

Associazione di farmaci antivirali ad azione diretta nel trattamento dell'epatite C cronica

VOLUME 2. Protocolli di trattamento di 12 settimane

**Principali evidenze emerse durante
il *Liver Meeting*[®] dell'AASLD
(Boston, 11-15 novembre 2016)**

Commenti e testi scientifici a cura di:

Dottor Alessio Aghemo

Professor Pietro Lampertico

*Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico,
Università degli Studi di Milano*



ASSOCIAZIONE DI FARMACI ANTIVIRALI AD AZIONE DIRETTA NEL TRATTAMENTO DELL'EPATITE C CRONICA

VOLUME 2. PROTOCOLLI DI TRATTAMENTO DI 12 SETTIMANE

Principali evidenze emerse durante il *Liver Meeting*[®] dell'AASLD (Boston, 11-15 novembre 2016)

ISSN 1974-6679

ISBN 978 88 6756 228 2

Redazione

Elena Bernacchi

Massimo Chiesa

Maddalena Castelli

Claudio Oliveri

Produzione

Mary Rusconi



Springer Healthcare

Communications

Via Decembrio, 28
20137 Milano

www.springerhealthcare.it

© 2017 Springer Healthcare Italia Srl

Therapy Perspectives. Registrazione del Tribunale di Milano n. 128 del 10 marzo 1997

Direttore responsabile: Giuliana Gerardo

Pubblicazione non *peer-reviewed*, fuori commercio, riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Healthcare Italia Srl. Springer Healthcare Italia Srl è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione. Nota di Springer Healthcare Italia Srl: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia Srl non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia Srl.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Questa pubblicazione è consultabile online dai medici registrati al sito www.springerhealthcare.it nella sezione Riviste/Testate Registrate.

Associazione di farmaci antivirali ad azione diretta nel trattamento dell'epatite C cronica

VOLUME 2. Protocolli di trattamento di 12 settimane

Principali evidenze emerse durante il *Liver Meeting*[®] dell'AASLD (Boston, 11-15 novembre 2016)

Commenti e testi scientifici a cura di:

Dottor Alessio Aghemo, Professor Pietro Lampertico

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano

Indice

Analisi integrata di SOF + RBV, LDV/SOF o SOF/VEL per il trattamento dell'infezione cronica da HCV di genotipo 4	2
<i>Abstract 75: T Asselah, et al.</i>	
Valutazione non invasiva della regressione di fibrosi e cirrosi del fegato in pazienti con epatite C cronica trattati con antivirali orali pan-genotipici ad azione diretta	4
<i>Abstract 815: G Chen, et al.</i>	
Ledipasvir/sofosbuvir in pazienti egiziani con infezione cronica da HCV di genotipo 4	6
<i>Abstract 879: G Shiba, et al.</i>	
Variabili associate agli outcome di trattamento per l'infezione da epatite C di genotipo 1 con antivirali ad azione diretta (DAA): dati dal Registro Tedesco dell'Epatite C (DHC-R)	8
<i>Abstract 881: S Mauss, et al.</i>	
Efficacia <i>real-world</i> di ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) in pazienti con co-infezione da HCV e HIV-1: analisi comparative di trial clinici con quattro coorti <i>real-world</i>	10
<i>Abstract 892: S Naggie, et al.</i>	
Fattori associati con l'aumento persistente dell'alanina aminotransferasi in pazienti trattati con ledipasvir/sofosbuvir o sofosbuvir/velpatasvir	12
<i>Abstract 899: TM Welzel, et al.</i>	
Risposta al trattamento per il virus dell'epatite C con ledipasvir/sofosbuvir in pazienti co-infetti da HIV e HCV: dati <i>real-world</i> in una popolazione di colore	14
<i>Abstract 927: J Banga, et al.</i>	

Analisi integrata di SOF + RBV, LDV/SOF o SOF/VEL per il trattamento dell'infezione cronica da HCV di genotipo 4

Integrated analysis of SOF+RBV, LDV/SOF or SOF/VEL for the Treatment of Genotype 4 chronic HCV Infection

Abstract 75, T Asselah, et al. *Hepatology* 2016;64(1Suppl):40a-1a

Background and aims

About 15% of Hepatitis C (HCV) infections worldwide are genotype 4 (GT4); however, GT4 accounts for most of the HCV cases in Egypt and certain parts of sub-Saharan Africa. In this study, we analyze the safety and efficacy of SOF-based regimens by evaluating the data from 6 studies on patients with GT4 HCV infections.

Methods

We have analyzed data on treatment experience for GT4 HCV from treatment-naïve and treatment-experienced patients enrolled in 6 phase II/phase III trials, including patients with HIV co-infection or compensated cirrhosis. Treatment included either SOF + ribavirin (RBV) for 12-24 weeks (GS-US-334-0114 and GS-US-334-0138), or SOF + velpatasvir (SOF/VEL) for 12 weeks (ASTRAL-1)*, or SOF + ledipasvir (LDV/SOF) for 12 weeks (ION-4, GS-US-337-1119 and SYNERGY).

Results

Outcomes were evaluated for 352 patients, 21% with compensated cirrhosis. The SVR12 rate with SOF + RBV was 82% (134/163). LDV/SOF produced SVR12 rates of 100% (17/17) and 93% (52/56) in cirrhotic and non-cirrhotic patients, respectively. SOF/VEL provided an overall SVR12 rate of 100% (116/116).

Grade 3-4 AEs were reported in 5% (8/163) of patients receiving SOF + RBV, in 1% (1/73) of patients receiving LDV/SOF, and in 2% (2/116) of patients receiving SOF/VEL. Fatigue, nausea and headache were the most commonly reported AEs.

