

X Workshop Nazionale Innovazione e Ricerca per la Pratica Clinica

TERAPIE INNOVATIVE DELLE EPATITI CRONICHE VIRALI

Firenze, 13-14 Gennaio 2020

IL PAZIENTE CON CIRROSI SCOMPENSATA

S.O.C. Malattie Infettive I Firenze

Direttore Dr P. Blanc

L. Attala, F. Baragli, A. Degli Esposti, F. Esperti, S. Esperti, A. Gabbuti, L. Mecocci, C. Pallotto, P. Pierotti, E. Salomoni; F. Vichi

F.F. N. 1944 (76 aa) PESO 83 ALTEZZA 186 (BMI 24) ASTEMIO NON FUMA
NON PRECEDENTI DI T.D.

APPENDICECTOMIA. RISCONTRO NEL 2000 DI EPATITE CRONICA, HCV POS
GENOTIPO 1B, HBV NEGATIVO SEGUITO DA ALTRA STRUTTURA.

2003 TENTATIVO DI TRATTAMENTO CON PEGIFN+RIBAVIRINA, SOSPESO PER
INTOLLERANZA

DA ALLORA CONTROLLI PERIODICI ECOGRAFICI E LABORATORISTICI CON
SEGNI DI EVOLUZIONE SCLEROGENA.

2013 EGDS: ASSENZA DI VARICI ESOFAGEE, ERNIA JATALE, MICROPOLIPO
SESSILE NON PIÙ CONTROLLATO

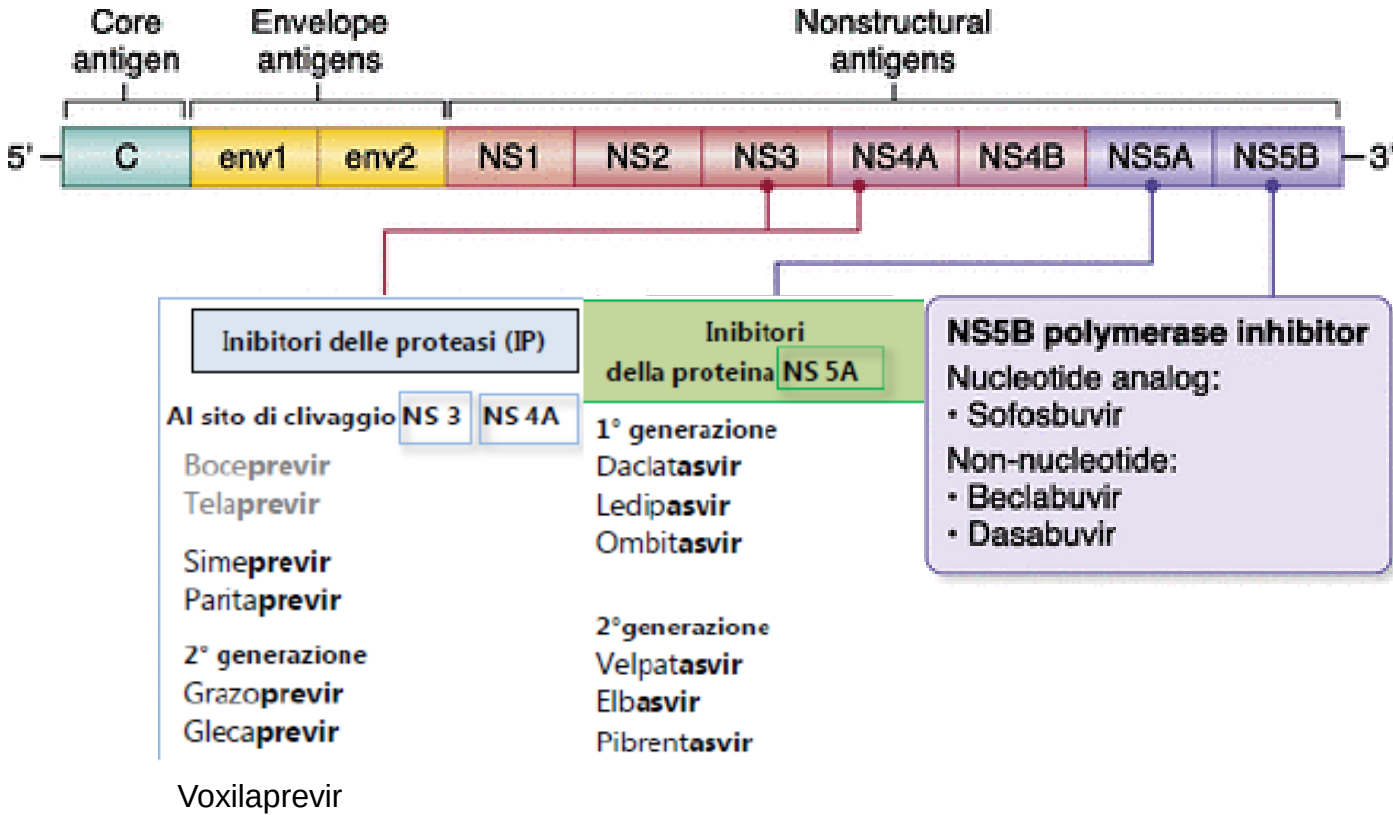
AGOSTO 2016 ACCEDE AL DEA PERCHÉ DA 20 GG DISTENSIONE E
DOLORE ADDOMINALE DIFFUSI.

