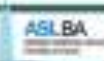




CARD Puglia



XII CONGRESSO

REGIONALE CARD PUGLIA

21-22 aprile 2017

Covo dei Saraceni Hotel

Via Conversano, 1° Polignano a Mare (BA)

Tel. 080 424 0696

www.covodeisaraceni.com

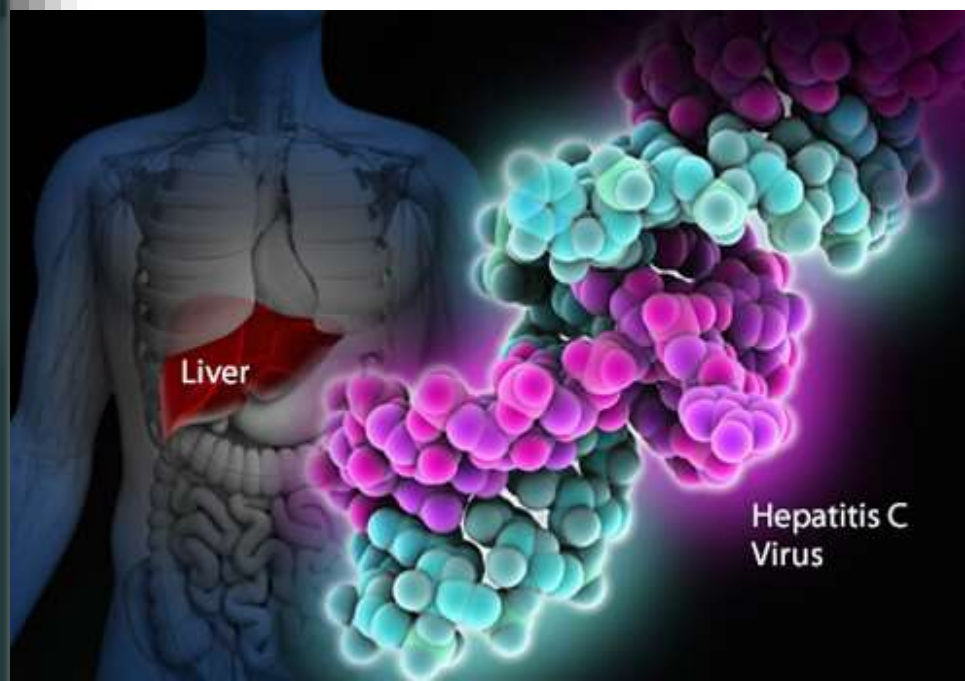
Nuove terapie per HCV e sostenibilità economica

Dott. Ruggero Losappio

U.O.C. di Malattie Infettive

Ospedale di Bisceglie

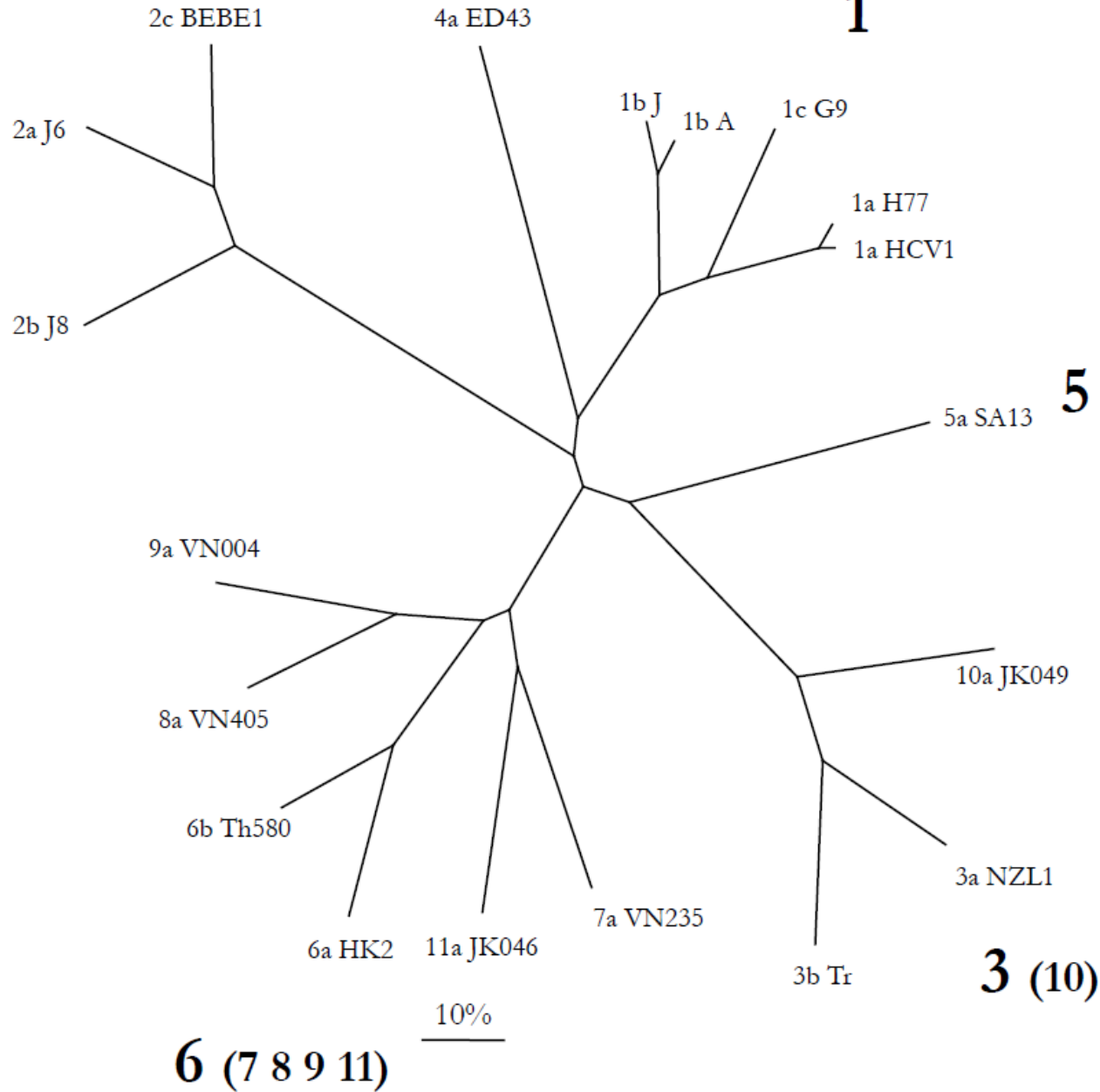
Asl BT



HCV

9213 sites

2

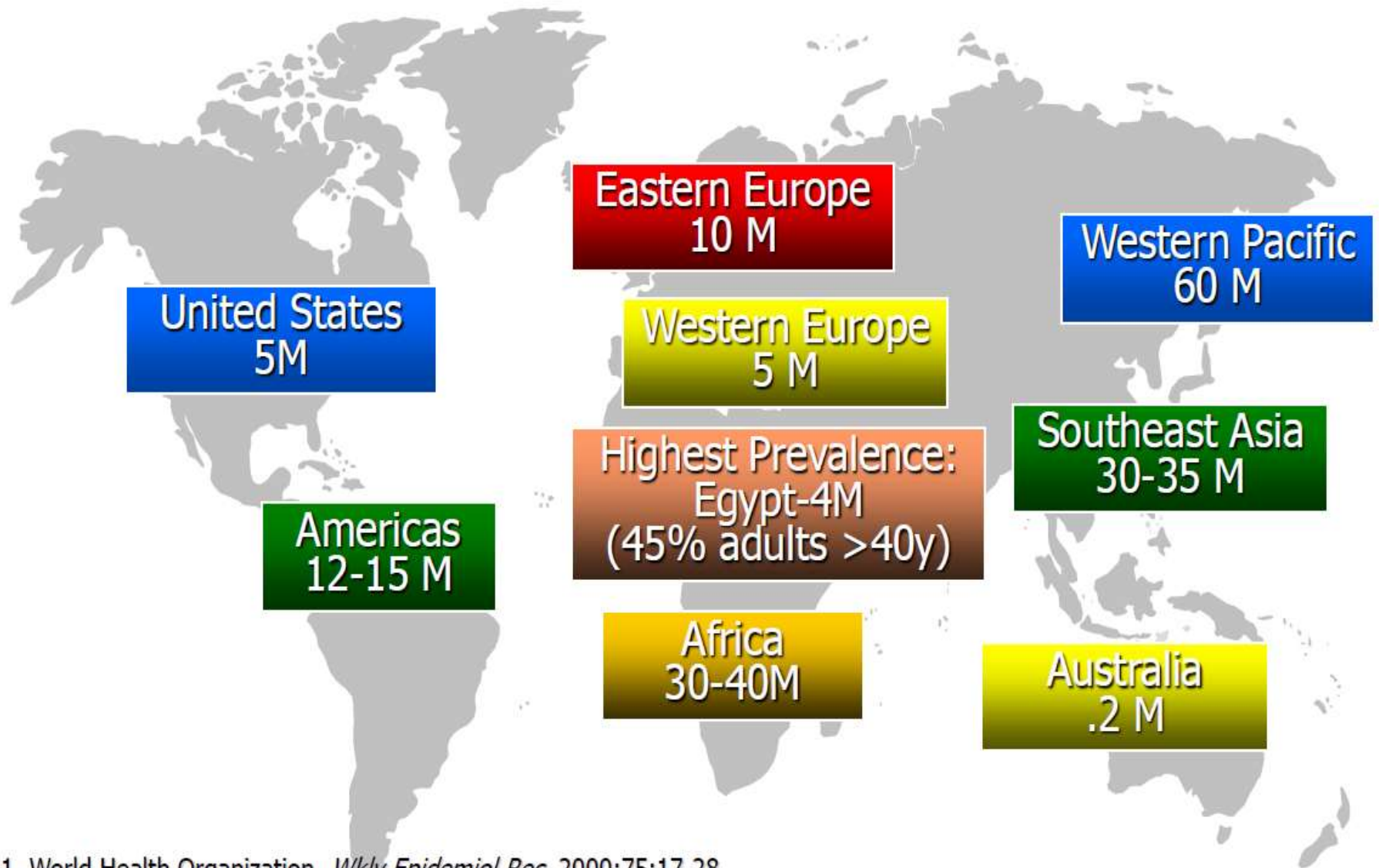


6 (7 8 9 11)