Razionale e obiettivi

Circa il 15% delle infezioni da epatite C (HCV) nel mondo sono di genotipo 4 (GT4); tuttavia, il GT4 rappresenta la maggioranza delle infezioni da HCV in Egitto e in alcune zone dell'Africa sub-sahariana. In questo studio sono state analizzate sicurezza ed efficacia di regimi di trattamento a base di SOF mediante valutazione di dati da 6 studi condotti su pazienti con infezione cronica da HCV GT4.

Metodi

Sono stati analizzati dati sui trattamenti per l'infezione da HCV GT4 di pazienti naïve e non al trattamento arruolati in 6 studi di fase II e III, inclusi pazienti con co-infezione da HIV e cirrosi compensata. I trattamenti includevano SOF + ribavirina (RBV) per 12-24 settimane (GS-US-334-0114 e GS-US-334-0138), o SOF + velpatasvir (SOF/VEL) per 12 settimane (ASTRAL-1)* o SOF + ledipasvir (LDV/SOF) per 12 settimane (ION-4, GS-US-337-1119 e SYNERGY).

Risultati

Gli outcome sono stati valutati in 352 pazienti, il 21% dei quali aveva cirrosi compensata. La percentuale di SVR12 con SOF + RBV era 82% (134/163). Il trattamento con LDV/SOF determinava una percentuale di SVR12 del 100% (17/17) e del 93% (52/56) rispettivamente nei pazienti cirrotici e non cirrotici. SOF/VEL determinava una percentuale globale di SVR12 del 100% (116/116). Eventi avversi (AE) di grado 3-4 sono stati riportati nel 5% (8/163) dei pazienti trattati con SOF + RBV, nell'1% (1/73) dei trattati con LDV/SOF e nel 2% (2/116) di coloro che

Conclusions

We found high cure rates for both treatment-naïve and treatment-experienced patients receiving SOF + RBV for 24 weeks, or either LDV/SOF or SOF/VEL for 12 weeks, regardless of the presence of cirrhosis. Patients receiving 12 weeks of SOF + RBV had higher relapse rates. All regimens were safe and well tolerated, and may provide useful therapeutic options for GT4 RBV infection.

ricevevano SOF/VEL. Gli AE più comunemente riportati sono stati: fatigue, nausea e mal di testa.

Conclusioni

Abbiamo riscontrato alti tassi di guarigione in pazienti trattati con SOF + RBV per 24 settimane, sia naïve sia non al trattamento, e anche nei trattamenti LDV/SOF o SOF/VEL per 12 settimane, indipendentemente dalla presenza di cirrosi. Pazienti che ricevevano SOF + RBV per 12 settimane avevano tassi di recidiva maggiori. Tutti i regimi di trattamento sono risultati sicuri e ben tollerati e potrebbero rappresentare un'utile opzione terapeutica per l'infezione da HCV GT4.

COMMENTO

Il genotipo virale 4 di HCV ha una prevalenza di circa il 10% in Italia con punte più elevate nella comunità nord-africana. Il trattamento per 12 settimane con la combinazione ledipasvir/sofosbuvir, uno dei regimi supportati dalle raccomandazioni EASL, in questa analisi ha ottenuto un tasso di SVR del 100% in pazienti cirrotici e 93% in quelli senza cirrosi.

* Il regime SOF/VEL non è ancora approvato in Italia.

Valutazione non invasiva della regressione di fibrosi e cirrosi del fegato in pazienti con epatite C cronica trattati con antivirali orali pan-genotipici ad azione diretta

Non-invasive assessment of liver fibrosis and cirrhosis regression in chronic hepatitis C patients treated with Pan-oral direct-acting antivirals

Abstract 815: G Chen, et al. *Hepatology* 2016;64(1Suppl):401a

Background and Aims

The advent of direct-acting antiviral (DAA) therapy has greatly increased rates of sustained virological response (SVR) in patients with chronic hepatitis C (CHC). However, the effects of DAA therapy on liver histology remain unknown. We have used non-invasive liver stiffness measurements (LSM) to assess the impact of DAA therapies on liver fibrosis and cirrhosis.

Methods

Chinese patients with genotype 1 CHC (n=175) were treated for 12 weeks with pan-oral DAA therapy (Group 1, ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg), n=123; daclatasvir (60 mg)/sofosbuvir (400 mg), n=50; and paritaprevir (150 mg)/ritonavir (100 mg)/ombitasvir (25 mg) plus dasabuvir (250 mg), n=2). A second group of age and gender matched patients (n=55) treated with long-term pegylated interferon (PEG-IFN) based therapies (median treatment duration: 60 weeks) served as the control group (Group 2). Median follow-up was 44 weeks for group 1 and 46 weeks for group 2. LSM was assessed by transient elastography (TE) at baseline, completion of treatment and end of follow-up. We defined advanced fibrosis or cirrhosis ($F \geq 3$) as an $LSM > 9.5$ kPa.

Results

In Group 1, 172/175 patients (98.3%) achieved SVR by the end of follow-up, compared to 42/55 patients in Group 2 (76.4%) ($p < 0.001$). Median LSM decreased significantly from baseline to treatment end in both groups (Group 1: 12.5 vs 10.6 kPa, $p < 0.001$; Group 2: 15.2 vs 12.1 kPa, $p < 0.001$). There was a significant decrease in median LSM during follow-up in Group 1

Razionale e obiettivi

L'avvento della terapia con antivirali ad azione diretta (DAA) ha incrementato molto i tassi di risposta virologica sostenuta (SVR) nei pazienti con epatite C cronica (CHC). Tuttavia, gli effetti della terapia DAA sull'istologia epatica rimangono sconosciuti. Questo studio ha utilizzato metodi non invasivi di misurazione della rigidità del fegato (LSM) per valutare l'impatto delle terapie DAA su fibrosi e cirrosi del fegato.