ECO ADDOME STRUTTURA DISOMOGENEA, MARGINI IRREGOLARI, ASCITE,
VENA PORTA PERVIA, MILZA 14,5 CM

- ▶ Viene ricoverato in Malattie Infettive dell'OSMA
- ▶ All'ingresso Hb 15,3 plt 89.000 INR 1,29 FBG 251 creatinina 0,77
ammonio 119 Na 137 K 4,1 alfafeto proteina 17.4 AST 45 ALT 48 bil
tot 1,93 Prot tot. 6,8 Alb 64,2 A1 4,1 A2 10,4
B1 5,5 A2 3,4 Y22,4 HCV-RNA 1410000 HBsAg neg HBsAc neg
- ▶ Child-Pugh 7pt= B MELD 12 FIB4 5,33 (= fibrosi severa/cirrosi)
- ▶ EGDS: riscontro di varici esofagee F2 sottoposte a legatura
- ▶ Alla dimissione plt 74000 INR 1,32 Ammonio 89 AST 63, ALT 69, bil.
Tot. 1,6 Na 135 piastrinopenia 60.000 cp. MELD11
- ▶ furosemide, kanrenoato K, lattulosio, rifaximina
- ▶ Al controllo a un mese ha effettuato EGDS: decorso post legatura regolare.
- ▶ eco addome: assenza di lesioni focali e di ascite

- 
- ▶ A due mesi dalla dimissione ulteriore rivalutazione al nostro ambulatorio
 - ▶ Hb 14,3 plt 54.000 AST 59 ALT 80 Bil T 1,36 Ammonio 72 creat 1,05 MELD 8
 - ▶ Ecografia quadro stazionario senza riscontro di versamento ascitico
 - ▶ Child-Pugh 5=A

The Four Classes of DAAs	Very Roughly What the DAAs Do
NS3/4A Protease Inhibitors (PIs)	work by blocking a viral enzyme (protease) that enables the hep C virus to survive and replicate in host cells.
Nucleoside and Nucleotide NS5B Polymerase Inhibitors	directly target the hep C virus to stop it from making copies of itself in the liver. They attach themselves onto the genetic information, called RNA, to block the virus from multiplying.
NS5A Inhibitors	block a virus protein, NS5A, that HCV needs to reproduce and for various stages of infection.



Genotipo 1a, 1b naive o experienced ad IFN/RBV con cirrosi Child-Pugh A con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

PAR/OMB/RTV + DAS + RBV 12-24 settimane	Ottimale	●
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in pazienti in classe A5 di CPT, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "sub-ottimali" e "sconsigliati". La durata del trattamento è di 12 settimane nei genotipi 1b e 24 settimane negli 1a. Tale regime va considerato in pazienti in grado di tollerare la ribavirina.		
SOF + DCV + RBV 12 settimane SOF + DCV 24 settimane	Ottimale	●
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "sub-ottimali" e "sconsigliati". L'opzione di terapia a 12 settimane con ribavirina va considerata in pazienti in grado di tollerarla; si può considerare anche di estendere questo schema a 24 settimane nel caso dei pazienti più difficili da trattare, in particolare se experienced.		
SOF + LDV + RBV 12 settimane SOF + LDV 24 settimane	Ottimale	●
Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti "sub-ottimali" e "sconsigliati". L'opzione di terapia a 12 settimane con ribavirina va considerata in pazienti in grado di tollerarla; si può considerare anche di estendere questo schema a 24 settimane nel caso dei pazienti più difficili da trattare, in particolare se experienced.		

