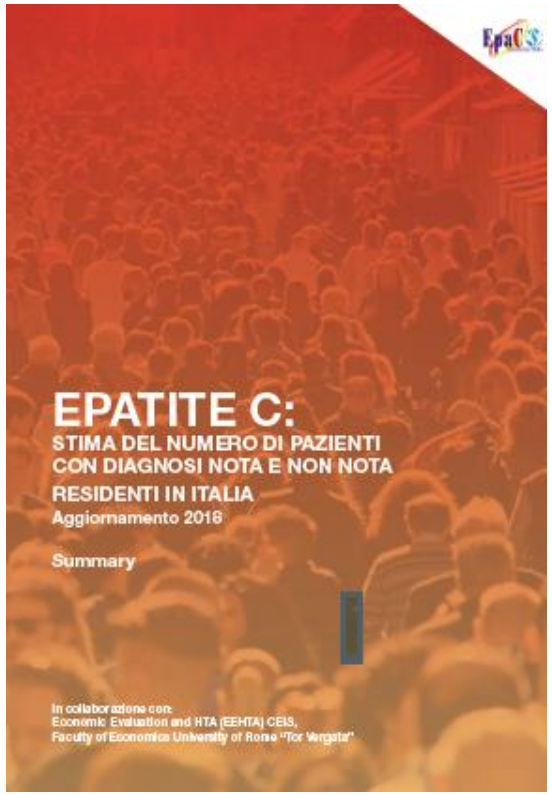


# Developing Targeted Screening In Italy

*Kondili L, et al. AASLD 2019*



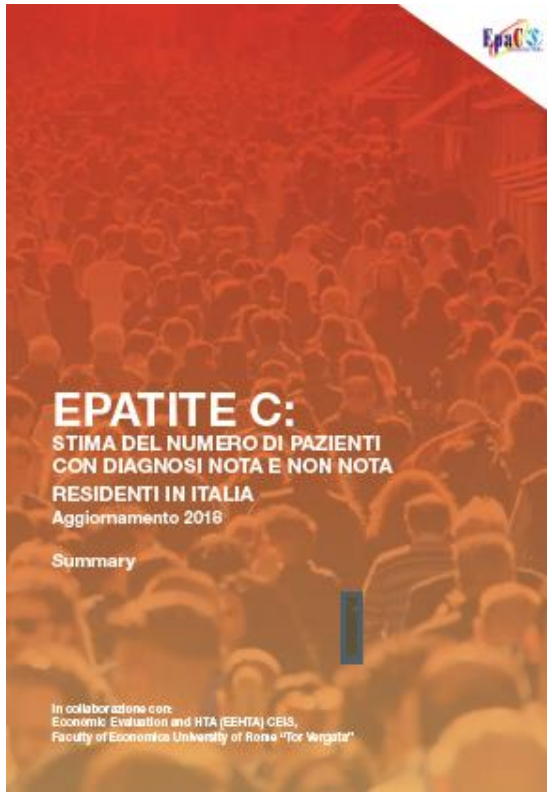
- **HCV-RNA** is readily **detectable in rectal fluids** (in absence of faecal occult blood)
- **HCV-RNA** is readily **detectable in nasal fluids**
  - Independent of HIV infection, acute vs. chronic infection status or suspected route of transmission.
- **Unprotected anal intercourse** and sharing of **nasal drug-sniffing** 'tools' represent **high-risk practices for HCV transmission** in viremic patients.
- This has important implications for patient counselling.




## Stima pazienti con diagnosi nota da curare al 1° Gennaio 2019

| Caratteristiche | Parametro di stima | Numero soggetti | Stima pazienti residui | Fonte |
|---|---|---|---|---|
| **Stima dei pazienti non eleggibili al trattamento** | 5% | 12.002 | 228.041 | Aggiornamento Stima EpaC indagine 2015 su centri autorizzati |
| **Stima nuove infezioni HCV nel 2018** | 0,18 x 100.000 della pop. italiana | 1.092 | 229.133 | Proiezione dati SEIEVA 2016 |
| Stima pazienti guariti nel corso del 2018 | - | 49 - 60.000 | 169.133 -180.133 | Proiezione EpaC sui dati di monitoraggio settimanali AIFA |
| Stima pazienti deceduti nel corso del 2018 | - | 10.000 | 159.133 -170.133 | Proiezioni sulla base dei dati ISTAT sulla mortalità 2015 |
| **Totale pazienti malati con diagnosi NOTA da curare al 1° gennaio 2019** | - | - | 159.133 / 170.133* | - |

*Nota: sono inclusi pazienti co-infetti, TD e detenuti.
Nota: Nella stima sono inclusi pazienti co-infetti, in detenzione ed in TD; Sono state inoltre considerate tutte le variazioni dovute a nuove infezioni e decessi HCV-relati (sia per il triennio 2015-17 che, in proiezione, per il 2018).