Metodi

Centosettantacinque pazienti cinesi con CHC di genotipo 1 sono stati trattati per 12 settimane con terapia DAA orale pan-genotipica (Gruppo 1, ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg), n=123; daclatasvir (60 mg)/sofosbuvir (400 mg), n=50; e paritaprevir (150 mg)/ritonavir (100 mg)/ombitasvir (25 mg) più dasabuvir (250 mg), n=2). Un secondo gruppo (n=55), bilanciato per età e sesso, trattato con terapie a lungo termine a base di interferone pegilato (PEG-IFN) è stato utilizzato come gruppo di controllo (Gruppo 2). La mediana di follow-up è stata di 44 settimane per il gruppo 1 e 46 settimane per il gruppo 2. LSM è stata valutata mediante elastografia transitoria (TE) al baseline, al completamento del trattamento e al termine del follow-up. Abbiamo definito fibrosi avanzata o cirrosi ($F \geq 3$) in caso di $LSM > 9,5$ kPa.

Risultati

Nel Gruppo 1, 172/175 pazienti (98,3%) hanno raggiunto la SVR al termine del follow-up, mentre nel Gruppo 2 a 42/55 pazienti (76,4%) ($p < 0,001$). La LSM mediana si è ridotta significativamente dal baseline al termine del trattamento in entrambi i gruppi (Gruppo

(10.6 vs 8.7 kPa, $p < 0.001$), but not in Group 2 (12.1 vs 13.2 kPa, $p = 0.378$). The median LSM reduction from baseline to the end of follow-up in Group 1 was 1.8 kPa, which was similar to the median reduction in LSM in Group 2 (2.4 kPa, $p = 0.08$). At baseline, 105/175 patients in Group 1 (60.0%) had advanced liver fibrosis or cirrhosis ($F \geq 3$); this improved to 95/175 patients by treatment end (54.3% $p < 0.001$), with further improvement to 81/175 at the end of follow-up (46.3% $p < 0.001$). Similarly, 41/55 patients in group 2 had advanced fibrosis or cirrhosis at baseline (74.5%), and there was significant improvement to 34/55 patients after PEG-IFN treatment (61.8%; $p < 0.001$), but no further improvement at the end of follow-up (65.4%; $p = 0.378$).

Conclusion

During treatment of genotype 1 CHC with DAA therapies and during the subsequent follow-up, fibrosis and cirrhosis significantly regressed. Improvements in LSM obtained after 12 weeks of treatment with DAA therapies were equivalent to those seen with long-term PEG-IFN treatment.

1: 12,5 vs 10,6 kPa, $p < 0,001$; Gruppo 2: 15,2 vs 12,1 kPa, $p < 0,001$). C'è stata una riduzione significativa della LSM mediana durante il follow-up nel Gruppo 1 (10,6 vs 8,7 kPa, $p < 0,001$), ma non nel Gruppo 2 (12,1 vs 13,2 kPa, $p = 0,378$). La riduzione della LSM mediana dal baseline al termine del follow-up nel Gruppo 1 è stata di 1,8 kPa, simile alla riduzione nel Gruppo 2 (2,4 kPa, $p = 0,08$). Al baseline, 105/175 pazienti nel Gruppo 1 (60%) aveva fibrosi epatica avanzata o cirrosi ($F \geq 3$); al termine del trattamento questo dato risultava migliorato passando a 95/175 (54,3%, $p < 0,001$) con un ulteriore miglioramento (81/175) al termine del follow-up (46,3%, $p < 0,001$). Allo stesso modo, 41/55 pazienti nel Gruppo 2 avevano fibrosi epatica avanzata o cirrosi al baseline, e si è osservato un miglioramento significativo (34/55) dopo trattamento con PEG-IFN (61,8%, $p < 0,001$) senza ulteriore miglioramento al termine del follow-up (65,4%, $p = 0,378$).

Conclusioni

Durante il trattamento della CHC di genotipo 1 con terapie DAA e durante il successivo follow-up, la fibrosi e la cirrosi regrediscono significativamente. I miglioramenti nella LSM che si ottengono dopo 12 settimane di trattamento con DAA sono equivalenti a quelli osservati con trattamento a lungo termine con PEG-IFN.

COMMENTO

Lo studio analizza in maniera dinamica i cambiamenti dell'elastografia epatica misurata tramite Fibroscan® in pazienti trattati con regimi privi (n=175) o contenenti interferone (n=55). Gli Autori hanno osservato una diminuzione dei valori di Fibroscan® alla fine del trattamento e alla fine del follow-up (circa 44 settimane dopo la fine della terapia). La quota di pazienti definiti come $F \geq 3$ diminuiva in parallelo, 60% al basale e 46% alla fine follow-up.

Ledipasvir/sofosbuvir in pazienti egiziani con infezione cronica da HCV di genotipo 4

Ledipasvir/sofosbuvir in egyptian patients with chronic genotype 4 HCV infection

Abstract 879: G Shiba, et al. *Hepatology* 2016;64(1Suppl):436a-7a

Background

The prevalence of chronic hepatitis C (HCV) infection in Egypt is the highest in the world; >90% of patients are infected with genotype 4 (GT4). A 12-week Phase II study in France of ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) revealed an SVR12 rate of 93% (41/44). The present ongoing study is evaluating the safety and efficacy of LDV/SOF, with or without ribavirin (RBV), for treating chronic HCV GT4 infections in treatment-naïve (TN) and previously treated (PT) patients in Egypt.

Methods

TN patients were randomized (stratified by cirrhosis status) to receive either 8 or 12 weeks of LDV/SOF ± RBV*, whereas IFN-experienced patients were randomized to 12 weeks of LDV/SOF ± RBV and SOF-experienced patients received 12 weeks of LDV/SOF with RBV. The primary endpoint: SVR12. Secondary endpoints: SVR4, safety, tolerability.