- ▶ PAR/OMB/RTV + DAS 12 settimane (1b)

CHILD A Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in pazienti in classe A di Child-Pugh, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. Nei pazienti con genotipo 1b la durata del trattamento è di 12 settimane senza ribavirina, mentre per i pazienti con genotipo 1a è di 24 settimane con ribavirina, ed è pertanto consigliata solo per quei pazienti in grado di tollerarla.

- ▶ **CHILD B** PAR/OMB/RTV + DAS ± RBV 12-24 settimane **Sconsigliata** Questa combinazione terapeutica presenta un potenziale aumentato rischio di tossicità correlato alla presenza di un inibitore della proteasi di HCV, e conseguente potenziale aggravio della malattia epatica in pazienti in classe Child B.

- ▶ **Terapia ottimale in Child-Pugh B:** DAC/SOF + Riba12w / DAC/SOF 24w
LDV/SOF +Riba/12w /LDV/SOF 24w
SOF + VEL + RBV 12 settimane

Criterio 1 AIFA (CPT A5)

Genotipo	Regimi Pangenotipici		Regimi Genotipo dipendenti
	SOF/VEL	GLE/PIB	GZR/EBR
Genotipo 1a	12 settimane	12 settimane	12 settimane se HCVRNA <800.000 IU/MI e no RAS significative in NS5a
Genotipo 1b	12 settimane	12 settimane	12 settimane
Genotipo 2	12 settimane	12 settimane	No
Genotipo 3	12 settimane +- RBV	12-16 settimane	No
Genotipo 4	12 settimane	12 settimane	12 settimane se HCV RNA <800.000 IU/MI
Genotipo 5	12 settimane	12 settimane	No
Genotipo 6	12 settimane	12 settimane	No

Criterio 1 AIFA (CPT A6-B9)

Genotipo	Regimi Pangenotipici		Regimi Genotipo dipendenti
	SOF/VEL	GLE/PIB	GZR/EBR
Genotipo 1a	12 settimane + RBV	No	No
Genotipo 1b	12 settimane + RBV	No	No
Genotipo 2	12 settimane + RBV	No	No
Genotipo 3	12 settimane + RBV	No	No
Genotipo 4	12 settimane + RBV	No	No
Genotipo 5	12 settimane + RBV	No	No
Genotipo 6	12 settimane + RBV	No	No



► Ottobre 2016 si concorda di iniziare terapia con 3D + ribavirina 800 mg per 12w

- 
- ▶ A 2w sta discretamente; effettua controlli ematici ; in Hb 11.→riduce ribavirina a 1cp; invariata la restante terapia
 - ▶ Alla IVw incremento di creatinina 1,3 e K 5,7 con riduzione di Na 130; sospende kanrenoato; prosegue lattulosio 1 per tre, Rifaximina e anti H2; sospeso momentaneamente anche propranololo per ipotensione; Hb 11 sospensione della ribavirina
 - ▶ AST 32 ALT 28 bil t. 1,3HCV-RNA 21 UI/ml MELD 11

- ▶ 6° w di terapia. Eco addome presenza di versamento ascitico che si dispone uniformemente in cavità addominale, meno consistente rispetto all'indagine di dicembre. Presenza di noduli rigenerativi con una nodularità prevalente di 2 cm al IV segmento
- ▶ kanrenol 100 2cp e lasix 2cp;
- ▶ 7° w **Non più evidente la raccolta ascitica** si riduce lasix 1cp e kanrenol 100 1cp
- ▶ RMN con lesione focale compatibile per nodulo displasico
- ▶ EGDS: varici esofagee F1 F2 non sanguinanti
- ▶ Peso stazionario
- ▶ A VIII w di terapia HCV-RNA NR creatinina 1,04 bil 0,88
- ▶ MELD 8



► Il paziente conclude il trattamento alla XII w con HCV-RNA NR

► Dopo 4° w

ER ma relapse dopo sospensione della terapia con HCV-RNA $1,4 \times 10^6$

Viene effettuato prelievo per Resistenze virali

NS3: 1b (90.24%)