**EPATITE C: STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI CON DIAGNOSI NOTA E NON NOTA RESIDENTI IN ITALIA**
**Aggiornamento 2018**

## STIMA PAZIENTI CON DIAGNOSI NON NOTA AL 1° GENNAIO 2019

| Gruppo di popolazione | Stima dimensione gruppo | Stima % infezioni HCV non note | Fonte | Stima Min. | Stima Max. | Limiti |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Tossicodipendenti** | **41.600 – 55.000** | **Max 70%** | Ref. 1-4 Bibliografia | 29.000 | 46.000 | Possibile sovrastima per assenza d'informazioni affidabili |
| **Detenuti** | **4.000 – 17.000** | **Max 50%** | Ref. 5-8 Bibliografia | 4.800 | 8.500 | Possibile sovrastima per assenza di informazioni affidabili |
| **Popolazione senza fattori di rischio < 65 anni** | **37.150.185 (ISTAT)** | **0.013% (fino a 0.05%)** | Rapporti ISS ISTISAN 2009-15 sulle donazioni di sangue | 4.800 | 18.500 | % Derivante da screening su popolazione selezionata eseguita dai centri donazione sangue - possibile sottostima |
| **Popolazione ≥ 65 anni** | **13.528.550 (ISTAT)** | **20% del totale affetti da HCV in tale fascia di età** | Andriulli et al. – 2018[9] | 35.400 | 57.500 | Percentuali e proiezioni basate su studi che hanno identificato un gruppo di pazienti HCV con prevalenza più elevata (età anagrafica) |
| **Coinfetti HIV / HCV** | Compresi nelle categorie precedenti | | | | | |
| **Extracomunitari senza permesso soggiorno** | Non quantificabili | | | | | |
| **TOTALE** | **Stime ricavate sommando i valori minimi e massimi di ciascuna popolazione** | | | | | **71.200 -130.500** |

# AASLD/IDSA Support Universal Screening

## The US Approach To HCV Screening

More than 75 percent of American adults with hepatitis C are baby boomers

- Birth cohort screening (1945-65) is cost-effective

Rein DB, et al. Ann Int Med 2012;156:263-70

**Linee guida italiane; nei TD attivi screening ogni 6-12 mesi**

AASLD IDSA

**Summary: HCV Testing and Linkage to Care**
From www.HCVGuidance.org on November 24, 2019

## HCV Testing and Linkage to Care

| Recommendations for One-Time Hepatitis C Testing | |
|---|---|
| RECOMMENDED | RATING |
| One-time, routine, opt out HCV testing is recommended for all individuals aged 18 years and older. | I, B |
| One-time HCV testing should be performed for all persons less than 18 years old with behaviors, exposures, or conditions or circumstances associated with an increased risk of HCV infection (see below). | I, B |
| Periodic repeat HCV testing should be offered to all persons with behaviors, exposures, or conditions or circumstances associated with an increased risk of HCV exposure (see below). | IIa, C |
| Annual HCV testing is recommended for all persons who inject drugs and for HIV-infected men who have unprotected sex with men. | IIa, C |

## Recommendations for Screening and Treatment of HCV Infection in People Who Inject Drugs (PWID)

| RECOMMENDED | RATING |
|---|---|
| Annual HCV testing is recommended for PWID with no prior testing, or past negative testing and subsequent injection drug use. Depending on the level of risk, more frequent testing may be indicated. | IIa, C |
| Substance use disorder treatment programs and needle/syringe exchange programs should offer routine, opt-out HCV-antibody testing with reflexive or immediate confirmatory HCV-RNA testing and linkage to care for those who are infected. | IIa, C |
| PWID should be counseled about measures to reduce the risk of HCV transmission to others. | I, C |
| PWID should be offered linkage to harm reduction services when available, including needle/syringe service programs and substance use disorder treatment programs. | I, B |
| Active or recent drug use or a concern for reinfection is **not** a contraindication to HCV treatment. | IIa, B |