Razionale

La prevalenza dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV) in Egitto è la più alta del mondo; più del 90% dei pazienti sono infettati dal genotipo 4 (GT4). Uno studio di fase II di 12 settimane condotto in Francia con ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) ha riscontrato una percentuale di risposta virologica sostenuta a 12 settimane (SVR12) del 93% (41/44). Il presente studio, ancora in corso, valuta la sicurezza e l'efficacia di LDV/SOF, con o senza ribavirina (RBV), per il trattamento delle infezioni da HCV GT4 in pazienti egiziani naïve al trattamento (TN) e precedentemente trattati (PT).

Metodi

Pazienti TN (stratificati a seconda dello stato cirrotico) sono stati randomizzati a ricevere 8 o 12 settimane di LDV/SOF ± RBV*, mentre i pazienti già trattati con interferone (IFN) sono stati randomizzati a 12 settimane di LDV/SOF ± RBV e i pazienti già trattati con SOF hanno invece ricevuto 12 settimane di trattamento.

Tabella. Tassi SVR4 preliminari in pazienti con HCV-4, che hanno raggiunto 4 settimane post-trattamento

Pazienti	LDV/SOF 8 settimane	LDV/SOF + RBV 8 settimane	LDV/SOF 12 settimane	LDV/SOF + RBV 12 settimane
Naïve al trattamento				
Totali	95% (41/43)	95% (40/42)	98% (42/43)	98% (41/42)
Senza cirrosi	97% (35/36)	97% (34/35)	100% (34/34)	97% (33/34)
Con cirrosi	86% (6/7)	86% (6/7)	89% (8/9)	100% (8/8)
Precedentemente trattati				
Totali	n.a.	n.a.	100% (17/17)	100% (24/24)*
Senza cirrosi	n.a.	n.a.	100% (11/11)	100% (17/17)
Con cirrosi	n.a.	n.a.	100% (6/6)	100% (7/7)

*18 trattati con IFN e 6 trattati con SOF

Results

One hundred seventy TN patients with GT4 HCV infections were enrolled and treated; 54% male, mean (range) age 42 (21, 74), mean (range) BMI 30.4 (21.0, 50.0) kg/m²; compensated cirrhosis was present in 18%; 78% had non-CC interleukin-28B genotypes.

Eighty-four PT patients (74 with IFN and 10 with SOF) were enrolled: 76% male, mean (range) age 50 (23, 74), mean (range) BMI kg/m² 29.3 (19.1, 50.0), 27% with compensated cirrhosis, and 84% with non-CC interleukin-28B genotypes. Six TN patients did not achieve SVR4: relapse (n=4), rebound (n=1), and early study discontinuation (n=1); all PT patients achieved SVR4 (Table). SVR12 data for all groups is forthcoming. The most common adverse events (>10% of patients in any treatment group) are headache and fatigue. Serious adverse events have been reported for 4 patients: 3 injuries (2 traffic accidents, 1 fracture), and 1 unusual chest pain. None of the serious events was considered to be study drug-related; 1 led to treatment discontinuation (traffic accident).

Conclusions

Although preliminary, these results support the usefulness of 12 weeks of therapy with LDV/SOF for patients with GT4 HCV and the potential effectiveness of 8 weeks of LDV/SOF therapy for TN patients*.

to con LDV/SOF più RBV. L'endpoint primario era la SVR12. Endpoint secondari erano: SVR a 4 settimane (SVR4), sicurezza e tollerabilità.

Risultati

Centosettanta pazienti TN con infezione da HCV GT4 sono stati arruolati e trattati. Il 54% erano maschi, l'età media era 42 anni (range 21-74), il BMI era 30,4 kg/m² (range 21-50). Nel 18% dei casi era presente cirrosi compensata; il 78% delle infezioni era di genotipo non-CC dell'interleuchina 28B. Sono stati arruolati pazienti PT (74 trattati con IFN e 10 con SOF): il 76% erano maschi, l'età media era 50 anni (range 23-74), il BMI medio era 29,3 kg/m² (range 19,1-50), il 27% aveva cirrosi compensata e l'84% delle infezioni era di genotipo non-CC dell'interleuchina 28B. Sei pazienti TN non hanno raggiunto SVR4, di questi sono stati osservati: 4 recidive, 1 rebound e 1 interruzione precoce dello studio. Tutti i pazienti PT hanno raggiunto SVR4 (Tabella). I dati di SVR12 per tutti i gruppi saranno disponibili a breve. Gli eventi avversi più comuni (più del 10% dei pazienti in ogni gruppo di trattamento) sono stati mal di testa e fatigue. Eventi avversi gravi sono stati riportati in 4 pazienti: 3 lesioni (2 incidenti automobilistici, 1 frattura) e 1 caso insolito di dolore al petto. Nessun evento avverso grave è stato considerato correlato al trattamento. Un incidente automobilistico ha portato all'interruzione del trattamento.

Conclusioni

Sebbene preliminari, questi risultati supportano l'utilità di 12 settimane di trattamento con LDV/SOF in pazienti con HCV GT4 e la potenziale efficacia di 8 settimane di LDV/SOF in pazienti TN*.

COMMENTO

I dati di questo studio, condotto in pazienti egiziani con infezione da HCV di genotipo 4, supportano l'utilità del trattamento con LDV/SOF per 12 settimane. La prevalenza del genotipo 4 in Italia (pari a circa il 10%) è molto inferiore a quella riscontrata nella popolazione egiziana (pari a circa il 90%).

* In Italia, il trattamento indicato in caso di infezione da HCV di genotipo 4 è LDV/SOF per 12 settimane nei pazienti senza cirrosi e LDV/SOF + ribavirina per 12 settimane nei pazienti con cirrosi compensata.

