

# JHA

## Journal of HIV and Ageing

- Pag 26 | Quando la terapia fallisce: limiti dei farmaci o errori nelle scelte. | *Carlo Federico Perno*
- Pag 29 | Il trattamento DAA nei pazienti con infezione da HIV/HCV in lista di attesa per il trapianto di fegato. | *Giovanni Guaraldi*
- Pag 35 | La terapia con i nuovi DAA in pazienti affetti da coinfezione HIV/HCV: esperienza di un centro. | *Diletta Barbanotti*
- Pag 41 | Farmaci generici nel trattamento di HCV: luci e ombre. | *Dario Cattaneo*
- Pag 48 | Un fallimento annunciato, ma obbligato. | *Barbara Menzaghi*
- Pag 51 | Sindrome di Fanconi Tenofovir-correlata in paziente con coinfezione HIV/HSV: un problema di gestione clinica. | *Alessandro Tebini*

# JHA

## Journal of HIV and Ageing

RIVISTA SCIENTIFICA TRIMESTRALE  
2017 Volume 2 – Numero 2 - giugno 2017

### Editors-in-chief (Executive Editors)

Paolo Bonfanti, Lecco  
Antonio Di Biagio, Genova  
Paolo Maggi, Bari  
Tiziana Quirino, Busto Arsizio (VA)

### Associate Editors

Benedetto Maurizio Celesia, Catania  
Giordano Madeddu, Sassari  
Giancarlo Orofino, Torino  
Giovanni Penco, Genova  
Giuseppe De Socio, Perugia  
Canio Martinelli, Firenze  
Giustino Parruti, Pescara  
Francesca Vichi, Firenze

### Editorial Committee

Andrea Antinori, Roma  
Stefano Bonora, Torino  
Anna Maria Cattelan, Padova  
Paola Cinque, Milano  
Simona Di Giambenedetto, Roma  
Cristina Gervasoni, Milano  
Giuseppe Nunnari, Catania  
Massimo Puoti, Milano  
Giuseppe Schillaci, Perugia  
Teresa Bini, Milano  
Michele Bombelli, Monza  
Davide Croce, Castellanza  
Leonardo Calza, Bologna  
Augusto Genderini, Milano  
Andrea Gori, Monza  
Stefano Mora, Milano  
Giuliano Rizzardini, Milano  
Vincenzo Montinaro, Bari

### Editorial coordinator

Elena Ricci, Milano

### Graphic designer

Andrea Benzoni, Varese

### Editor

Peperosso srl  
Viale Monte Santo 1/3  
20100 Milano  
www.peperosso.it  
formazione@peperosso.it  
T. +39.02.74281173  
F. +39.02.29510473

### Managing Director

Roberto Maestri

### Editorial Coordinator

Lorenza Gulli

### Graphic

Concreo Srl, Varese

### Printing

AGF Spa - Sesto Ulteriano (Mi)

Pubblicazione registrata  
presso il Tribunale di Milano  
n. 314 del 17.11.2015  
Sped. in abb. Postale 70% - LO/MI

ISSN 2499-3638  
Journal of HIV and ageing

Progetto realizzato con educational grant di





# Triumeq<sup>®</sup> ▼

dolutegravir/abacavir/  
lamivudina



Classe di rimborsabilità: H - Prezzo Ex-Factory (Iva Esclusa) 718,00\* € - Regime di dispensazione: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - infettivologo (RNRL)  
\*Sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche di prezzo imposte autoritariamente dall'Autorità Sanitaria competente  
Si sottolinea l'importanza di segnalare tutte le sospette reazioni avverse ad un medicinale/vaccino.  
Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco:  
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/responsabili>.

# Quando la terapia fallisce: limiti dei farmaci o errori nelle scelte.

## When treatment fails: drug limits or wrong choices.

**Carlo Federico Perno, Chiara Di Maio**

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Chirurgia, Università di Roma Tor Vergata

La terapia con farmaci agenti direttamente sul virus (DAA) ha sicuramente cambiato la storia dell'approccio farmacologico all'epatite C, e ne ha cambiato anche la storia naturale, visto che oggi, sempre più insistentemente, si parla di eradicazione del virus da intere aree geografiche. L'argomento è di grande interesse, ma anche spinoso, per una serie di ragioni epidemiologiche, virologiche, e cliniche. Oggi infatti non abbiamo contezza della reale probabilità di ottenere un'eradicazione "ambientale" di HCV. I principi fondanti perché ciò accada sono l'assenza di reservoir animali e la capacità di azzerare la trasmissione del virus da persona a persona. Tale risultato è stato ottenuto per alcuni virus con i vaccini, quello contro il vaiolo in primis, mai però è stato anche lontanamente ipotizzato che lo stesso risultato possa essere ottenuto con una strategia terapeutica (farmaci).