# Caso Clinico

- Uomo di 48 anni con coinfezione HIV/HCV G 4a/4c/4d, F1 di fibrosi al Fibroscan, naïve a precedenti trattamenti antivirali;
- Homeless, PWID
- Infezione HIV nota dal 1989, ma seguito nei nostri ambulatori dal 2004
- Nessuna infezione opportunistica; CD4+ 443 cell/microL (40,1%); HIV-RNA negative
- **Scarsa compliance alla TARV ed alle visite programmate**
- Comorbilità: ipertensione arteriosa sistemica, sindrome depressiva
- **12/2014**: per leucocitosi con linfocitosi (71%), eseguita tipizzazione linfocitaria, che pone il sospetto di **LNH Follicolare**, seppure con un quadro morfologico non tipico; prescritta valutazione ematologica ma viene perso al follow-up
- 10/2015 per dolore addominale viene ricoverato in Medicina dove ad una TAC addome si riscontra splenomegalia marcata (16 cm) e linfoadenomegalia
- Si pone diagnosi **di Sindrome crioglobulinemica con iperviscosimetria, (serum viscosity=8 Centipoiesis, nv 1.6-2.2) associata a malattia linfoproliferativa** con presenza di IgM monoclonali; BOM negativa per Linfoma
- Viene sottoposto a terapia steroidea e a plasmaferesi da novembre a  febbraio 2016

Criteri AIFA per poter accedere alla terapia con DAA

**Criterio 3:** Epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV-correlate (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B, insufficienza renale).

A **gennaio ad aprile  2016** intraprende:
**ombitasvir+paritaprevir+ritonavir+ribavirin**
**per 12 settimane secondo le linee guida AISF**

| | Serum viscosity | Ht | cryocrit | HCV-RNA |
|---|---|---|---|---|
| EOT | 4 | 36% | NA | < 15 |
| W4 EOT | 2.6 | 36.4% | 21.6% | < 15 |

→ **Maggio 2016: LOST TO FOLLOW-UP**

| | Serum viscosity | Ht | cryocrit | HCV-RNA |
|---|---|---|---|---|
| EOT | 4 | 36% | NA | < 15 |
| W4 EOT | 2.6 | 36.4% | 21.6% | < 15 |
| **W24 EOT** | **8.6** | **44.5%** | **46%** | **63.320** |

→ **settembre 2016: REINFEZIONE con G3a; ripresa di malattia linfoproliferativa**

↓

Ritrattamento con **sofosbuvir e daclatasvir da dicembre 2016 a marzo 2017**

per 12 settimane secondo le linee guida AISF

| | Serum viscosity | cryocrit | HCV-RNA |
|---|---|---|---|
| BL (09/12/16) | 7,4 | N.A | 187,000 |
| W4 (12/01/17) | 2,4 | N.A | < 15 |
| W12 (09/03/17) | 4,4 | 25% | < 15 |
| W4 EOT (06/04/17) | 4,6 | 27% | < 15 |

- Assenza di remissione della sindrome linfoproliferativa e persistenza della crioglobulinemia.
- Trattato con ciclofosfamide (da giugno 2017 a gennaio 2018) e steroide (quest'ultimo sospeso prematuramente dal

| | Serum viscosity | cryocrit | HCV-RNA |
|---|---|---|---|
| Novembre 2018 | 1,9 | 6% | 29.910.000 |
| Gennaio 2019 | 1,9 | 5% | 29.620.000 |