Drug	Prediction		Scored Mutations
Asunaprevir	resistant		168V
Boceprevir	substitution on scored position		168V
Grazoprevir	reduced susceptibility		168V
Paritaprevir	resistant		168V
Simeprevir	resistant		168V
Telaprevir	susceptible		none

NS5A: 1b (93.43%)

Drug	Prediction		Scored Mutations
Daclatasvir	resistant		93H
Elbasvir	resistant		93H
Ledipasvir	resistant		93H
Ombitasvir	resistant		93H
Velpatasvir	resistant		93H

NS5B: 1b (94.59%)

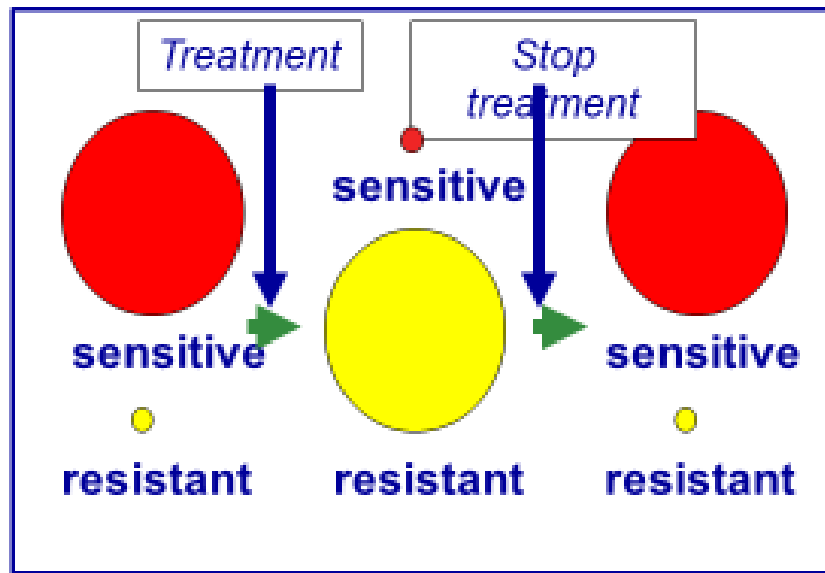
Drug	Prediction		Scored Mutations
Dasabuvir	resistant		316Y
Sofosbuvir	susceptible		none

	Drug	Prediction		Scored Mutations
NS3	Asunaprevir	susceptible		168V
	Boceprevir	Substitution on scored position		168V
	Grazoprevir	Susceptible		168V
	paritaprevir	Susceptible		168V
	Simeprevir	Resistant		168V
	Telaprevir	Substution on scored position		NONE
NS5A	Daclatasvir	Resistant		93H
	Elbasvir	Resistant		93H
	Ledipasvir	Resistant		93H
	Ombitasvir	Resistant		93H
	Velpatasvir	Substution on scored position		93H
NS5B	Dasabuvir	Susceptible		315Y
	Sofosbuvir	Susceptible		None

Resistant-associated Variants

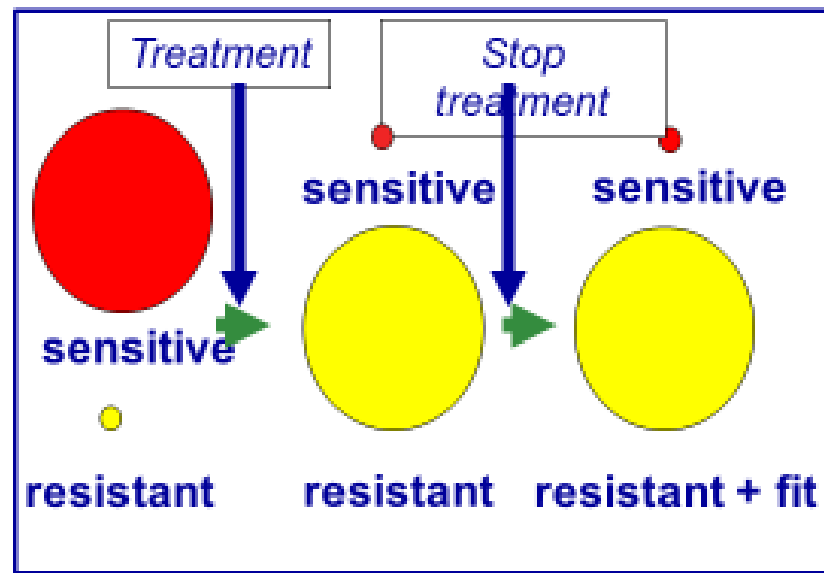
NS3-4A resistant variants

- disappear within few months
- replacement by wild-type virus
- spontaneous reversion to wild-type