Perché quindi l'eradicazione con la terapia non rappresenti solo una chimera, ma un fatto reale e credibilmente raggiungibile, vi è necessità di un terzo elemento, rappresentato dall'eliminazione definitiva del virus dall'organismo delle persone infettate. Ciò è effettivamente ottenibile nel caso di HCV, virus a RNA che, come tale, non ha un intermedio replicativo a DNA; esso pertanto non può rimanere latente nelle cellule, come accade per tutti i virus a DNA e per i retrovirus. Quindi, una volta che una persona ha la carica virale "azzerata" per almeno 12-24 settimane dalla fine della terapia, si parla normalmente di SVR (Sustained Virological Response). I farmaci attualmente disponibili, nelle loro varie combinazioni, hanno potenzialità straordinarie, essendo in grado, se ben utilizzati, di inibire potentemente i cicli replicativi virali, e quindi di garantire tassi di successo virologico definitivo vicini al 100% (1). Quindi, gli ulteriori elementi chiave per ottenere tale straordinario risultato sono due: 1. il trattamento universale delle persone infettate, eliminando il sommerso co-

stituito da persone la cui infezione non è nota, cosa ottenibile attraverso campagne di sensibilizzazione e di screening particolarmente efficaci; 2. il trattamento antivirale altamente efficace.

In Italia sono state finora trattate circa 75.000 persone (2), un risultato entusiasmante, non prevedibile fino a poco tempo fa. Con tassi di successo del 95%, tuttavia, è evidente che le persone che hanno fallito il trattamento sono circa 3.500-4.000. Un numero non piccolo, destinato ad aumentare. L'elemento inquietante è che, al contrario del trattamento basato sull'interferon, pronò ad essere ripetuto più volte in quanto non in grado di generare ceppi virali resistenti, la terapia con DAA, se inefficace, si accompagna allo sviluppo di ceppi virali resistenti non solo alla terapia effettuata, ma anche ad altri farmaci delle stesse classi utilizzate nella terapie di prima linea (3,4). HCV è un virus ad alto tasso di variabilità, molto superiore ad HIV, pertanto tale rapido e frequente sviluppo di resistenza non deve essere sorprendente (5).

La presenza di virus resistente, peraltro, può essere una causa prima di recrudescenza della malattia nelle persone infettate, trattate e fallite, e pertanto può mantenere un serbatoio di persone che, mantenendo il virus attivo, sono soggette alla progressione della malattia.

Allora, cosa si può fare in tale ambito per prevenire i fallimenti, e per curarli quando avvenuti? La prima risposta è più facile della seconda, almeno da un punto di vista virologico. Infatti i fallimenti sono spesso "annunciati", essendo mancate le condizioni virologiche per un'impostazione terapeutica adeguata alle caratteristiche del virus e della malattia specifica. Le linee guida internazionali, spinte dall'entusiasmo per il passaggio dai risultati mediocri di interferon e ribavirina a quelli eccellenti dei DAA, si sono "accontentate" di ciò che è stato finora ottenuto, e non hanno tenuto conto delle caratteristiche

**Autore  
per la corrispondenza:**

**Carlo Federico Perno**  
Dipartimento di Medicina  
Sperimentale e Chirurgia  
Università di Roma  
Tor Vergata  
Via Montpellier, 1  
00133 Rome - Italy  
cfperno@uniroma2.it