**Reinfezione con G1b**

**ministrazione il 19/12/18**).

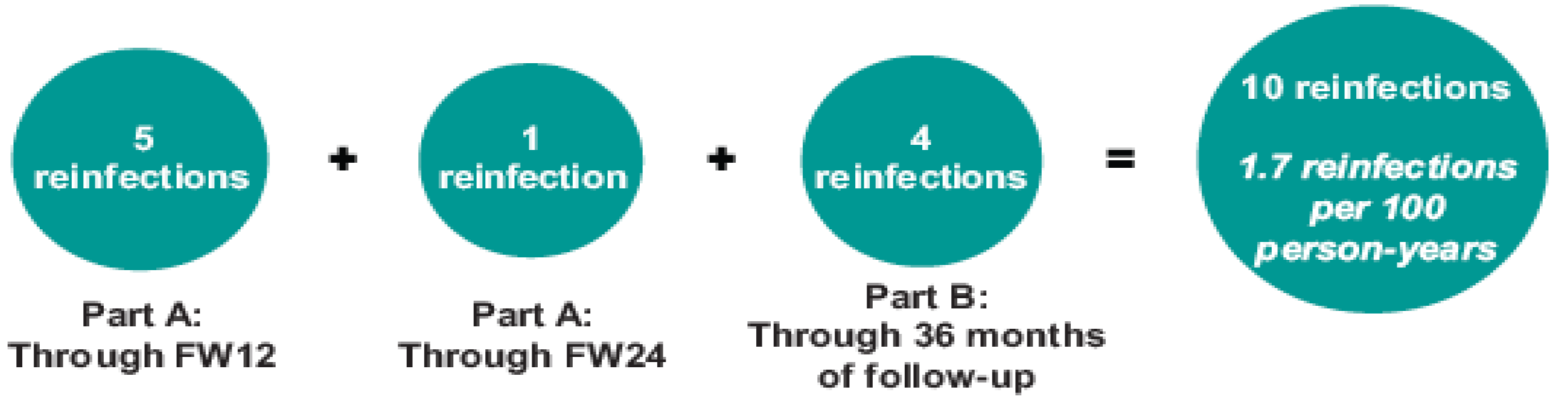
Serum viscosity:
V.N.= 1.6-2.2

| | Serum viscosity | cryocrit | HCV-RNA |
|---|---|---|---|
| Agosto 2018 | 2 | 6% | <15 |
| Settembre 2018 | 2 | 4% | <15 |
| Ottobre 2018 | 2,1 | 4,1% | < 15 |

## Reinfection

- The incidence of reinfection was higher among participants with reported injection drug use compared with those with no reported injection drug use (**Figure 4**)

### Figure 4. Incidence of Reinfection




| | Number of reinfections | Person-years follow-up[a] | Reinfection rate per 100 person-years (95% CI) |
|---|---|---|---|
| **All persons (n = 296)** | 10 | 604 | 1.7 (0.8, 3.0) |
| **Part B (n = 199)** | | | |
| Participants who reported injection drug use (n = 95) | 6[b] | 275 | 2.2 (0.8, 4.8) |
| Participants who did not report injection drug use (n = 96) | 1 | 287 | 0.3 (<0.1, 1.9) |

CI, confidence interval; FW, follow-up week.

[a]From end of treatment through 36 months of follow-up.
[b]Of these 6 reinfections, 3 occurred during part A and 3 occurred during part B.

- Two participants had recurrent viremia and subsequent spontaneous clearance of infection (**Figure 5**)

***Grebely J et al, AASLD 2019***

# Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) for 12 Weeks in People with HCV GT 1-6 and Recent Injecting Drug Use

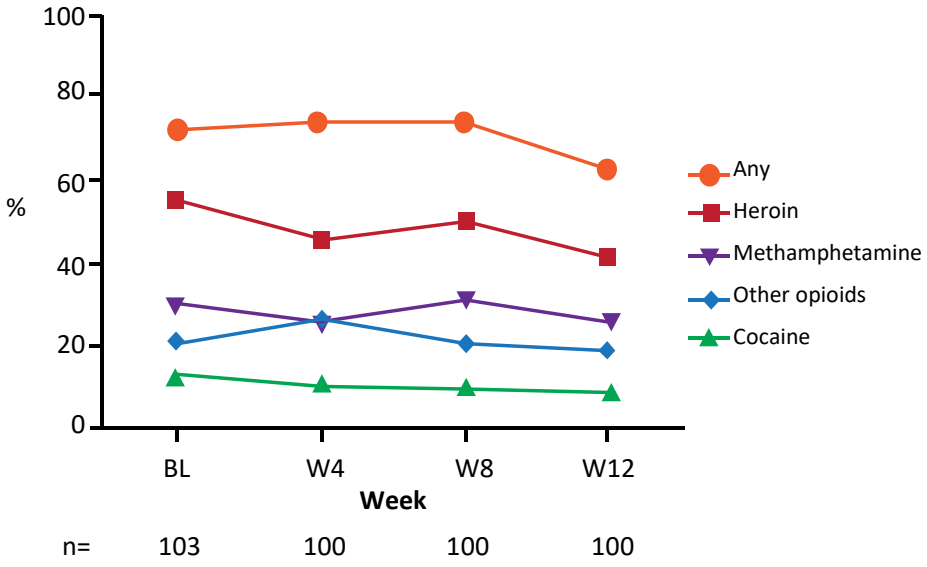
International Phase 4, open-label study of **103 patients**