NS5A resistant variants

- persist for years
- naturally more fit than wild-type virus
- unable to revert to wild-type virus



Resistance-Associated Substitutions in the Hepatitis C Virus (HCV) Nonstructural Protein 5A (NS5A) Gene
Associated With Resistance to NS5A Inhibitors, by Genotype

HCV Drug	HCV Genotype								
	Fold-Change								
	RASs in HCV Genotype 1a						RASs in HCV Genotype 1b		
	M28T	Q30R	L31M	L31V	Y93H	Y93N	L31V	Y93H	Y93N
Daclatasvir	>100×	>1000×	>100×	>1000×	>1000×	>10,000×	<10×	20×	50×
Elbasvir	20×	>100×	>10×	>100×	>1000×	>1000×	<10×	>100×	NA
Ledipasvir	20×	>100×	>100×	>100×	>1000×	>10,000×	>20×	>100×	NA
Ombitasvir	>1000×	>100×	<3×	>100×	>10,000×	>10,000×	<10×	20×	50×
Pibrentasvir	<3×	<3×	<3×	<3×	<10×	<10×	<3×	<3×	<3×
Ruzasvir ^b	<10×	<10×	<10×	<10×	<10×	<10×	<10×	<10×	<10×
Velpatasvir	<10×	<3×	20×	50×	>100×	>1000×	<10×	<3×	NA

Abbreviations: EC₅₀, median effective concentration; HCV, hepatitis C virus; NA, data not available; RAS, resistance-associated substitution.

^aRASs highlighted in red are more likely to confer a clinical impact due to the high fold-change. RASs highlighted in orange have an intermediate impact on efficacy. RASs highlighted in shades of green are not likely to have a clinically significant impact.

genotypes did not affect the other, and therefore, they retain activity despite resistance to current NS5A inhibitors



▶ 10/7/17

sta bene, cirrosi in compenso, gli esami vanno bene; prosegue la terapia in corso

▶ 9/9/17

esami stazionari; MELD 8

▶ RMN conferma la presenza di nodulo displasico di dimensioni immutate. Ascite assente.

▶ 1/18. Comparsa di ascite risolta con incremento dosaggio diuretici

▶ Contatta Pisa per prospettiva trapiantologica, per età e per caratteristiche del nodulo (displasico e non neoplastico) non è eleggibile a trapianto.

▶ EGDS varici F2: gastroenterologo esclude la necessità di eseguire legatura delle varici

▶ HCV-RNA 1790000

Genotipo 1a, 1b naive o *experienced* a IFN/RBV con cirrosi Child-Pugh B con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

Il trattamento del paziente in classe B di Child-Pugh è suggerito in ogni caso sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica, in centri epatologici con comprovata esperienza nella gestione dei pazienti con malattia epatica avanzata, in quanto non è escluso che la malattia possa progredire pur in presenza dell'abbattimento della replicazione virale. **L'utilizzo di inibitori della proteasi NS3/4A pone il rischio di tossicità e di aggravio della malattia epatica.**

SOF + VEL + RBV 12 settimane

Ottimale



Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di profilo di sicurezza. L'utilizzo della ribavirina va sempre considerato in pazienti in grado di tollerarla. Questo schema può essere utilizzato anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV.

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

SOF + GZR/EBR + Ribavirina

SOF + GLE/PIB + Ribavirina.

RITRATTAMENTO DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA O CIRROSI EPATICA CHE HA FALLITO UN PRECEDENTE TRATTAMENTO BASATO SU REGIMI COMPRENDENTI ≥ 2 DAA