**Keywords:**  
DAAs, treatment failure

**Potenziali conflitti  
di interesse:** nessuno

JHA 2017; 2(2): 26-28

DOI: 10.19198/JHA31426

di replicazione del virus, della differenza tra i diversi genotipi (molto maggiore rispetto ai genotipi di HBV, HIV, CMV, richiedenti quindi terapie mirate), dell'importanza della viremia elevata, e della presenza al baseline pre-terapia di mutazioni di resistenza (anche in questo caso, più comuni in HCV che in HIV). L'uso del solo quadro epatico come elemento discriminante della durata della terapia e dell'uso di ribavirina (fattore ancor oggi di grande importanza nell'ottenimento di risultati terapeutici congrui con le straordinarie potenzialità dei farmaci), ha di fatto posto un limite del 95% al tasso di successo. Se è vero, ed è vero, che tale risultato è straordinario, è comunque limitativo nei confronti di quel 5% che non ha potuto raggiungere l'obiettivo sperato, raramente per ragioni di mancata aderenza, più spesso per pressione farmacologica sul virus insufficiente per raggiungere e stabilizzare l'SVR (6).

Possiamo quindi parlare di "fallimenti annunciati"? In un certo senso, sì. Non per incuria, e non per errori specifici, quanto per un'attenzione alla malattia da HCV focalizzata al solo aspetto epatologico, accompagnato da una percezione incompleta delle straordinarie possibilità della terapia con DAA.

La dimostrazione di ciò deriva dalla tipologia di fallimenti, nella stragrande maggioranza "relapsers", ossia pazienti che, virologicamente parlando, si sono avvicinati tantissimo allo 0 virologico, ma che hanno interrotto la terapia prima del raggiungimento di tale obiettivo (6). Sarebbe spesso bastato un trattamento più prolungato, e/o l'uso di ribavirina, per garantire il raggiungimento del famoso 0 virologico in una percentuale di pazienti ancor maggiore di quella, già eccellente, ottenuta finora. A tal fine va ricordato che l'Italia ha tassi di successo il più delle volte superiori a quelli ottenuti nel resto d'Europa, e anche degli Stati Uniti. Questo è facilmente collegabile ad una tendenza italiana al prolungamento della terapia (24 settimane e/o uso di ribavirina) rispetto a quanto indicato dalle linee guida internazionali.

E la quota di pazienti con breakthrough o, peggio ancora, di non responders? Tale numero è in Italia veramente minimo, e in molti casi legato ad un errato approccio terapeutico legato alla diagnosi sbagliata del genotipo presente. Capita, ancor oggi, di constatare che circa il 5% dei fallimenti virologici siano legati ad un genotipo sbagliato, esito di una mancanza di ripetizione del test prima dell'inizio

della terapia, o di un test che, per qualche ragione, ha dato un risultato non attendibile (7).

È ragionevole ritenere che, con il costo odierno delle terapie (ancora intorno ai 10.000 Euro), e con le prospettive di eradicazione effettivamente ottenibili, la ripetizione del test del genotipo, i cui costi sono molto contenuti, rappresenti un elemento ancora necessario in una corretta procedura diagnostico-terapeutica finalizzata all'ottenimento del miglior risultato possibile.

Oggi abbiamo numerose scelte terapeutiche di prima linea, sia in termini di farmaci che di durata che di uso di ribavirina. Il mantenere un approccio conservativo, utilizzando terapie efficaci, di durata adeguata, e con ribavirina ovunque ritenuto opportuno o necessario, permette di ridurre ulteriormente i tassi di fallimenti e di diminuire il rischio di addentrarsi nei meandri delle terapie di seconda linea, ancor oggi alquanto indaginose e complesse. Esse infatti sono difficili da gestire, per una serie di ragioni. In primis, il virus tende a sviluppare resistenze ai farmaci utilizzati (con la parziale eccezione di sofosbuvir, farmaco ad alta barriera genetica, i cui fallimenti sono spesso accompagnati da assenza di mutazioni di resistenza). Tale resistenza si estende spesso ad altri farmaci della stessa classe, talvolta precludendo opzioni terapeutiche realmente efficaci (3). Il cambio di classe di farmaci, inserendo un inibitore di NS3, potrebbe essere problematico in tutti quei pazienti che, per malattia avanzata (Child B e C) non possono utilizzare tali farmaci in condizioni di sicurezza (8). La progressione di malattia, pertanto, in pazienti con fallimento virologico, può diventare una condizione di estrema difficoltà ai fini della potenziale guarigione dal virus.