Variabili associate agli outcome di trattamento per l'infezione da epatite C di genotipo 1 con anti-virali ad azione diretta (DAA): dati dal Registro Tedesco dell'Epatite C (DHC-R)

Variables associated with treatment outcomes for hepatitis C genotype 1 infection with direct-acting antivirals (DAA): data from the German Hepatitis C Registry (DHC-R)

Abstract 881: S Mauss, et al. *Hepatology* 2016;64(1Suppl):438a

Introduction

SVR rates in the pivotal trials of direct-acting antiviral (DAA) drugs in patients with HCV genotype 1 (GT1) were greater than 90%. These data now require confirmation in real-world settings with more difficult-to-treat patients.

Methods

The present study is based on data from the German Hepatitis C Registry, a national multicentre real-world cohort. Patients receive treatment at their doctors' discretion; their data are entered into the database via a web interface and undergo rigorous monitoring for data quality. The present study is based on information from 6,034 patients followed for ≥ 40 weeks from the start of antiviral therapy.

Results

We enrolled 5,110 patients with GT1 HCV infections between February 2014 and May 2015. At analysis, SVR12 outcomes were available for 3,439 patients: 44% women, median age 55 years, 98% Caucasian, 48% treatment-naïve, 30% with cirrhosis, 10% with HCV viral loads (RNA) >6 Mio IU/mL. Co-morbidities

Introduzione

I tassi di SVR nei principali trial sui farmaci antivirali ad azione diretta (DAA) in pazienti con HCV genotipo 1 (GT1) sono superiori al 90%. Questi dati richiedono ora una conferma in pazienti più difficili in contesti *real-world*.

Metodi

Il presente studio si basa sui dati del registro per l'epatite C tedesco, uno studio multicentrico di coorte nazionale. I pazienti ricevono trattamento a discrezione del loro medico; i dati sono inseriti in un database tramite un'interfaccia web e sottoposti a rigorosi controlli di qualità. Il presente studio si basa sulle informazioni di 6034 pazienti seguiti per più di 40 settimane dall'inizio della terapia antivirale.

Risultati

Sono stati arruolati 5110 pazienti con infezione da HCV GT1 tra febbraio 2014 e maggio 2015. Al momento dell'analisi erano disponibili le SVR di 3439 pazienti con età mediana di 55 anni, di cui il 44% erano donne, il 98% era caucasico, il 48% naïve al trattamento, il 30% aveva cirrosi e il 10% presentava

Tabella. Trattamenti e relativi dati sulla SVR12 in pazienti con HCV-1

Trattamento	Cirrotici	SVR, ITT	Persi/senza dati	Che hanno interrotto	Relapse/NR
PegIFN + RBV + SOF	21,9%	84% (274/328)	5% (17/328)	<1% (1/328)	11% (36/328)
SIM + SOF \pm RBV	61,3%	86% (245/284)	5% (13/284)	<1% (2/284)	8% (24/284)
SOF + DCV \pm RBV	45,1%	95% (502/528)	2% (11/528)	<1% (3/528)	2% (12/528)
LDV/SOF \pm RBV	22,8%	94% (1734/1836)	3% (57/1836)	<1% (15/1836)	2% (30/1836)
OBV/PTV/r + DSV \pm RBV	28,4%	94% (367/390)	2% (7/390)	3% (10/390)	2% (6/390)

affected 75% of patients, the most frequent being cardiovascular 27%, psychiatric 15%, drug abuse 13%, diabetes 10%, thyroid dysfunction 10%. Treatment regimens and responses are shown in Table. SVR12 response rates were 91% in patients with GT1a and 93% in patients with GT1b infections. After adjusting the multivariate analysis for age, gender, viral RNA load, platelets, cirrhosis, GT1 subtype and treatment regimen, we found that response was associated with antiviral regimen (OR 1.48 (1.37-1.60); $p < 0.001$), cirrhosis (OR 0.60 (0.45-0.80); $p < 0.001$) and older age (OR 1.49 (1.08-2.07); $p < 0.05$). The overall response for patients with HIV-coinfection ($n=247$) was 93%, which did not differ significantly from patients with HCV-monoinfection. 53% of patients reported AEs, with fatigue (23%), headache (16%), nausea (7%) and insomnia (6%) the most frequent. Serious AEs were reported in 3% of patients; 16 patients (0.3%) died.

Conclusions

SVR12 rates in this real-life cohort were similar to those in controlled clinical trials. Antiviral therapy choice was associated with outcome; older age had positive predictive power, and cirrhosis had negative predictive power for response. The low dropout rate confirms reports of favorable adherence.

carica virale HCV (RNA) >6 Mio UI/ml. Il 75% dei pazienti presentava comorbidità; le più frequenti erano cardiovascolari (27%), psichiatriche (15%), abuso di droghe (13%), diabete (10%), disfunzioni tiroidee (10%). I regimi di trattamento e le risposte sono mostrati nella tabella. I tassi di risposta SVR12 erano del 91% in pazienti con infezioni di GT1a e del 93% in pazienti con infezioni di GT1b. Dopo aggiustamento dell'analisi multivariata per età, sesso, carica virale, piastrine, cirrosi, sottotipo GT1 e regime di trattamento, abbiamo riscontrato che la risposta era correlata al regime antivirale (OR 1,48 (1,37-1,60); $p < 0,001$), alla cirrosi (OR 0,60 (0,45-0,80); $p < 0,001$) e all'età avanzata (OR 1,49 (1,08-2,07); $p < 0,05$).

La risposta globale per i pazienti con co-infezione da HIV ($n=247$) era del 93%, non significativamente diversa da quella dei pazienti con mono-infezione da HCV. Il 53% dei pazienti ha riportato eventi avversi (AE), i più frequenti erano: fatigue (23%), mal di testa (16%), nausea (7%) e insonnia (6%). AE gravi sono stati riportati dal 3% dei pazienti; 16 (0,3%) sono morti.