## Baseline Demographics

| | SOF/VEL (12 weeks) n=103 |
|---|---|
| Age <40 years | 25 (24%) |
| Female sex | 29 (28%) |
| HCV genotype 1 / 2 / 3 /4 | 36 (35) / 5 (5)<br>60 (58) / 2 (2) |
| Fibrosis stage (METAVIR)<br>F0-F1 / F2-F3 / F4 | 59 (62) / 27 (28)<br>9 (9) |
| Injecting drug use (in the last month) | |
| Heroin | 57 (55%) |
| Methamphetamines | 31 (30%) |
| Other opioids | 22 (21%) |
| Cocaine | 13 (13%) |
| ≥Daily injecting drug use (in last month) | 27 (26%) |
| Current OST, n (%) | |
| Methadone | 45 (44%) |
| Buprenorphine ± naloxone | 16 (16%) |

Included patients with recent injection drug use (last 6 months) and compensated liver disease

## Drug Use During Therapy



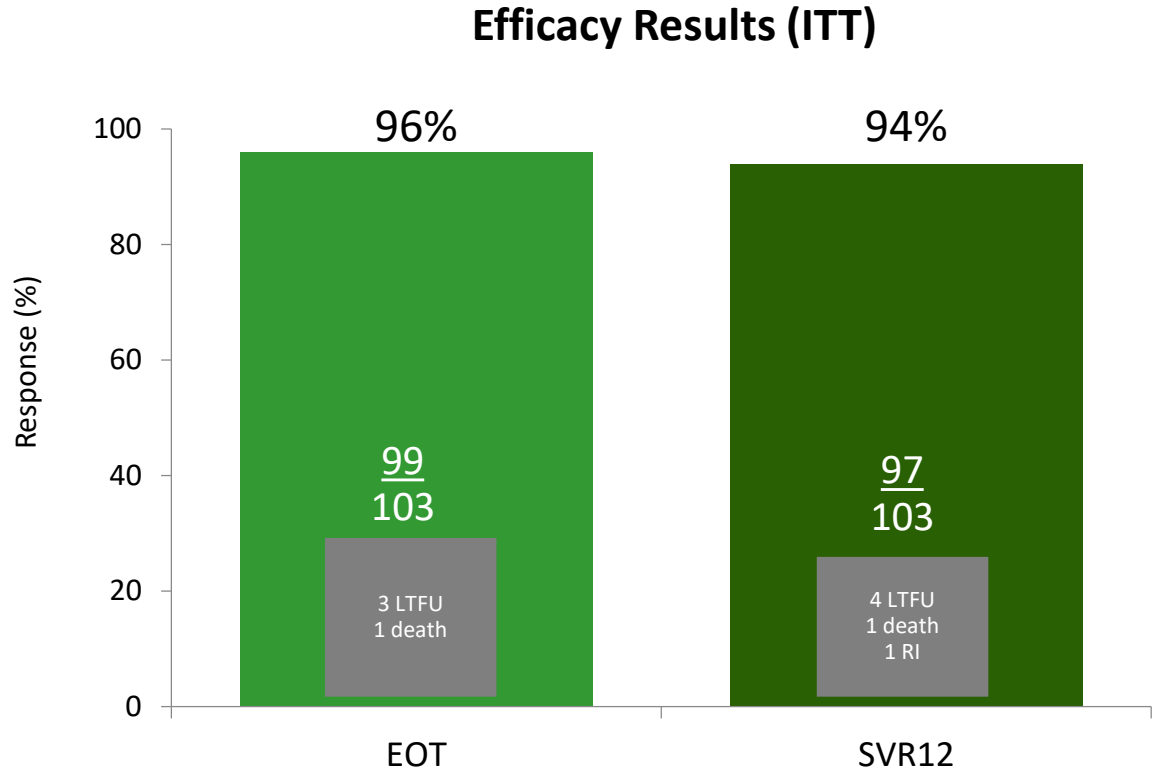

## Adherence to HCV therapy

- Median: 94%
- Mean: 89%

**The majority of patients continued drug use throughout HCV therapy**

‡

# Efficacy and Safety of SOF/VEL for 12 Weeks in People with HCV GT 1-6 and Recent Injecting Drug Use




LTFU: loss to follow-up; RI: re-infection
n=4 did not complete treatment (3 LTFU, 1 overdose death)
n=6 did not have an SVR12 (4 LTFU, 1 overdose death, 1 reinfection)