HCV Genotypes and Quasispecies

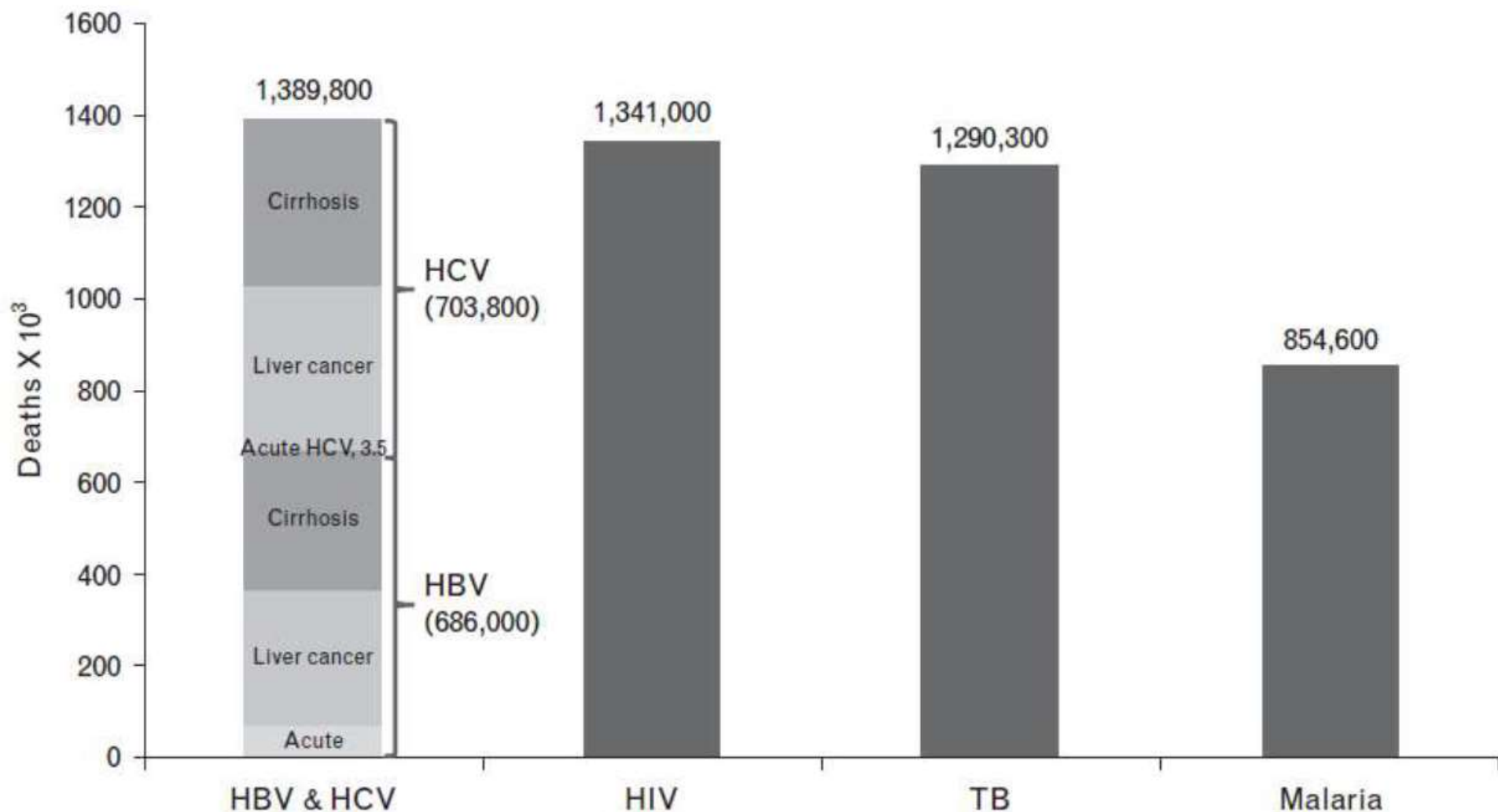
Term	Definition	Nucleotide Similarity
Genotype	Heterogeneity among different viruses	66% – 69%
Subtype	Closely related viruses within each genotype	77% – 80%
Quasispecies	Complex of genetic variants within individual viruses	91% – 99%

Seroprevalence of Hepatitis C: 150 to 200 Million Worldwide

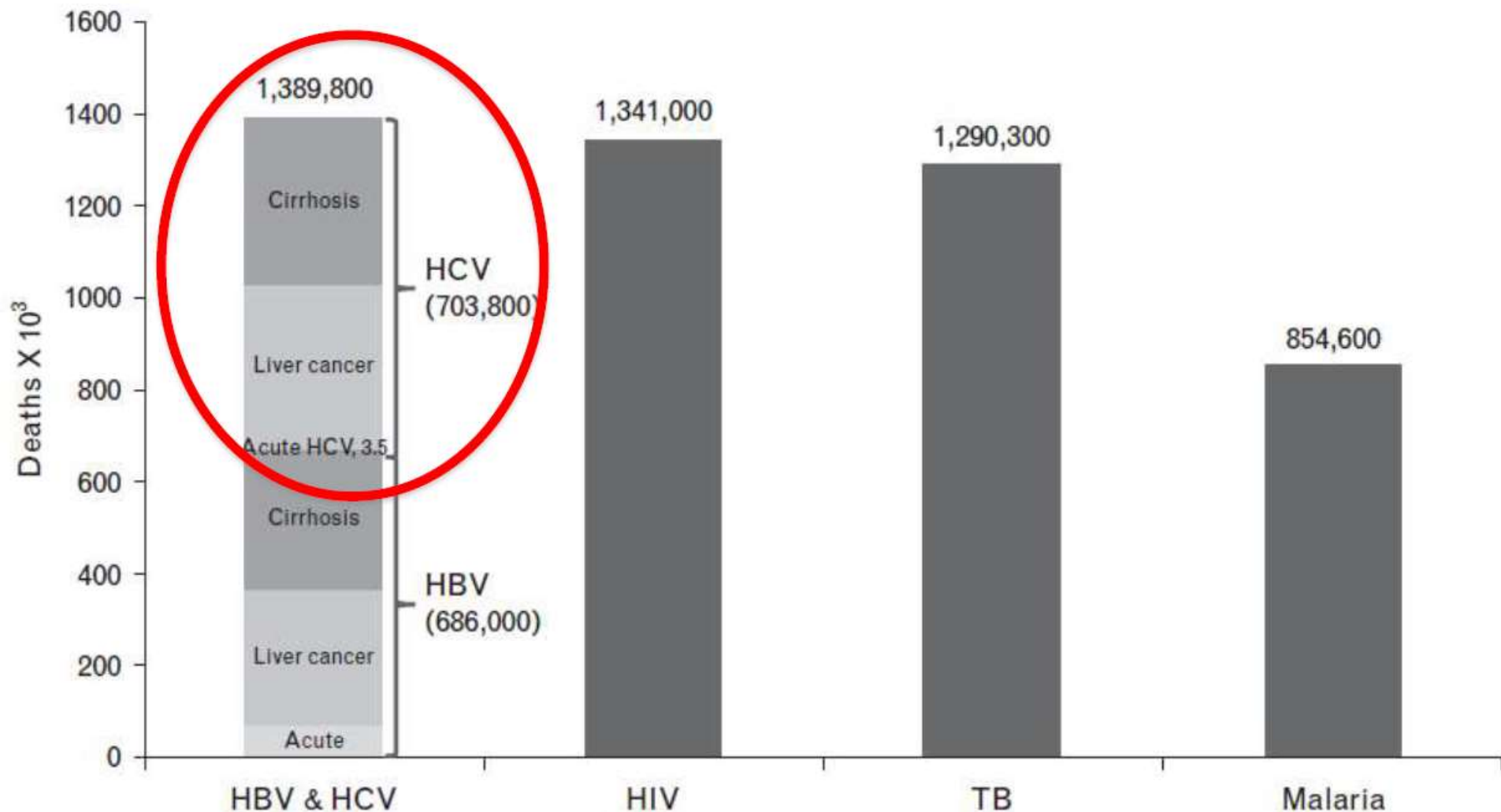


Worldwide deaths from HCV, HBV, HIV, Tuberculosis and Malaria in 2013

Source: WHO, UNAIDS, and other sources. Data are estimates based on a projection of the burden of disease and mortality from 2010 to 2013, and are not final. The data are not comparable with the data from the previous year.



Worldwide deaths from HCV, HBV, HIV, Tuberculosis and Malaria in 2013



HCV – Scenario stimato in Italia

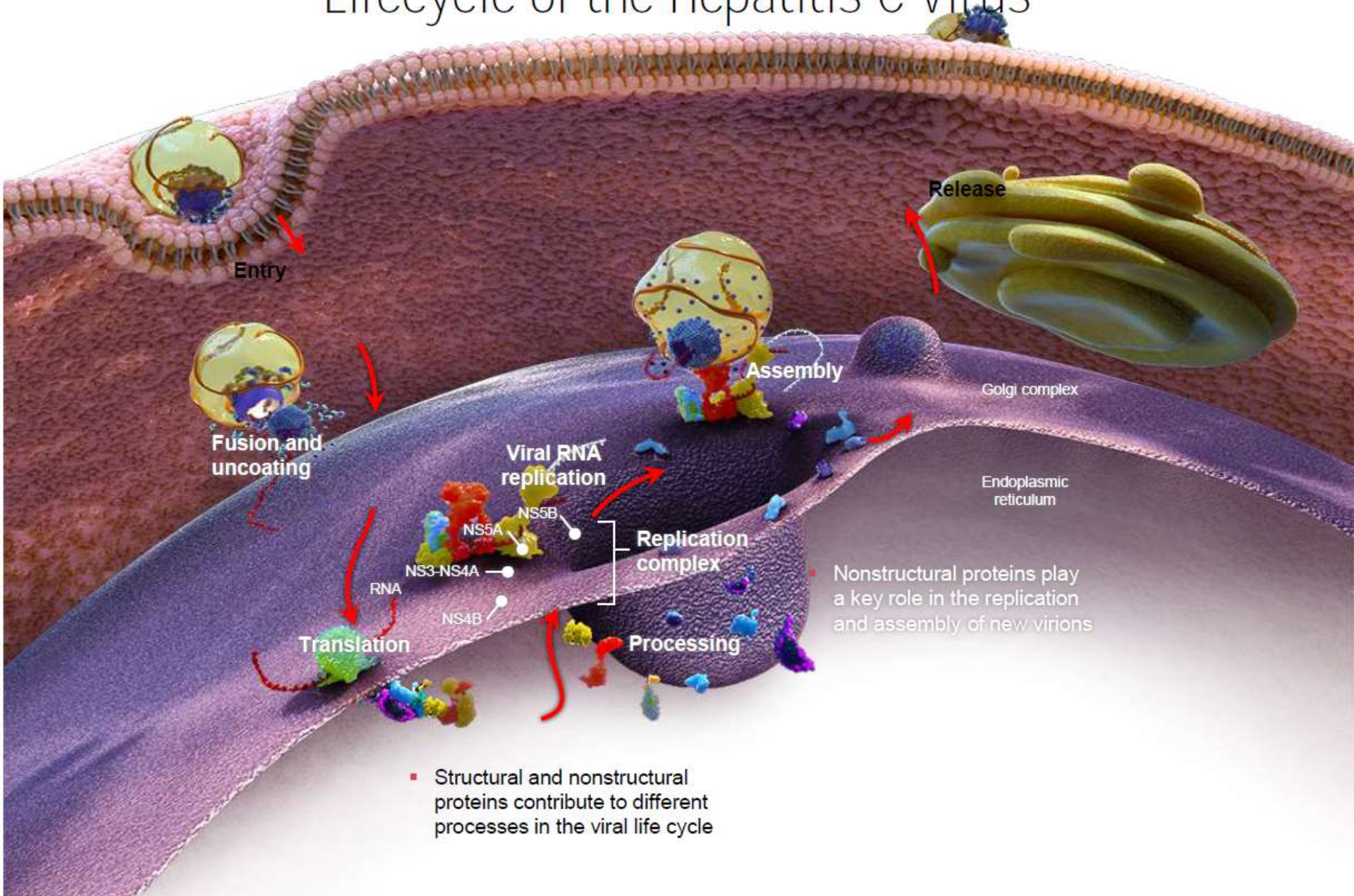
Soggetti con infezione HCV+	350.000 - 500.000
------------------------------------	--------------------------