Cirrosi Epatica Child B

SOF + VEL + RBV 24 settimane

Ottimale

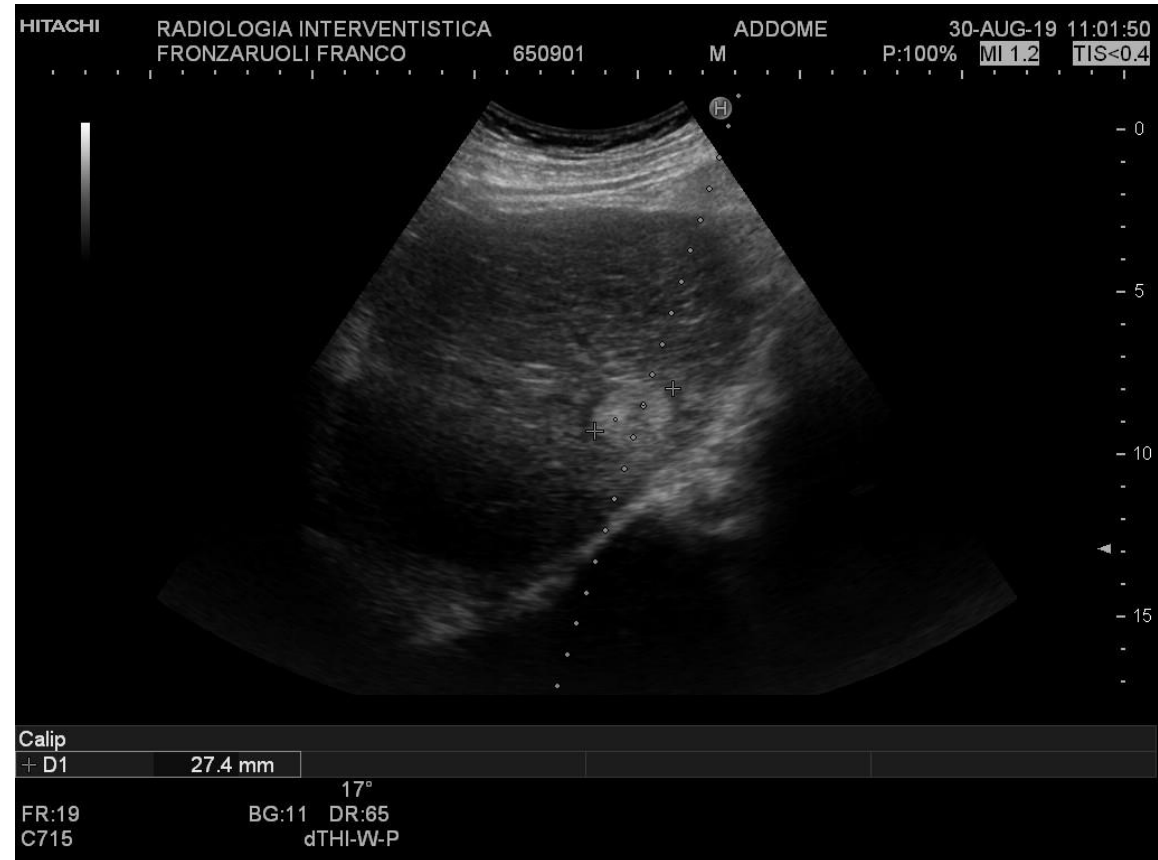
Questo schema rappresenta l'opzione terapeutica di scelta in termini di efficacia ed effetti collaterali. La ribavirina va utilizzata se tollerata.

- 
- ▶ Inizia Sofosbuvir+Velpatasvir+ribavirina a dosaggio ridotto (600mg); si programmano i controlli; assume atenololo 40mg 1/2cp, furosemide, kanrenoato, lattulosio
 - ▶ A 4, 12,w HCV-RNA <15
 - ▶ Durante il trattamento la Hb si è mantenuta >11G/di
 - ▶ Peso stabile
 - ▶ Ai primi di luglio ha completato il ciclo terapeutico.
 - ▶ A tutt'oggi il paziente si mantiene HCV-Rna < 15

- 
- ▶ A maggio 2019 paziente clinicamente stabile, ecograficamente il nodulo già precedentemente segnalato e fino ad allora apparentemente stabile risulta incrementato.
 - ▶ GB 3530 GR 4310000 Hb 13,9 plt 62000 creatinina 1,02 eGFR 72 AST 28 ALT 24 GGT 56 Na 138 K 4,3 HCV-RNA <15 alfaFetoproteina 5,9 (v.n. <9)
 - ▶ Viene richiesta RM: la nodularità segnalata in corrispondenza del IV segmento epatico risulta discretamente aumentata con diametro max attuale di 2,3 cm (ex 2cm)..... I reperti descritti orientano per nodulo evolutivo

Valutazione radiologo interventista

Lesione delle dimensioni massime di 29 mm localizzata a sede contigua al ramo portale sn. In relazione alla richiesta di valutazione per trattamento locoregionale ablativo ritengo la procedura non indicata per la sede della lesione limitrofa al tronco portale sn.