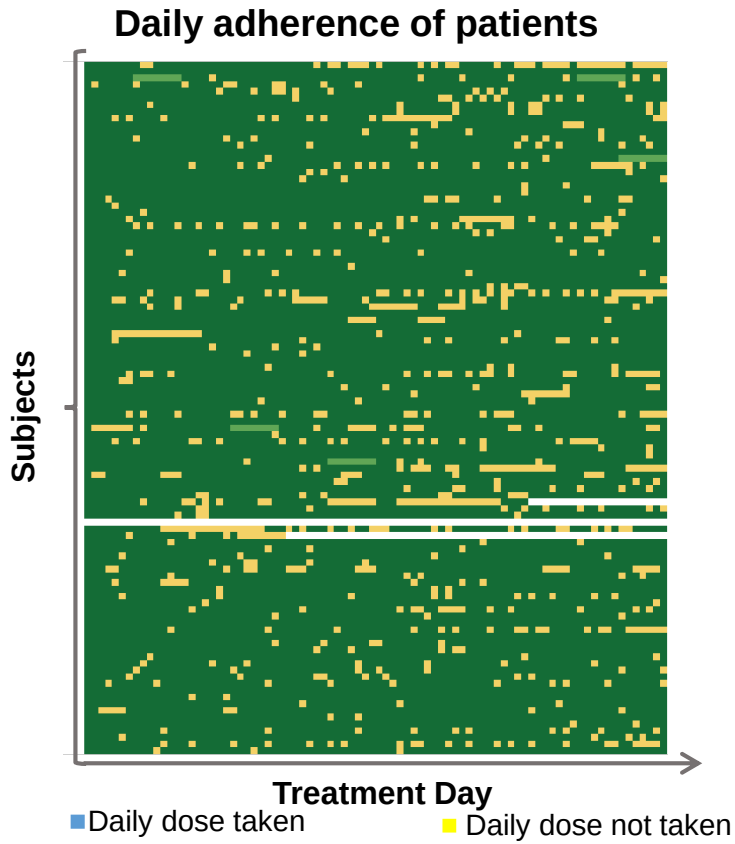
**SOF/VEL for 12 weeks in patients with recent injecting drug use led to high SVR12 rates despite ongoing drug use**

Grebely J, INHSU 2017, Oral_THU-1040

# Adherence to SOF/VEL among People with CHC Infection and Recent Injection Drug Use

- 34% of the patients non-adherent*
- SVR rates were similar for adherent and non adherent groups (94%) and no virologic failure observed in both groups

| Factors associated with non adherence | OR (CI) |
|---|---|
| Stimulant injection (last month) | 2.77 (1,18-6.50) |
| Stimulant injected on treatment | 3.39 (1.19-9.67) |