Soggetti con malattia cronica	300.000 - 400.000
--------------------------------------	--------------------------

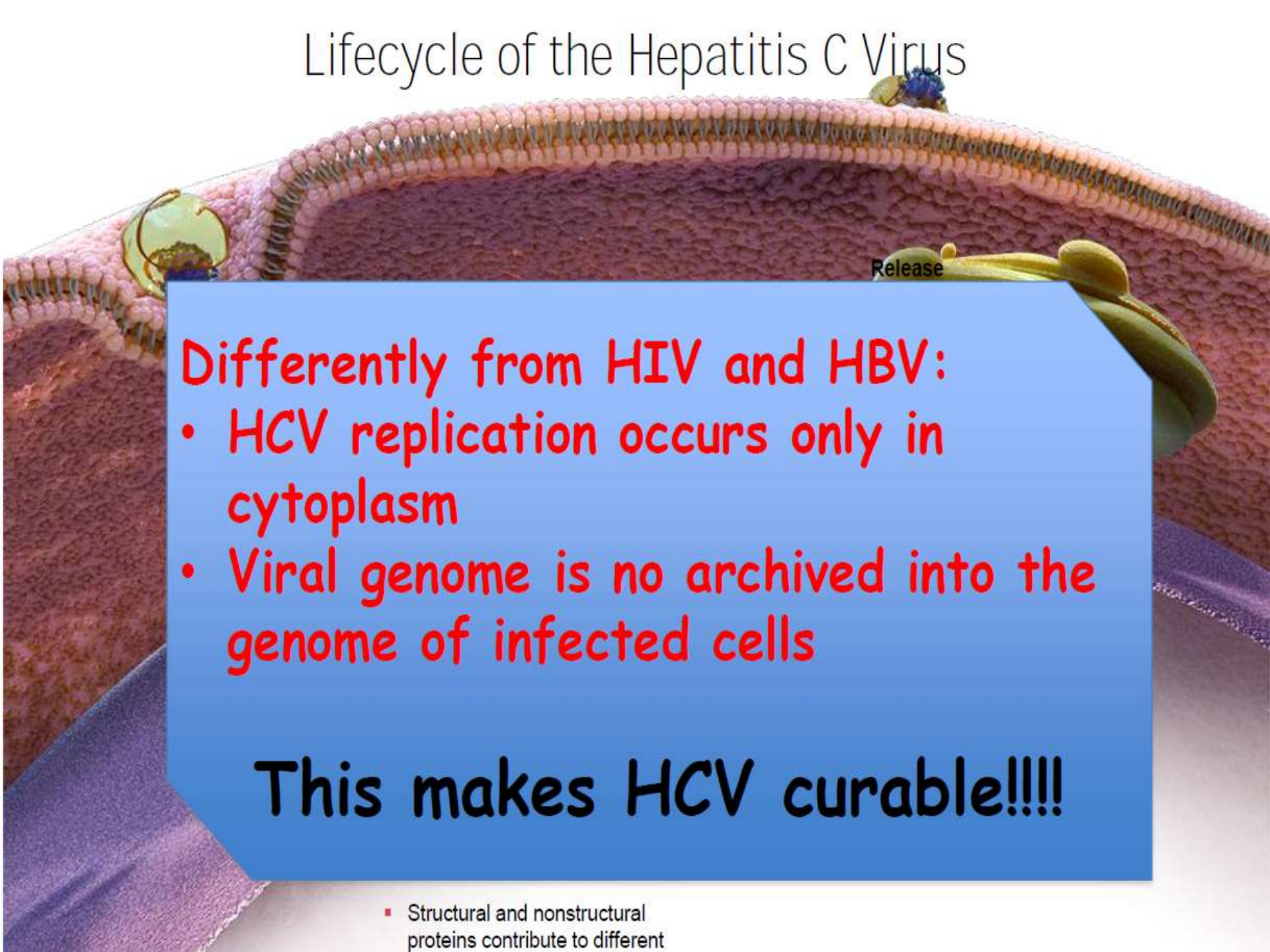
Soggetti con cirrosi epatica	50.000 - 100.000
-------------------------------------	-------------------------

N. decessi/anno per cirrosi e/o HCC	7.000
--	--------------

Lifecycle of the Hepatitis C Virus



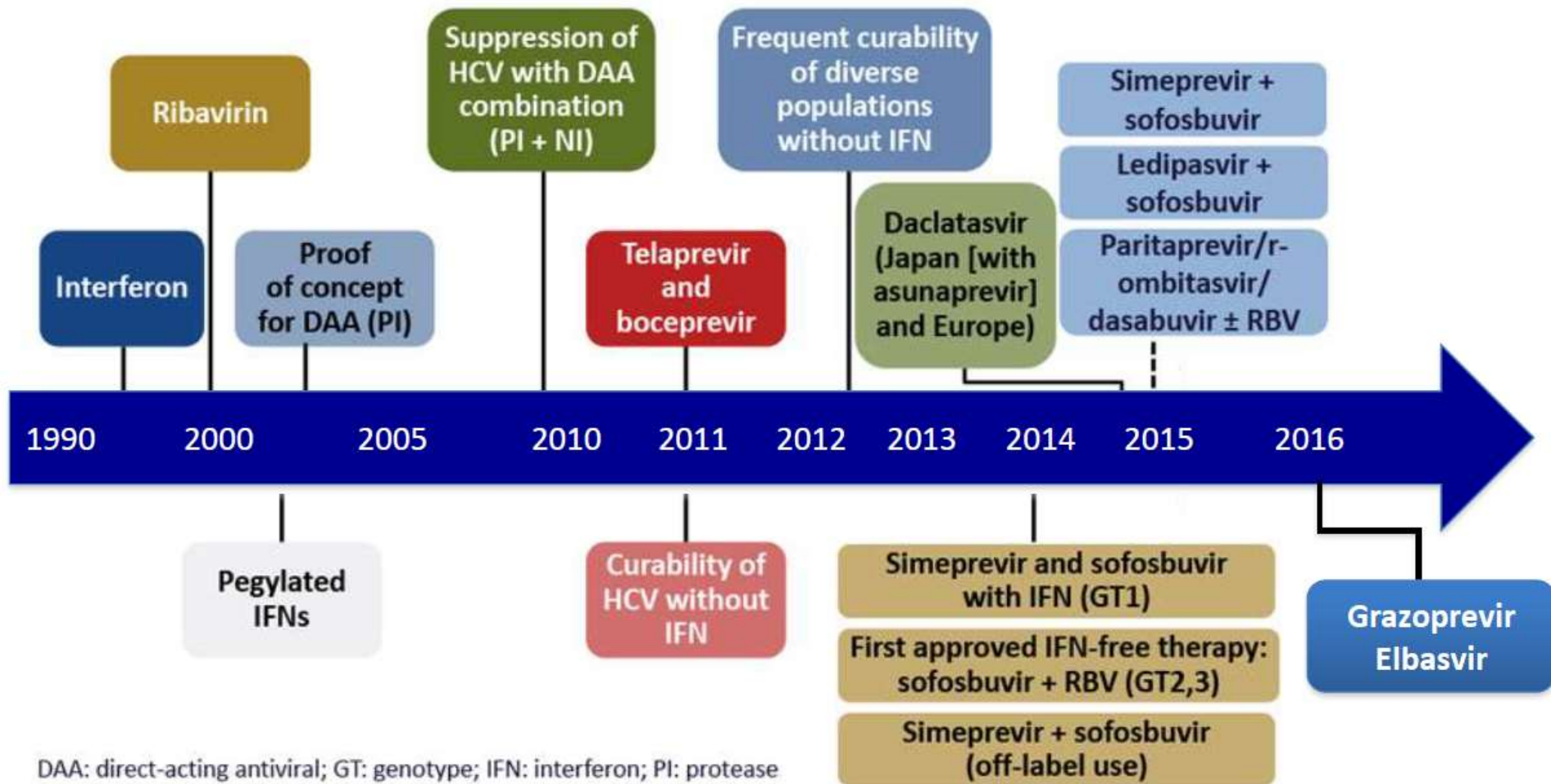
Lifecycle of the Hepatitis C Virus

- 
- Differently from HIV and HBV:
- HCV replication occurs only in cytoplasm
 - Viral genome is not archived into the genome of infected cells

This makes HCV curable!!!!

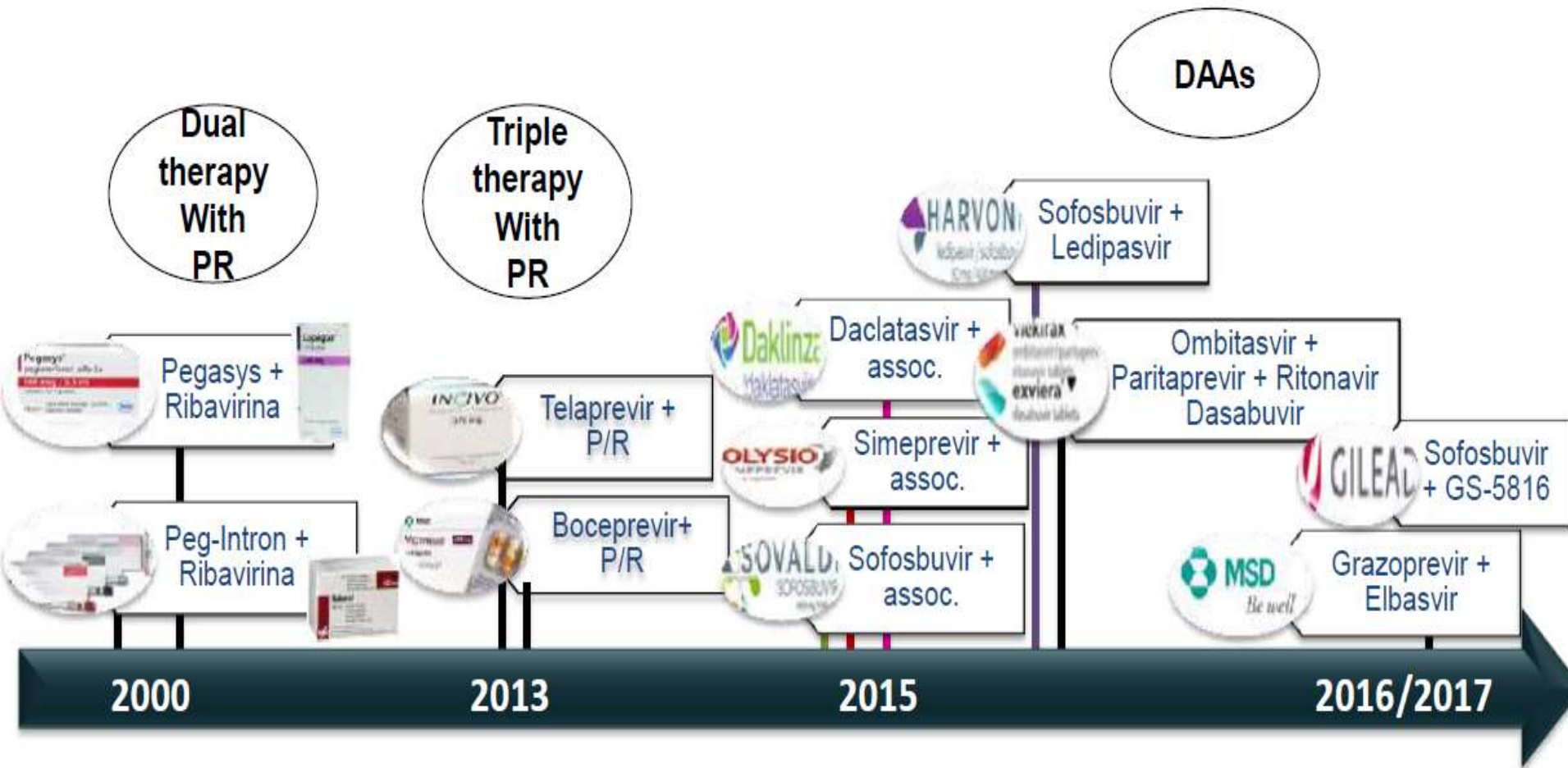
- Structural and nonstructural proteins contribute to different