Conclusioni

I tassi di SVR12 in questa coorte *real-life* sono risultati simili a quelli dei trial clinici controllati. La scelta della terapia antivirale è risultata correlata all'outcome; l'età avanzata ha avuto un valore predittivo positivo e la cirrosi un valore predittivo negativo di risposta. Il basso tasso di abbandoni conferma le evidenze di una buona aderenza.

COMMENTO

Lo studio conferma le raccomandazioni EASL, che non considerano la combinazione SOF/SIM come ottimale nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1. In questa coorte *real-life* i tassi di SVR12 sono simili a quelli dei trial clinici controllati; l'età risulta correlata positivamente alla risposta, mentre la cirrosi risulta correlata negativamente. L'outcome è correlato al tipo di terapia antivirale scelta.

Efficacia *real-world* di ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) in pazienti con co-infezione da HCV e HIV-1: analisi comparative di trial clinici con quattro coorti *real-world*

Real-world effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) in patients coinfecting with HCV and HIV-1: a comparative analysis of clinical trials with four real-world cohorts

Abstract 892: S Naggie, et al. *Hepatology* 2016;64(1Suppl):445a

Background and aims

SOF-based regimens have provided similar responses in patients with HCV mono-infection and those with HIV/HCV co-infection in controlled clinical studies. Moreover, responses to SOF-based regimens in the setting of real-world cohorts (RWC) of patients with HCV mono-infection are similar to those obtained in controlled trials. This relationship has not been established for patients with HIV/HCV co-infection. In the present study, we compare SVR12 rates obtained with ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF; single tablet regimen) for HCV genotype 1 in patients with HIV/HCV co-infections enrolled in clinical trials vs those in RWC.

Methods

LDV/SOF for HIV/HCV co-infection was assessed in the ERADICATE, ION-4, and ANRS HC3 1

Razionale e obiettivi

In studi clinici controllati, di trattamento a base di SOF hanno fornito risposte simili in pazienti con mono-infezione da HCV e con co-infezione da HIV/HCV. Inoltre, le risposte a regimi basati su SOF in coorti *real-world* (RWC) di pazienti con mono-infezione da HCV sono simili a quelle ottenute in trial controllati. Questa relazione non è stata stabilita per i pazienti con co-infezione da HIV/HCV. Nel presente studio confrontiamo i tassi di SVR12 ottenuti con ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF; regime in singola compressa) per infezioni da HCV di genotipo 1 in pazienti con co-infezione da HIV/HCV arruolati in trial clinici vs quelli arruolati negli studi RWC.

Metodi

LDV/SOF per le co-infezioni da HIV/HCV sono stati valutati nei trial clinici: ERADICATE, ION-4,

Tabella. Dati sull'impiego di LDV/SOF ± RBV in pazienti con co-infezione da HIV/HCV

	N	SVR12
Trial clinici		
ERADICATE	50	98% (49/50)
ION-4	327	96% (314/327)
SOFTRIH	68**	100% (65/65)
Coorti <i>real-world</i>		
TRIO*	150	98% (147/150)
ASCEND	88	91% (80/88)
Portogallo	287	97% (279/287)
Veterans Affairs, USC*	208	93% (193/208)

*include pazienti trattati per 8 settimane; **65 pazienti valutabili

SOFTRIH clinical trials, and compared to the HCV-TRIO, ASCEND, Portugal, and Veterans Affairs (USC) RWCs. Each RWC had at least 50 co-infected patients, and represented different populations recruited in both the U.S. and Europe from settings including university hospitals, urban primary care centers and public health institutions. Baseline patient data and SVR12 rates were analyzed.

Results

From the clinical trial setting 445 patients were included: 79% men, 40% black, 20% with cirrhosis. From the real-world setting 733 patients were included: 79% men, 41% black, 30% with cirrhosis (demographic information not available for all RWC patients). Treatment duration (LDV/SOF) in the clinical trials was 12 or 24 weeks, which provided an SVR12 rate of 97%, overall. Treatment duration for patients in the RWCs was 8, 12, or 24 weeks (LDV/SOF ± RBV), which provided an SVR12 rate of 95%, overall. Results from each trial are in Table.

Conclusions

Response to SOF-based therapy in patients with HIV/HCV co-infection in RWCs correlates closely with that in controlled clinical trials. Efficacy was high in all populations, including black patients and previously treated patients with cirrhosis. Thus the response rates from clinical trials can be generalized to HIV/HCV co-infected patients in the real-world setting.

e ANRS HC3 1 SOFTRIH e confrontati con i RWC HCV-TRIO, ASCEND, Portogallo e Veterans Affairs (USC). Ogni RWC includeva almeno 50 pazienti con co-infezione e rappresentava diverse popolazioni reclutate in USA e in Europa in contesti comprendenti: ospedali universitari, centri urbani di medicina di base e istituzioni di salute pubblica. Sono stati analizzati i dati dei pazienti al baseline e i tassi di SVR12.

Risultati

Dal setting dei trial clinici sono stati inclusi 445 pazienti: 79% maschi, 40% neri, 20% con cirrosi. Dal *real-world* sono stati inclusi 733 pazienti: 79% uomini, 41% neri e 30% con cirrosi (le informazioni demografiche non sono disponibili per tutti i pazienti delle RWC). La durata del trattamento (LDV/SOF) nei trial clinici era 12 o 24 settimane e portava ad un tasso globale di SVR12 del 97%. Nelle RWC la durata del trattamento (LDV/SOF ± RBV) era di 8, 12 o 24 settimane e portava a un tasso di SVR12 del 95%. I risultati di ogni trial sono nella tabella.

Conclusioni

La risposta alla terapia a base di SOF in pazienti con co-infezione da HIV/HCV nelle RWC è correlata strettamente con quella osservata nei trial clinici controllati. L'efficacia è alta in tutta la popolazione, inclusi i neri e i pazienti con cirrosi precedentemente trattati. Dunque, i tassi di risposta dei trial clinici possono essere generalizzati ai pazienti con co-infezione HIV/HCV in contesti *real-world*.