**Non-adherence was associated with recent/on treatment stimulant injection but had no impact on SVR rates**

*Non-adherent: missed >8 doses

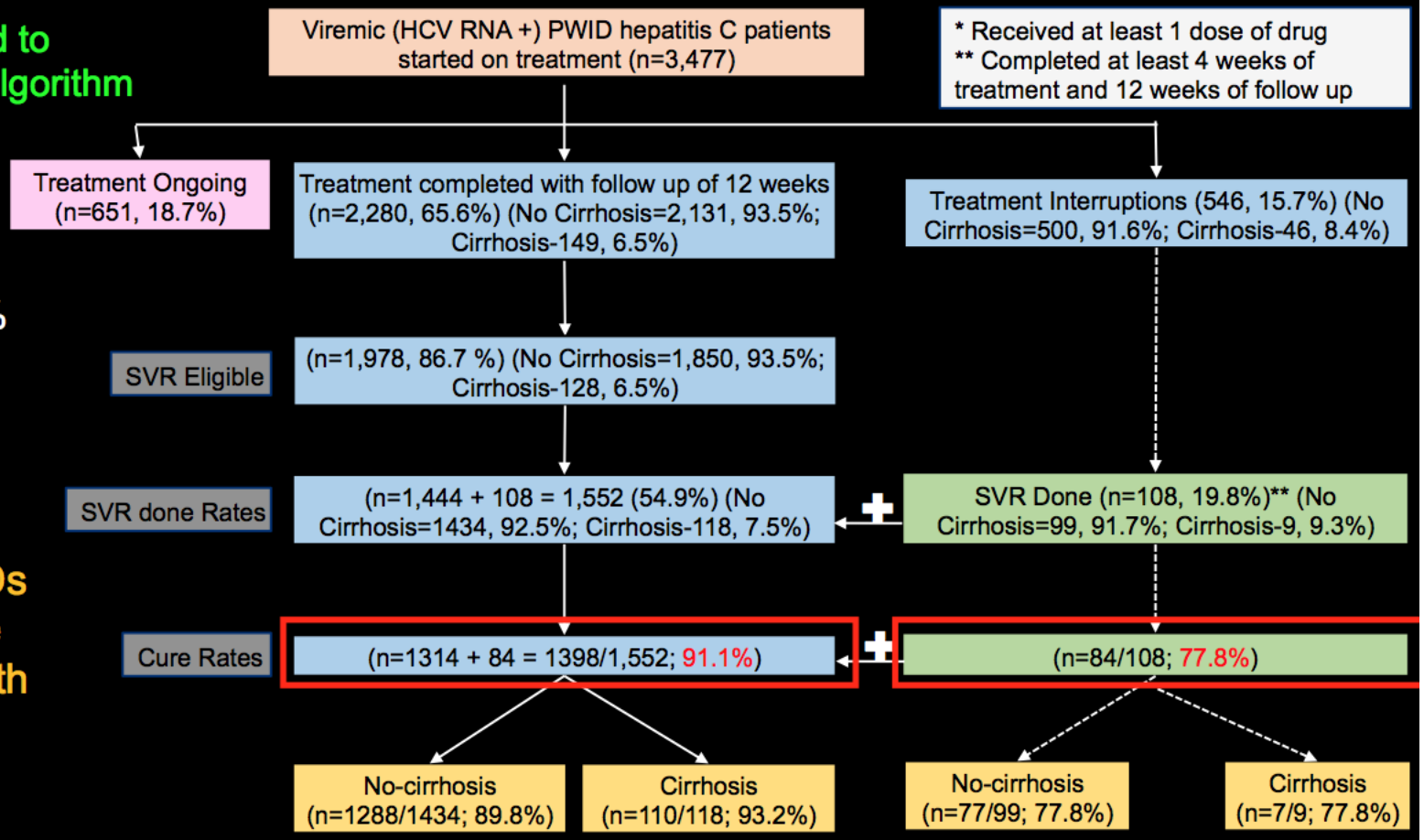
Cunningham EI, INHSU 2018, Oral # (or Oral Sep 21st, 2018)

# Feasibility of Treating PWIDs in Public Health Setting

Primary care providers trained to provide care using standard algorithm

- 3477 PWIDs initiated treatment
- 7% cirrhosis
- $SVR_{12}$ was achieved in 91% in a modified ITT analysis
- Treatment interruptions were common and reduced SVR rate to 78%

Decentralized care of PWIDs using DAA regimens is safe and effective even those with cirrhosis.




Dhiman et al Abstract 0165

Schmidbauer Abstract 1561; Sulkowski1554; Nallapeta 1589

JOURNAL
OF HEPATOLOGY

# EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018☆

European Association for the Study of the Liver*


The goals of HCV treatment in PWIDs are to prevent the complications of chronic hepatic and extra-hepatic HCV-associated disease like in any other group of HCV-infected patients, but also to prevent onward transmission of HCV. Treatment uptake

before.[249,250] After DAA treatment, the rate of persistent reinfections observed was 4.2 per 100 person-years in 74 patients included in the C-EDGE CO-STAR study who achieved SVR with grazoprevir and elbasvir and injected drugs post-SVR.[252] To

It is important to acknowledge without stigma that reinfection may occur. Thus, patients who injected drugs during the year preceding treatment should be offered ideally bi-annual, at least annual testing for reinfection after DAA-induced SVR. In addition, testing should be offered after particular episodes implying a high risk of reinfection. When reinfection is detected, a new course of HCV treatment should be offered, with a 3-month delay to allow for possible spontaneous clearance, except if urgent treatment is needed.

# Grazie

**… Buon Natale e un meritato riposo**