HCV Therapy: Past, Present and Future

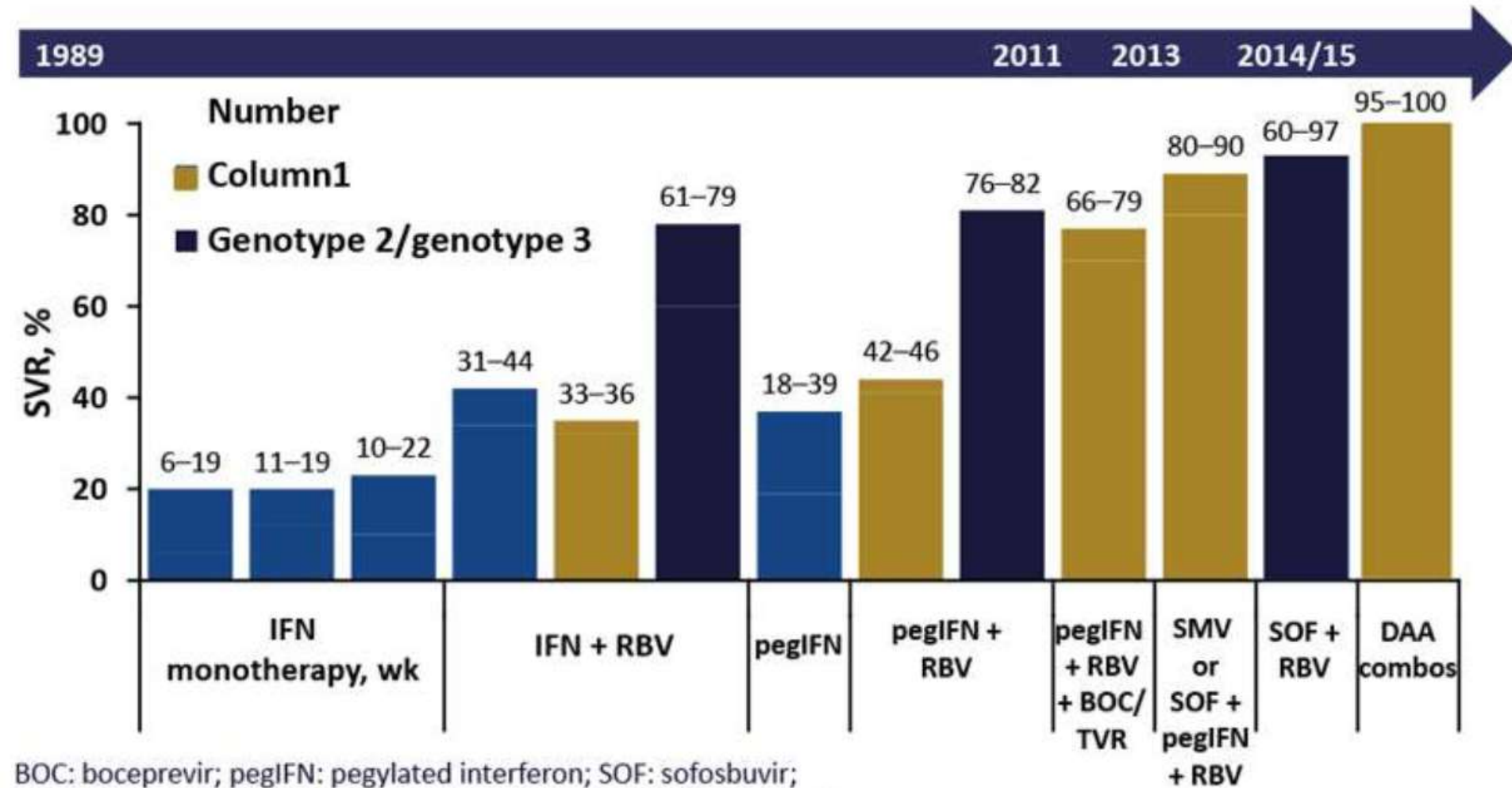


DAA: direct-acting antiviral; GT: genotype; IFN: interferon; PI: protease inhibitor; NI: nucleoside/nucleotide inhibitor; RBV: ribavirin; r: ritonavir.

MONDO DELLA RICERCA SCIENTIFICA

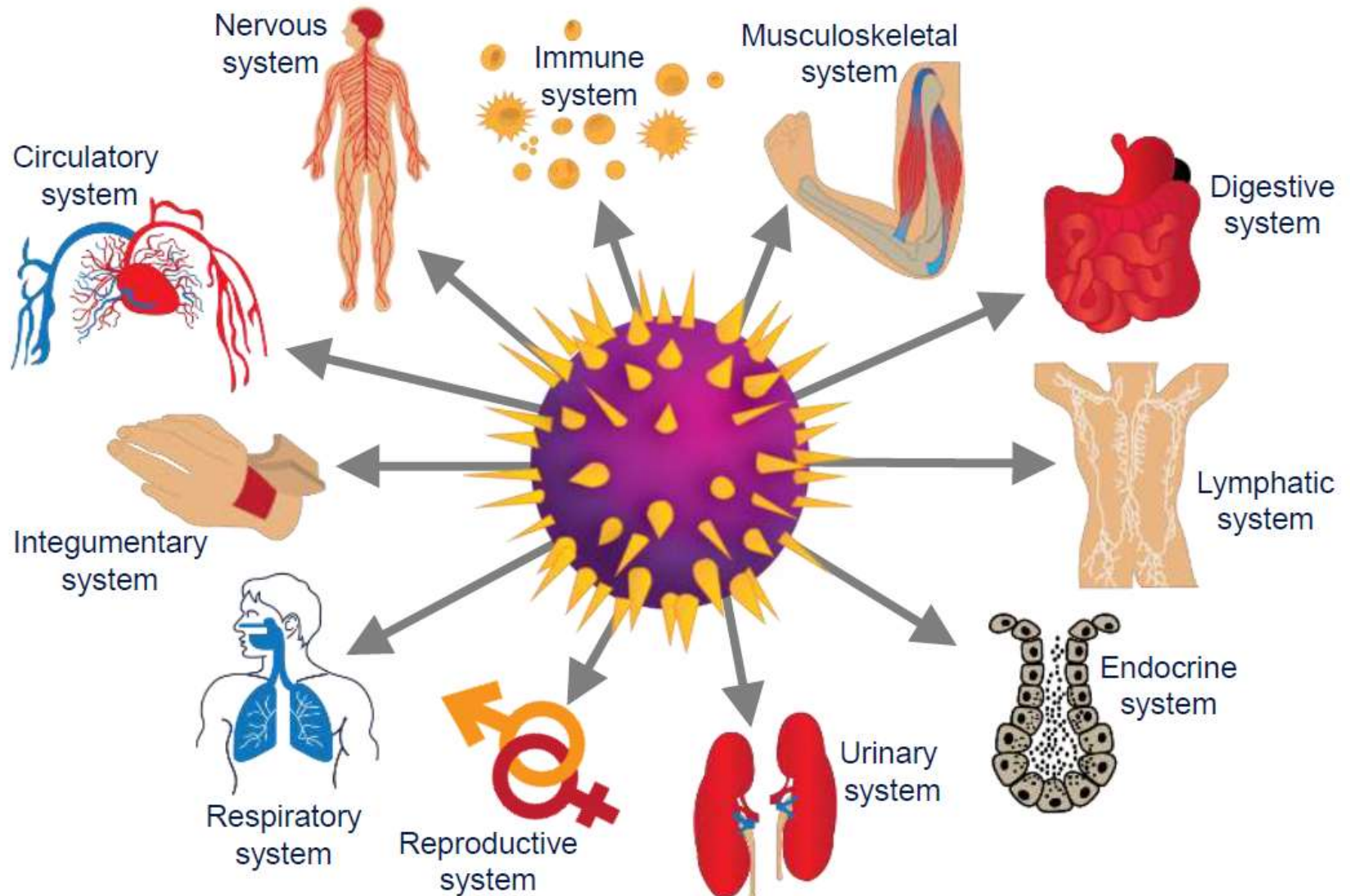


What's the next stage in the evolution of HCV treatment?

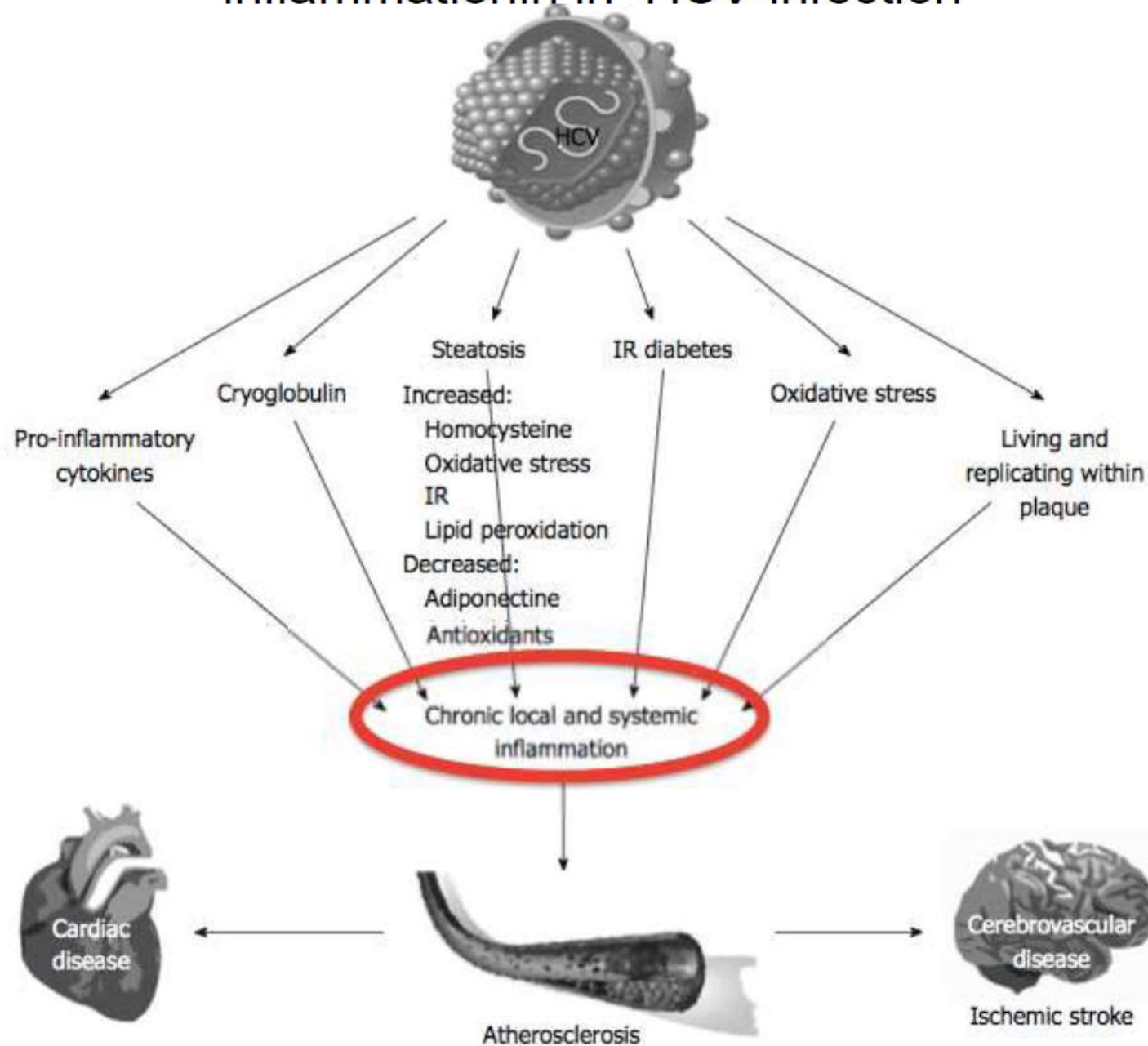


BOC: boceprevir; pegIFN: pegylated interferon; SOF: sofosbuvir;
SMV: simeprevir; SVR: sustained virologic response; TVR: telaprevir.