COMMENTO

Gli schemi di trattamento antivirale con DAA in pazienti con co-infezione da HIV-HCV non presentano differenze rispetto alle raccomandazioni nel paziente mono-infetto. Lo studio paragona l'efficacia di LDV/SOF in pazienti co-infetti arruolati in studi clinici o trattati all'interno di coorti di pratica clinica. L'efficacia negli studi clinici è stata del 97% mentre quella nella pratica clinica è stata del 95%.

Fattori associati con l'aumento persistente dell'alanina aminotransferasi in pazienti trattati con ledipasvir/sofosbuvir o sofosbuvir/velpatasvir

Factors associated with persistent alanine aminotransferase elevation in patients treated with ledipasvir/sofosbuvir or sofosbuvir/velpatasvir

Abstract 899: TM Welzel, et al. *Hepatology* 2016;64(1Suppl):449a

Background

Viral suppression is accompanied by normalization of ALT levels in most patients with HCV who are treated with DAAs.

The aim of this study was to identify baseline (BL) patient factors associated with persistently elevated ALT at the end of treatment (EOT).

Methods

We included patients from the safety analysis sets of the phase III ASTRAL 1-3 trials (SOF/VEL)* and ION 1-3 trials (LDV/SOF ± RBV), for patients with data at both BL and EOT who received at least 8 weeks of treatment (n=3394).

Razionale

La soppressione virale è associata alla normalizzazione dei livelli di alanina aminotransferasi (ALT) nella maggioranza dei pazienti con HCV trattati con antivirali ad azione diretta (DAA). Lo scopo di questo studio è identificare i fattori presenti al baseline (BL) associati con elevazione persistente della ALT al termine del trattamento (EOT).

Metodi

Sono stati inclusi pazienti presenti nell'analisi di sicurezza dei trial di fase III ASTRAL 1-3 (SOF/VEL)* e ION 1-3 (LDV/SOF ± RBV), che avessero dati sia al BL che all'EOT e che avessero ricevuto almeno 8 settimane di trattamento (n=3394).

Tabella. Caratteristiche al basale di pazienti con ALT elevata trattati con LDV/SOF o SOF/VEL*

	ALT elevata alla fine della terapia (n=200)	ALT normalizzata alla fine della terapia (n=2287)
Pazienti		
Maschi	67% (n=133)	61% (n=1396)
Con BMI ≥ 30 kg/m ²	37% (n=73)	24% (n=555)
Con Hb A1C ≥ 6,5	15% (n=29)	6% (n=139)
Con Cirrosi	42% (n=83)	19% (n=425)
Con IL28B CC	29% (n=57)	30% (n=689)
Parametri (valori medi)		
Età	52	53
BMI	29,0	27,2
Hb A1C	5,7%	5,5%
HCV RNA, log ₁₀ UI/ml	6,3	6,4
ALT, U/L	142	92
AST, U/L	107	70

Results

2487/3394 patients (73%) had had elevated ALT (>ULN) at BL and received treatment for ≥ 8 weeks. ALT normalized after starting therapy with LDV/SOF \pm RBV or SOF/VEL* in most patients; however, 200/2487 patients (8%) had persistently elevated ALT at EOT (Table). At BL, these latter patients were more likely to have cirrhosis, cholelithiasis, diabetes mellitus, hypertension or hepatic steatosis; were more likely to be receiving beta blocking agents or medication for diabetes; these patients had also higher values for hemoglobin A1c and BMI. Most patients who had elevated ALT at BL achieved HCV RNA < LLOQ by week 4; 2193/2287 patients with ALT normalization (96%) achieved SVR12, and 193/200 patients with persistently elevated ALT (97%) achieved SVR12.

Conclusions

Treatments were highly efficacious in patients with elevated ALT at BL, regardless of whether ALT normalized within 8 weeks. Patients with persistently elevated ALT after DAA treatment for HCV should be examined for other causes of liver inflammation.

Risultati

2487/3394 pazienti (73%) avevano avuto una ALT elevata (maggiore del limite superiore di normalità - ULN) al BL e avevano ricevuto il trattamento per più di 8 settimane. La ALT risultava normalizzata dopo inizio della terapia con LDV/SOF \pm RBV o SOF/VEL* nella maggioranza dei pazienti; tuttavia 200/2487 pazienti (8%) presentava ALT persistentemente elevate all'EOT (Tabella). Al BL, questi ultimi pazienti avevano una maggiore probabilità di avere cirrosi, colelitiasi, diabete mellito, ipertensione o steatosi epatica; avevano più probabilità di ricevere terapia con beta bloccanti o farmaci per il diabete; questi pazienti avevano inoltre valori maggiori di emoglobina glicata (HBA1c) e di BMI. La maggioranza dei pazienti che avevano ALT elevata al BL raggiungevano valori di HCV RNA minori del limite inferiore di quantificazione (LLOQ) entro la settimana 4; 2193/2287 (96%) pazienti con normalizzazione della ALT raggiungevano la SVR12 e 193/200 (97%) con ALT persistentemente elevata raggiungevano la SVR12.

Conclusioni

I trattamenti sono risultati altamente efficaci nei pazienti con ALT elevata al BL, indipendentemente dalla normalizzazione entro la settimana 8. Pazienti con ALT persistentemente elevata dopo trattamento con DAA per infezione da HCV dovrebbero essere esaminati per altre cause di infiammazione epatica.

COMMENTO

Non è inusuale assistere a valori di ALT che non si normalizzano in corso di trattamento con antivirali contro l'epatite C. La prevalenza e il significato clinico di questo fenomeno è da chiarire. Nell'analisi degli studi registrativi considerati, l'8% dei pazienti, complessivamente, ha mantenuto ALT elevate in terapia. Questi pazienti erano più frequentemente obesi, affetti da steatosi epatica, diabete e cirrosi. Il tasso di SVR è stato del 97% in questi casi.