- 
- ▶ Novembre 2019 viene sottoposto a termocoagulazione.
 - ▶ A un mese la RMN mostra esiti del trattamento senza residui di malattia

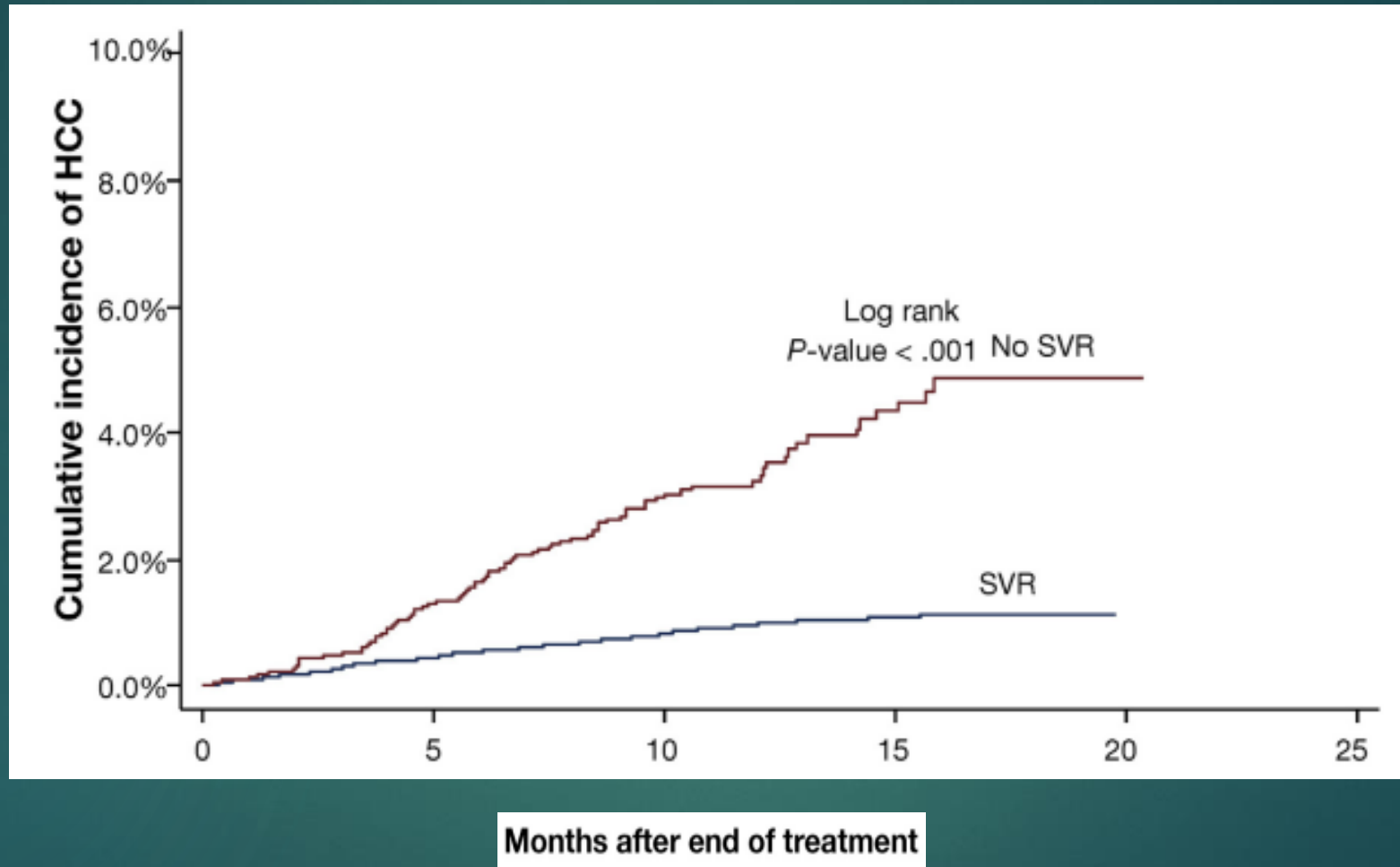
.Association Between SVR and Incident HCC in Patients Treated With DAA Agents

SVR	PY of follow-up	HCC N	Incidence rate (per 100 PY, 95% CI)	Adjusted hazard ratio ^a (95% CI)	P value
No	2547.34	88	3.45 (2.73–4.18)	1	
Yes	20,415.3	183	0.90 (0.77–1.03)	0.28 ^b (0.22–0.36)	<.0001

CI, confidence interval; DAA, direct acting antiviral; HCC, hepatocellular cancer; HCV, hepatitis C virus; **PY, person-years**; SVR, sustained virological response.