HCV is a Systemic Disease Affecting Multiple Body Systems Beyond the Liver



Pathogeneic mechanisms associated with chronic systemic inflammation in HCV infection

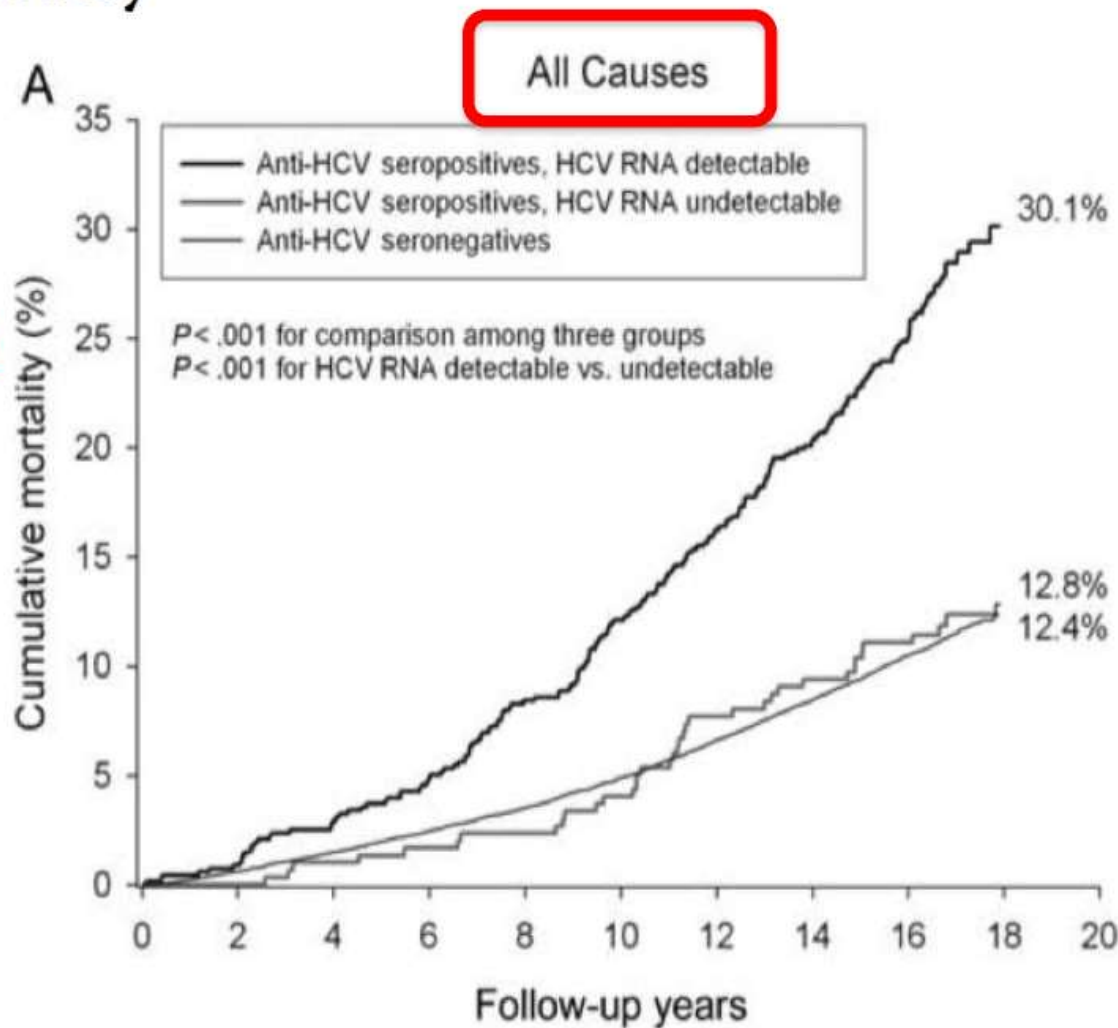




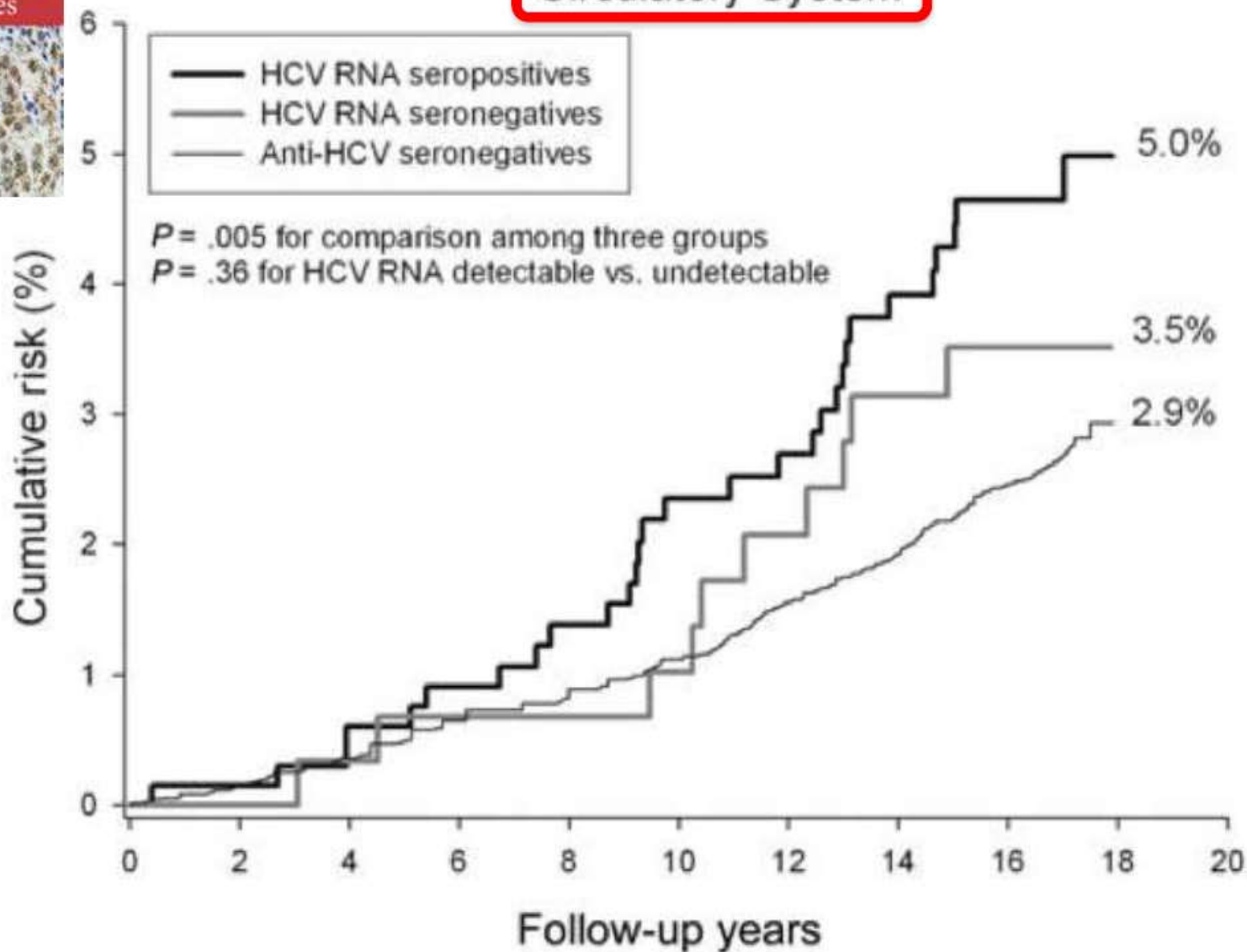
Chronic Hepatitis C Virus Infection Increases Mortality From Hepatic and Extrahepatic Diseases: A Community-Based Long-Term Prospective Study