* Il regime SOF/VEL non è ancora approvato in Italia.

Risposta al trattamento per il virus dell'epatite C con ledipasvir/sofosbuvir in pazienti co-infetti da HIV e HCV: dati *real-world* in una popolazione di colore

Hepatitis C virus treatment response to ledipasvir/sofosbuvir among patients coinfecting with HIV and HCV: real-world data in a black population

Abstract 927: J Banga, et al. *Hepatology* 2016;64(1Suppl):466a

Background

Response rates for pegylated interferon and ribavirin treatment for HCV infection are lower in patients with HIV coinfections. Direct acting antivirals (DAAs) provide very good responses in HCV mono-infected and HIV/HCV co-infected patients. However, lower response rates to ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) have been reported in black patients. The present study investigates this issue in a cohort of HIV/HCV co-infected black patients receiving LDV/SOF.

Methods

This retrospective chart review study was conducted between January 2014 and February 2016 at the University Hospital Infectious Diseases Practice in Newark, New Jersey. We enrolled genotype 1 HIV/HCV co-infected black patients treated with LDV/SOF, collecting data on demographic characteristics, treatment history, LDV/SOF regimen duration and response.

Results

During the study, 52 patients met enrolment criteria; we present data on the first 46 patients: 63% men, mean age 58 years, 37% with cirrhosis, 83% with HCV sub-genotype G1a, 46% non-responders (to pegylated interferon, ribavirin, or boceprevir/telaprevir). At baseline (median values): HCV viral load was 2.9×10^6 IU/mL, CD4+ cell count was $679/\text{mm}^3$, Fibrosure score was 0.66; mean FIB-4 and APRI scores were 2.99 and 0.89. Before starting LDV/SOF treatment, drug interactions had prompted 78% of patients to change antiretroviral therapy. LDV/SOF had been administered for 12 weeks in 37 patients and 24 weeks

Razionale

I tassi di risposta ai trattamenti con interferone pegilato e ribavirina per l'infezione da HCV sono più bassi in pazienti con co-infezione da HIV. Gli antivirali ad azione diretta (DAA) forniscono risposte molto buone nei pazienti con mono-infezione da HCV e con co-infezione da HIV/HCV. Tuttavia, sono stati riportati tassi di risposta più bassi con ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) nei pazienti di colore. Lo studio indaga questo tema in una coorte di pazienti neri co-infettati da HIV/HCV trattati con LDV/SOF.

Metodi

Questo studio retrospettivo è stato condotto tra gennaio 2014 e febbraio 2016 presso l'Ospedale Universitario per le malattie infettive di Newark, New Jersey. Sono stati arruolati pazienti di colore con co-infezione HIV/HCV di genotipo 1 trattati con LDV/SOF. Sono stati raccolti i dati demografici, la storia di trattamento, la durata del regime terapeutico LDV/SOF e la risposta.

Risultati

Durante lo studio, 52 pazienti rispondevano ai criteri di arruolamento. Sono presentati i dati dei primi 46. Il 63% erano maschi, l'età media era 58 anni, il 37% aveva cirrosi; l'83% presentava infezione da HCV di sub-genotipo 1a, il 46% risultava non responder (a interferone pegilato, ribavirina o boceprevir/telaprevir). Al baseline (valori mediani): la carica virale era $2,9 \times 10^6$ UI/ml, la conta dei CD4+ era $679/\text{mm}^3$, il punteggio Fibrosure era 0,66; i punteggi FIB-4 medio e APRI erano 2,99 e 0,89. Prima di iniziare il trattamento con LDV/SOF, la comparsa di interazioni farmacologiche

in 9. AEs (<1% of patients) did not prompt discontinuations. SVR12 was achieved by 94% of patients overall (sub-genotype 1a 92%, prior non responders 95%, cirrhosis 82%); there were 3 relapses (all cirrhotic).

Conclusions

LDV/SOF provided high SVR12 response rates in genotype 1 HIV/HCV co-infected black patients in this real-world cohort and was very well tolerated, supporting the high efficacy of LDV/SOF in this difficult population. Additional studies should examine the effect of adding ribavirin to LDV/SOF in co-infected patients with cirrhosis.

aveva portato il 78% dei pazienti a cambiare terapia antiretrovirale. LDV/SOF sono stati somministrati per 12 settimane in 37 pazienti e per 24 settimane in 9. Eventi avversi (AE) (<1% dei pazienti) non hanno portato all'interruzione. La SVR12 è stata raggiunta globalmente dal 94% dei pazienti, dal 92% dei pazienti con genotipo 1a, dal 95% dei pazienti non responder e dall'82% di coloro che avevano cirrosi. Si sono osservate 3 recidive (tutti pazienti cirrotici).

Conclusioni

In questa coorte *real-world*, la terapia con LDV/SOF ha portato ad alti tassi di risposta SVR12 in pazienti neri co-infettati da HIV/HCV di genotipo 1 ed è stata molto ben tollerata. Questi dati supportano l'alta efficacia di LDV/SOF in questa popolazione difficile. Studi ulteriori dovrebbero esaminare l'effetto di aggiungere la ribavirina a LDV/SOF in pazienti co-infetti con cirrosi.

COMMENTO

La razza afro-americana è un noto fattore predittivo di fallimento dei regimi basati sull'interferone. L'impatto della razza afro-americana in regimi privi di interferone sembra limitato, ma l'interazione tra co-infezione da HIV e razza afro-americana non è stata studiata. In questa analisi su 52 pazienti trattati con LDV/SOF il tasso di SVR è stato complessivamente del 94%, con un tasso di SVR in HCV-1a del 92%. I risultati di questo studio hanno una rilevanza limitata in Italia, vista la bassa prevalenza di pazienti afro-americani infettati da HCV.