A Multivariable model adjusted for age, gender, race, cirrhosis diagnosis, HCV genotype, diabetes, HIV, alcohol use, drug use, Deyo index, and number of outpatient visits in the year prior to DAA treatment

Cumulative incidence of hepatocellular cancer (HCC) among 22,500 patients treated with DAA agents. SVR, sustained virological response.



Risk for Hepatocellular Carcinoma After Hepatitis C Virus Antiviral Therapy With Direct-Acting Antivirals: Case Closed?

RAOEL MAAN & JORDAN J. FELD *Gastroenterology* 2017

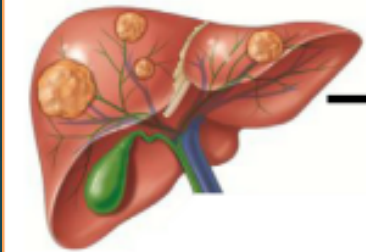
- ▶ Nonostante la riduzione del rischio di HCC, il rischio assoluto persiste (1%) anche nei pazienti con SVR dopo trattamento con DAAs (età avanzata, piastrinopenia, diabete come fattori di rischio indipendenti)
(van der Meer *J Hepatol.* 2017)
- ▶ La sorveglianza per HCC è necessaria comunque per tutti i pazienti che hanno progredito in cirrosi o hanno una fibrosi avanzata (come indicato da elevati valori di FIB-4) al momento della SVR

Kanwal F et al. *Gastroenterology.* 2017;153(4)

Direct-Acting Antiviral Therapy Is Associated With Improved Survival in Patients With a History of Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter North American Cohort Study

Does DAA therapy improve survival in patients with a history of complete response to HCC treatment?

HCV-associated HCC



Complete response to HCC treatment

DAA Therapy



Impact on survival?

Design:



- 31 centers in North America including 797 patients with HCV-associated HCC with complete radiographic response
- 383 (48.1%) received DAA therapy
 - 414 (51.9%) untreated

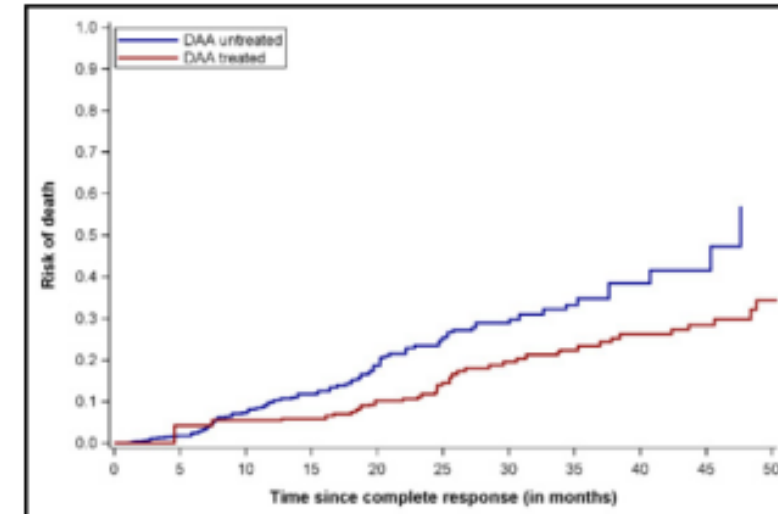
Results:

DAA Treated:
4.6 deaths per 100 person-years follow-up

DAA Untreated:
19.6 deaths per 100 person-years follow-up

Multivariable analysis

- Adjusted for site, age, sex, Child Pugh score, AFP, tumor burden and HCC treatment modality



DAA therapy associated with lower mortality:
HR: 0.54; 95%CI: 0.33 – 0.90

GRAZIE PER L'ATTENZIONE





KEEP CALM
AND
VADO IN
PENSIONE