Taiwan: 23,820 adults aged 30-65 years old enrolled during 1991-92

**19,636 HBsAg-neg,
18,541 anti-HCV-neg
1,095 anti-HCV-pos
(69,4% had detectable
HCV-RNA).**



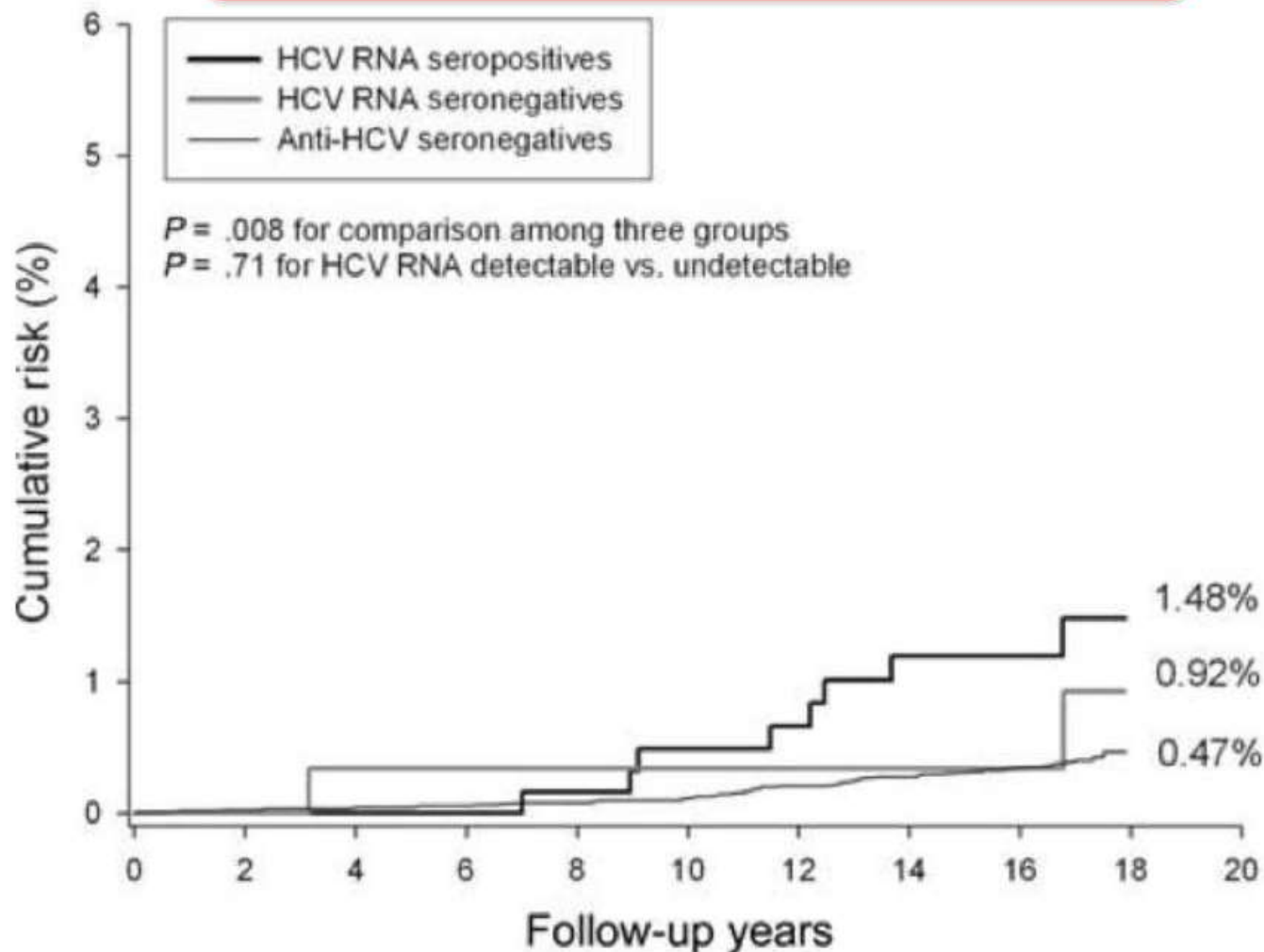
Circulatory System



Cumulative mortality from circulatory diseases by serostatus of antibodies against hepatitis C virus (anti-HCV) and serum HCV RNA level at study entry.

B

Nephritis, Nephrotic Syndrome, and Nephrosis

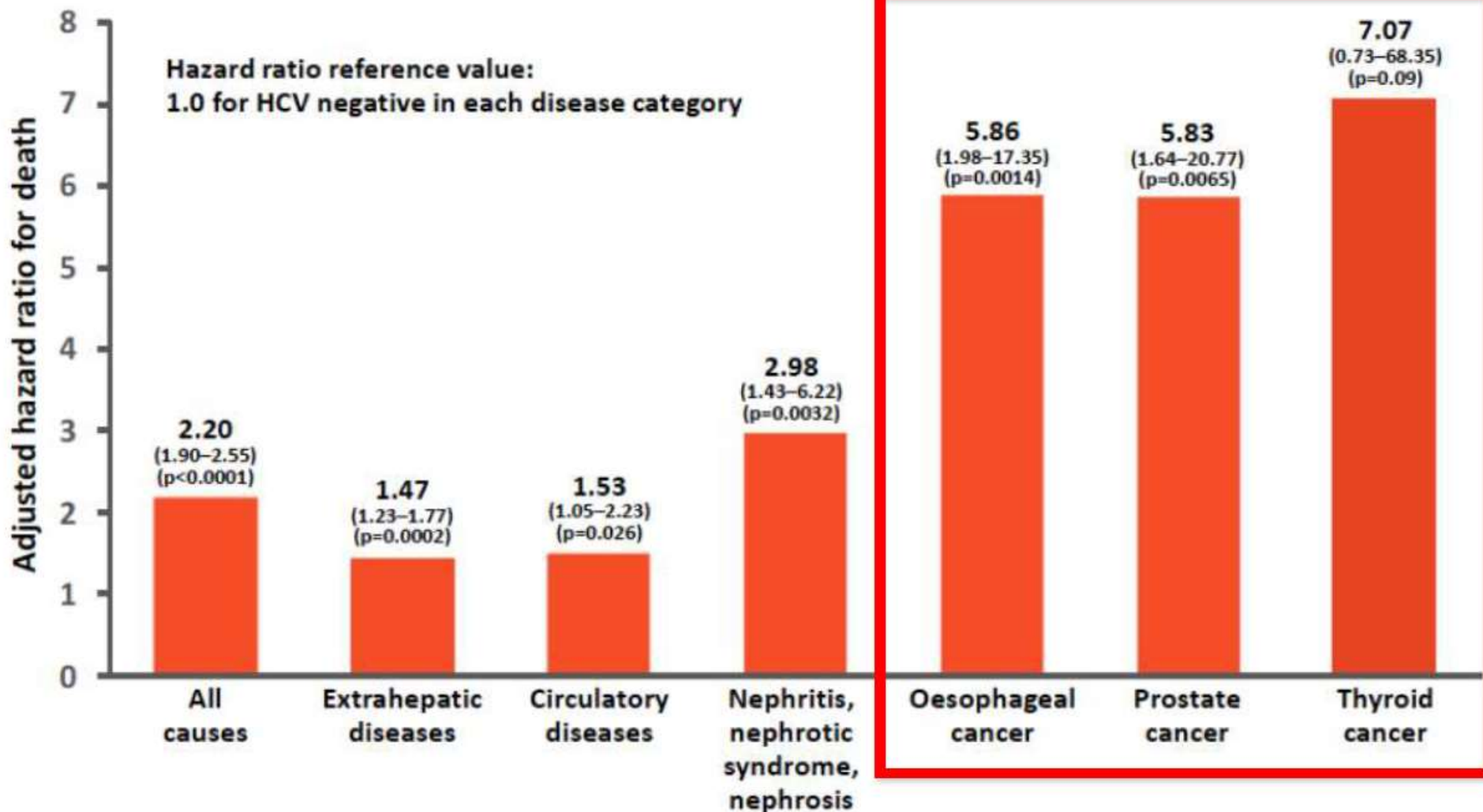


Cumulative mortality from nephritis, nephrotic syndrome, and nephrosis by serostatus of antibodies against hepatitis C virus (anti-HCV) and serum HCV RNA level at study entry.

Is HCV more than a liver disease?

Increased mortality 'beyond' the liver

The REVEAL HCV Cohort Study



Improved Awareness of the Extrahepatic Manifestations of HCV Could Facilitate Early Diagnosis and Treatment of HCV

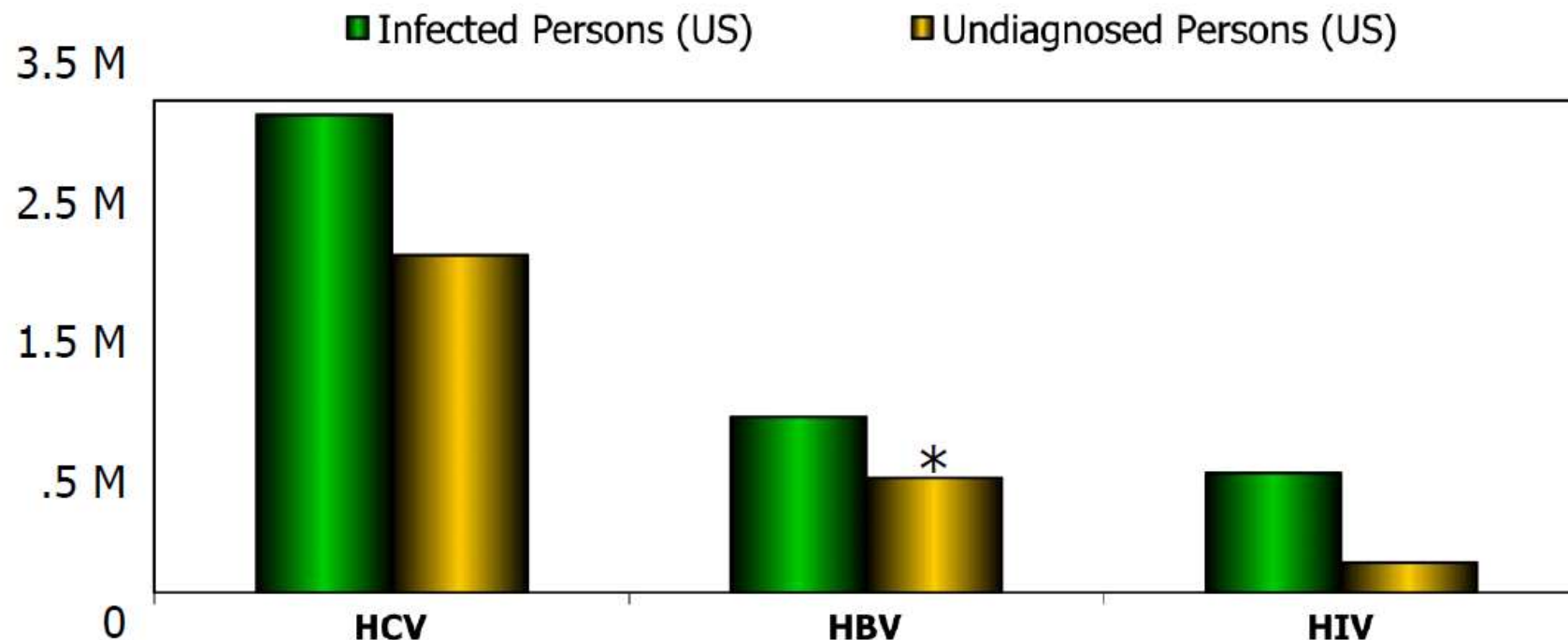
Progression of HCV-related liver disease can take several decades



HCV symptoms unrelated to the liver can appear early

Extrahepatic disease can be present in up to 74% of individuals with chronic HCV

HCV, HBV, and HIV: Prevalence vs Undiagnosed Cases



* Extrapolated from small population study.

1. American Liver Foundation. *Hepatitis C Factsheet*. Available at: www.liverfoundation.org.

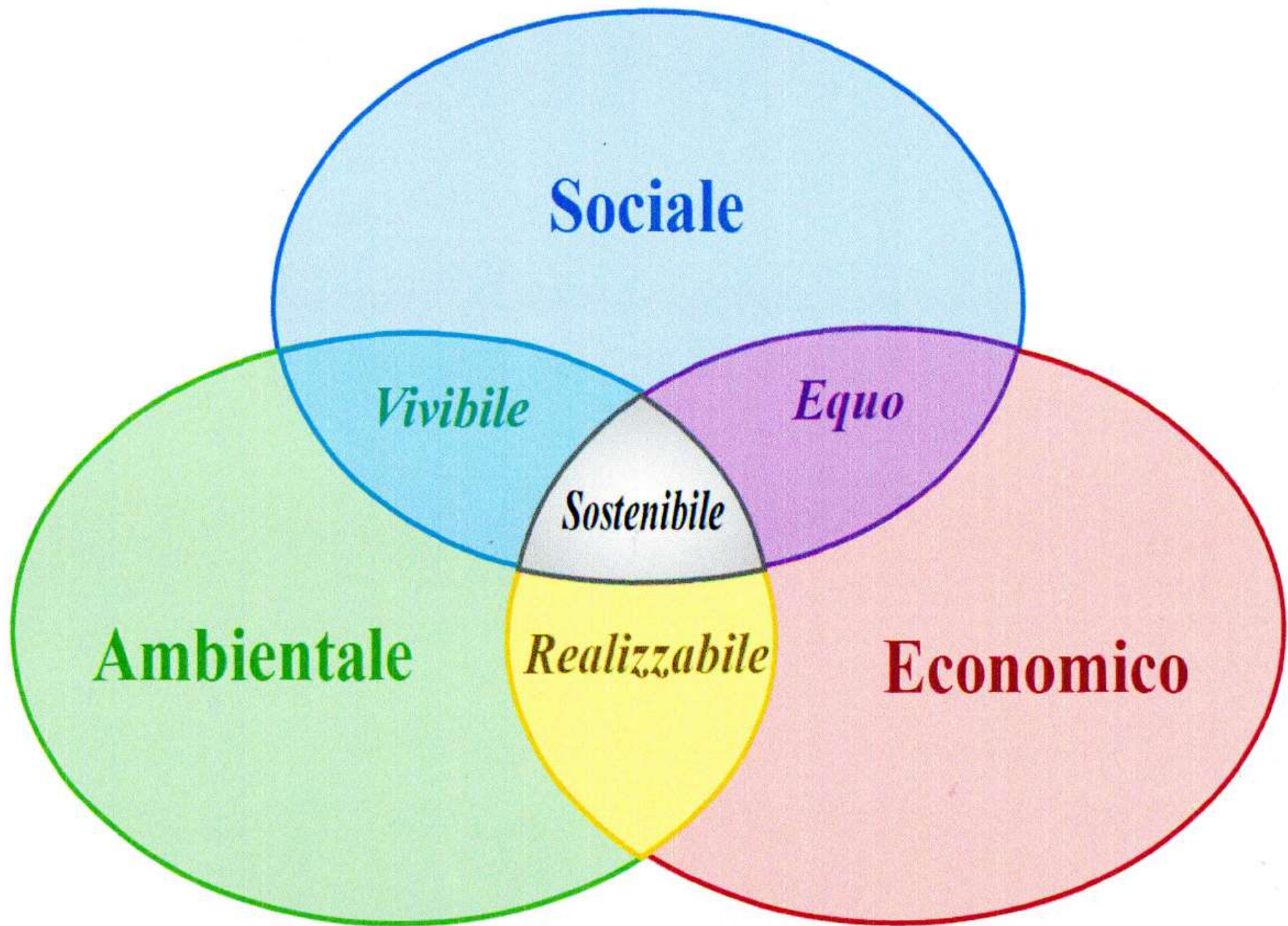
2. NIAID. *HIV/AIDS Statistics*. Available at: www.niaid.nih.gov.

3. Lok A et al. *Hepatology*. 2004;39:1-5.

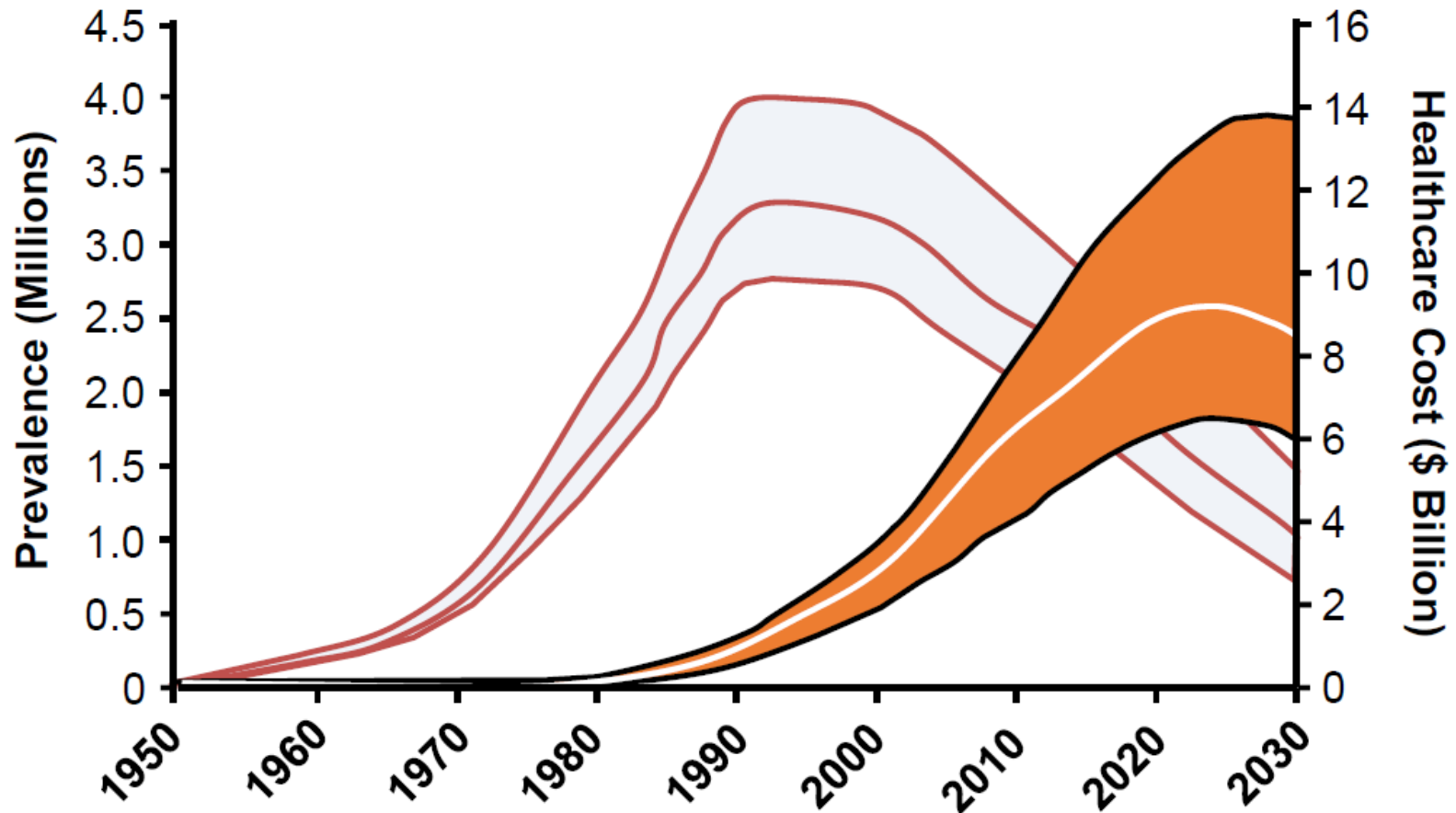
4. Thompson J et al. *J Cancer Educ*. 2002;17(4):222-226.

Il contesto di riferimento: la crisi economica mondiale





Despite Declining HCV Infections, Healthcare Costs Will Increase due to ESLD



PRACTICE GUIDANCE**Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations
for Testing, Managing, and Treating Adults Infected
With Hepatitis C Virus**

AASLD/IDSA HCV Guidance Panel*

Recommendations

Antiviral treatment is recommended for all patients with chronic HCV infection, except those with limited life expectancy due to nonhepatic causes. (I-A)

PRACTICE GUIDANCE**Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations
for Testing, Managing, and Treating Adults Infected
With Hepatitis C Virus**

AASLD/IDSA HCV Guidance Panel*

Cure of HCV infection may also reduce symptoms and mortality from severe extrahepatic manifestations.

Tipologie di pazienti candidabili al trattamento con medicinali ad azione antivirale diretta di seconda generazione (DAA) nell'ordine progressivo di priorità in base all'urgenza clinica definito dalla Commissione Tecnico-Scientifica dell'AIFA secondo le indicazioni del Tavolo Tecnico AIFA sull'epatite C.

Pazienti con cirrosi in classe di Child A o B e/o con HCC con risposta completa a terapie resettive chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapianto epatico nei quali la malattia epatica sia determinante per la prognosi	<i>Criterio 1</i>	} IFN-free
Recidiva di epatite dopo trapianto di fegato con fibrosi METAVIR ≥ 2 (o corrispondente Ishack) o fibrosante colestatica	<i>Criterio 2</i>	
Epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV-correlate (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B)	<i>Criterio 3</i>	
Epatite cronica con fibrosi METAVIR F3 (o corrispondente Ishack)	<i>Criterio 4</i>	
In lista per trapianto di fegato con cirrosi MELD < 25 e/o con HCC all'interno dei criteri di Milano con la possibilità di una attesa in lista di almeno 2 mesi	<i>Criterio 5</i>	
Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo con fibrosi METAVIR ≥ 2 (o corrispondente Ishack)	<i>Criterio 6</i>	

Tipologie di pazienti candidabili al trattamento con medicinali ad azione antivirale diretta di seconda generazione (DAA) nell'ordine progressivo di priorità in base all'urgenza clinica definito dalla Commissione Tecnico-Scientifica dell'AIFA secondo le indicazioni del Tavolo Tecnico AIFA sull'epatite C.

Pazienti con cirrosi in classe di Child A o B e/o con HCC con risposta completa a terapie resettive chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapianto epatico nei quali la malattia epatica sia determinante per la prognosi	<i>Criterio 1</i>	} IFN-free
Recidiva di epatite dopo trapianto di fegato con fibrosi METAVIR ≥ 2 (o corrispondente Ishack) o fibrosante colestatica	<i>Criterio 2</i>	
Epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV-correlate (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B)	<i>Criterio 3</i>	
Epatite cronica con fibrosi METAVIR F3 (o corrispondente Ishack)	<i>Criterio 4</i>	
In lista per trapianto di fegato con cirrosi MELD < 25 e/o con HCC all'interno dei criteri di Milano con la possibilità di una attesa in lista di almeno 2 mesi	<i>Criterio 5</i>	
Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo con fibrosi METAVIR ≥ 2 (o corrispondente Ishack)	<i>Criterio 6</i>	
Epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-F2 (o corrispondente Ishack)	<i>Criterio 7</i>	➔ IFN-based

Epatite C:

AIFA definisce i nuovi criteri di trattamento

(5 aprile 2017)

Criterio 7: Epatite cronica con fibrosi METAVIR F2 (o corrispondente Ishak) e/o comorbilità a rischio di progressione del danno epatico [coinfezione HBV, coinfezione HIV, malattie croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento farmacologico, obesità (body mass index ≥ 30 kg/m²), emoglobinopatie e coagulopatie congenite].

Criterio 8: Epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-F1 (o corrispondente Ishak) e/o comorbilità a rischio di progressione del danno epatico [coinfezione HBV, coinfezione HIV, malattie croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento farmacologico, obesità (body mass index ≥ 30 kg/m²), emoglobinopatie e coagulopatie congenite].

Criterio 9: Operatori sanitari infetti.

Criterio 10: Epatite cronica o cirrosi epatica in paziente con insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico.

Criterio 11: Epatite cronica nel paziente in lista d'attesa per trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo.

Terapia ideale per HCV

- Efficacia molto alta (>95%)
 - Tossicità trascurabile
 - Minime interazioni farmacologiche
 - Comodità posologica (singola compressa giornaliera)
 - Non necessità di impiego della RBV
 - Pangenotipicità
 - Breve durata (≤ 12 wks)
 - Basso costo
-
- **Esiste un regime terapeutico con queste caratteristiche?**

POSOLOGIA DAAs OGGI IN COMMERCIO

Sovaldi	Sofosbuvir	1 cp die col cibo
Olysio	Simeprevir	1 cp die col cibo
Daklinza	Daclatasvir	1 cp die con o senza cibo
Harvoni	Sofosbuvir/Ledipasvir	1 cp die col cibo
Viekirax	Paritaprevir/Ombitasvir/Ritonavir	2 cp die col cibo
Exviera	Dasabuvir	1 cp x 2 (mattina e sera) col cibo
Zepatier	Grazoprevir/Elbasvir	1 cp die con o senza cibo

A BREVE:

Epclusa	Sofosbuvir/Velpatasvir	1 cp die con o senza cibo
----------------	------------------------	---------------------------

Treatment options available in Italy – 2015/2017

Registro	Attivazione	Schema terapeutico	Genotipo
SOVALDI (sofosbuvir)	6/12/2014	12 SETT (sofosbuvir + PegIFN + ribavirina)	Gts (tutti)
		12 SETT (sofosbuvir + ribavirina)	
		24 SETT (sofosbuvir + ribavirina)	
		Fino al trapianto o al massimo 24 SETT (sofosbuvir + ribavirina)	
		Fino al trapianto o al massimo 48 SETT (sofosbuvir+ribavirina)	
OLYSIO (simeprevir)	24/2/2015	12 SETT (simeprevir + PegIFN + ribavirina) + altre 12 SETT (PegIFN + ribavirina)	Gt1 e Gt4
		12 SETT (simeprevir + PegIFN + ribavirina) + altre 36 SETT (PegIFN + ribavirina)	
		12 SETT (simeprevir + sofosbuvir ± ribavirina)	
		12 SETT (simeprevir + sofosbuvir) + altre 12 SETT (simeprevir + sofosbuvir)	
DAKLINZA (daclatasvir)	5/5/2015	12 SETT (daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina)	Gt1, Gt2, Gt3 e Gt4
		24 SETT (daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina)	
		24 SETT (daclatasvir + PegIFN ± ribavirina) + altre 24 SETT (PegIFN + ribavirina)	
HARVONI (ledipasvir/sofosbuvir)	14/5/2015	8 SETT (ledipasvir/sofosbuvir)	Gt1, Gt3 e Gt4
		12 SETT (ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirina)	
		24 SETT (ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirina)	
VIEKIRAX (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) EXVIERA (dasabuvir)	24/5/2015	12 SETT (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirina)	Gt1 e Gt4
		24 SETT (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirina)	
		12 SETT (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir)	
		12 SETT (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirina)	
		24 SETT (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirina)	
ZEPATIER (elbasvir/grazoprevir)	4/2/2017	12 SETT (elbasvir/grazoprevir)	Gt1 e Gt4
		16 SETT (elbasvir/grazoprevir)	

Epatite C. Ma quanto costano davvero i farmaci al Ssn?

Molto meno di quello che si dice

Il Direttore generale di Aifa, Mario Melazzini, ha concordato recentemente il prezzo dei DAAs con le Aziende Farmaceutiche produttrici (Abbvie, Bristol, Gilead e MSD). Con Gilead non è stato ancora raggiunto un accordo definitivo.

Costi di un trattamento completo:

- Viekirax + Exviera 8.999 euro genotipo 1**
- Viekirax 8.234 euro genotipo 4**
- Daklinza 9.000 euro genotipi 2 e 3 + Sovaldi**
- Zepatier 9.000 euro genotipi 1 e 4**

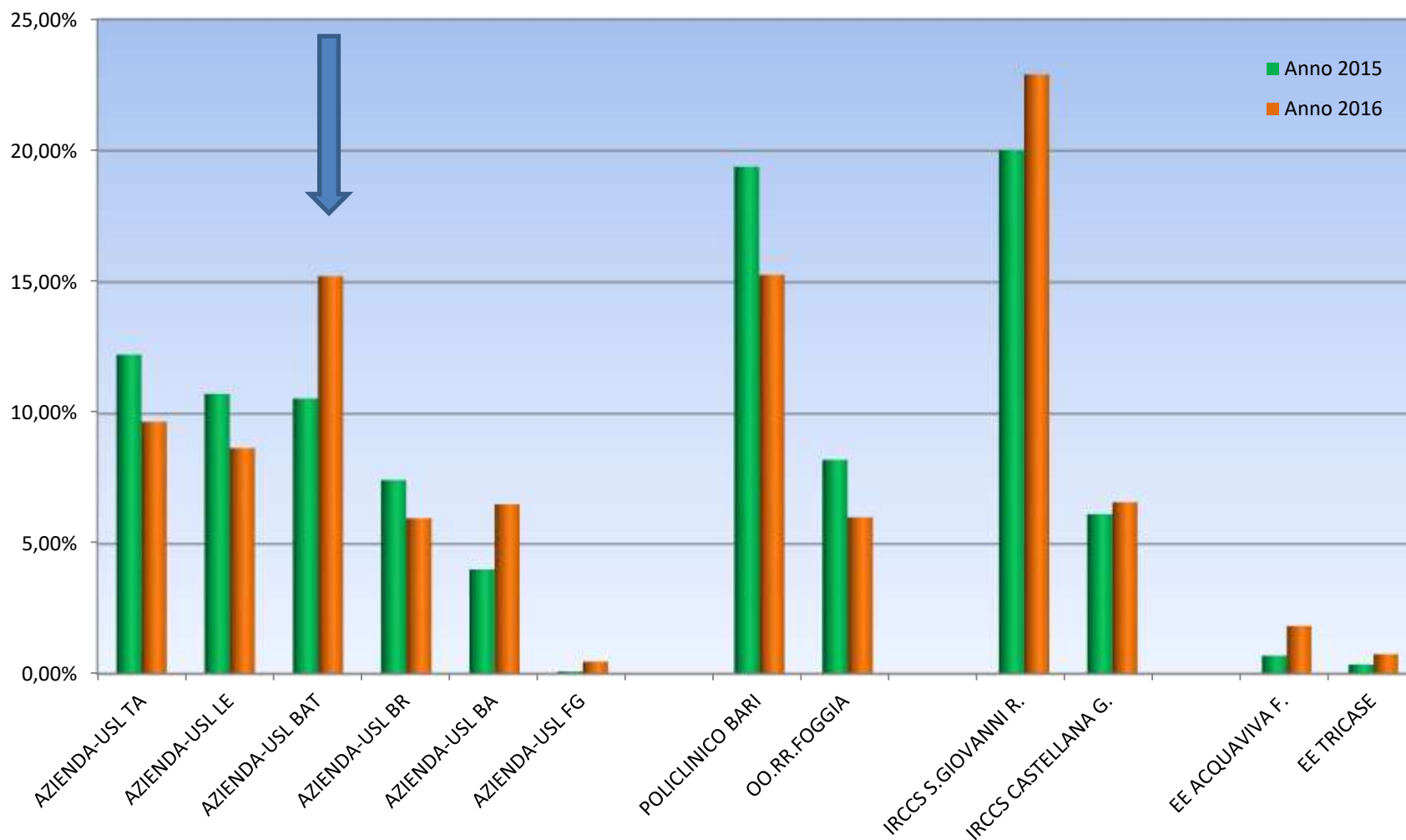
Trattative ancora aperte per:

- Sovaldi ?**
- Harvoni ?**
- Epclusa ?**

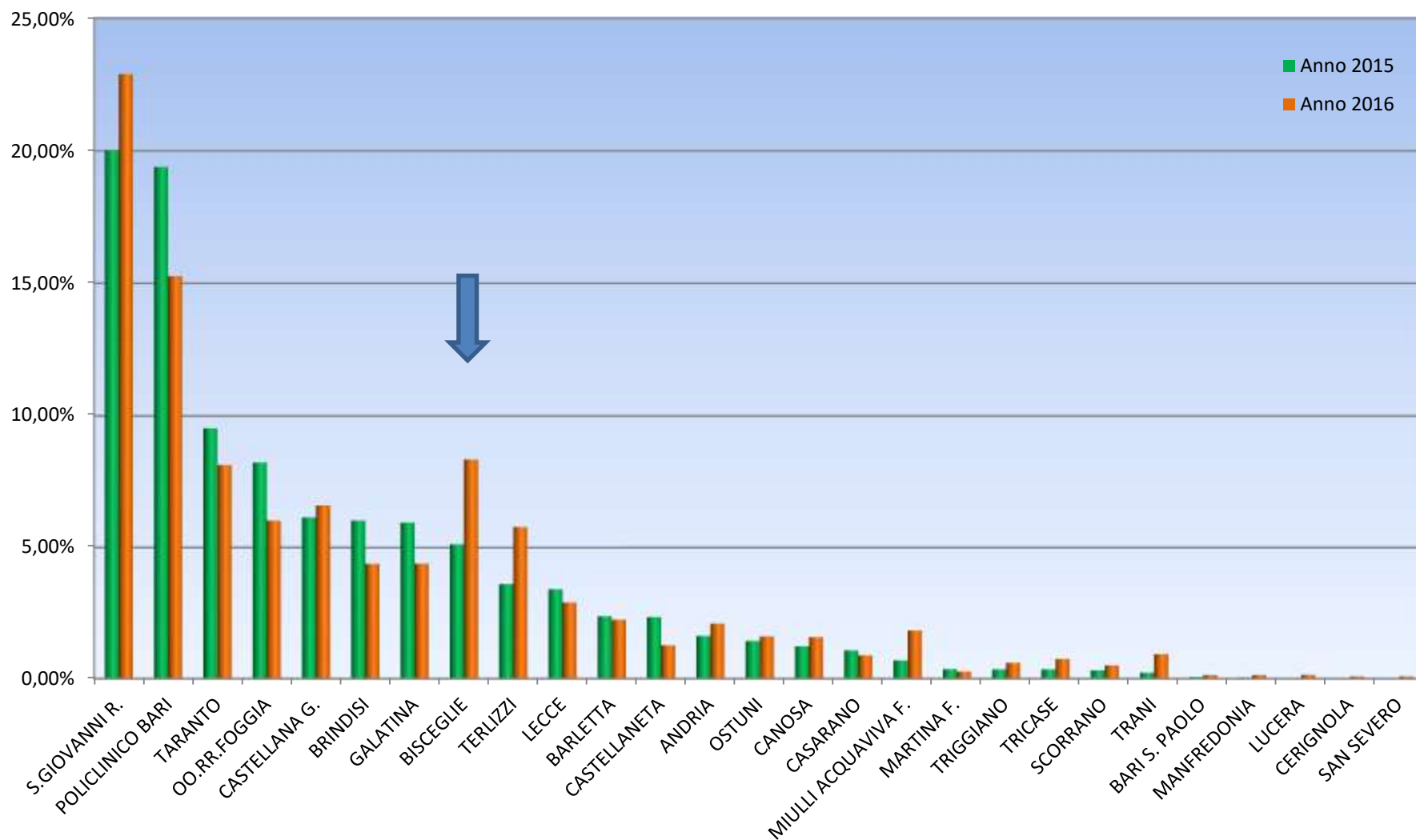
Cifre molto più abbordabili rispetto al costo dei primi trattamenti che si aggirava intorno ai 40 mila euro, sceso a meno della metà dopo il cinquantamillesimo paziente.

Al 17 aprile u.s. i pazienti trattati erano 73.262.

Monitoraggio regionale: Asl/AO



Monitoraggio regionale: i centri prescrittori



Grazie