Va anche considerato che i dati, prodotti a fini regolativi con le nuove combinazioni terapeutiche, non sempre sono riproducibili nella pratica clinica dei pazienti falliti alla prima linea di trattamento. Anche al recente EASL i risultati presentati mostrano che qualsiasi schema terapeutico classico, anche includente farmaci di ultimissima generazione, mostra dei limiti nel garantire tassi di SVR12 paragonabili a quelli ottenuti nella terapia di prima linea (9).

Sono pertanto da considerare terapie di seconda linea non convenzionali, basate su associazioni di farmaci guidate dal test di resistenza (10). Va segnalato che la rimborsabilità di combinazioni terapeutiche

non convenzionali é a volte incompleta, legata ad una legislazione finora mirata in prevalenza all'impostazione terapeutica di prima linea. I correttivi in atto da parte delle Agenzie regolatorie sono di grande interesse, e si spera che possano ovviare a tale difficoltà di ritrattamento.

L'uso adeguato degli strumenti diagnostici, la personalizzazione della terapia, l'uso appropriato dei farmaci disponibili per tempi congrui, e il ricorso alla ribavirina, ove richiesto, rappresentano elementi utili per avvicinarsi il più possibile a questo obiettivo. ■

#### BIBLIOGRAFIA

1. D'Ambrosio R, Degasperis E, Colombo M, Aghemo A. *Direct-acting antivirals: the endgame for hepatitis C?* *Curr Opin Virol*. 2017; 24: 31-37.
2. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/aggiornamento-epatite-c>.
3. Sarrazin C. *The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice*. *J Hepatol* 2016; 64: 486-504.
4. Lontok E, Harrington P, Howe A, et al. *Hepatitis C virus drug resistance-associated substitutions: State of the art summary*. *Hepatology* 2015; 62: 1623-32.
5. Soriano V, Perelson AS, Zoulim F. *Why are there different dynamics in the selection of drug resistance in HIV and hepatitis B and C viruses?* *J Antimicrob. Chemother* 2008; 62: 1-4.
6. Pawlotsky JM. *Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens*. *Gastroenterology* 2016; 151: 70-86
7. Di Maio VC, Cento V, Lenci I, et al. *Multiclass HCV resistance to direct acting antivirals in real life interferon-free regimens failures advocates for tailored second-line therapies*. *J. Hepatol* 2017; 66 Supplement: S82-S83.
8. European Association for the Study of the Liver. *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016*. *J Hepatol* 2017; 66:153-194.
9. Poordad F, Pol F, Asatryan A, et al. *MAGELLAN-1, PART 2: Glecaprevir/Pibrentasvir for 12 or 16 weeks in patients with chronic HCV genotype 1 or 4 and prior direct-acting antiviral treatment failure*. *J. Hepatol* 2017; 66 Supplement: S83-S84.
10. Viganò M, Perno CF, Craxì A; AdHoc (*Advancing Hepatitis C for the Optimization of Cure*) Working Party. *Treatment of Hepatitis C virus infection in Italy: A consensus report from an expert panel*. *Dig Liver Dis* 2017; doi: 10.1016/j.dld.2017.03.027.

# Il trattamento DAA nei pazienti con infezione da HCV/HIV in lista di attesa per il trapianto di fegato.

## DAA-treatment outcomes in HCV/HIV co-infected patients on waiting list for liver transplant.

**Giovanni Guaraldi<sup>1</sup>, Erica Franceschini<sup>1</sup>, Barbara Beghetto<sup>1</sup>, Lorenzo Badia<sup>2</sup>, Giovanni Dolci<sup>1</sup>, Giluia Nardini<sup>1</sup>, Valentina Serra<sup>3</sup>, Giuseppe Tarantino<sup>3</sup>, Fabrizio Di Benedetto<sup>3</sup>, Cristina Mussini<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università di Modena e Reggio Emilia

<sup>2</sup> Clinica delle Malattie Infettive, Università di Bologna

<sup>3</sup> Dipartimento Chirurgico, Medico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche con interesse Trapiantologico, Oncologico e di Medicina Rigenerativa, Università di Modena e Reggio Emilia.

**Autore per la corrispondenza:**

**Giovanni Guaraldi, MD**  
Department of Medical and Surgical Sciences for Children & Adults  
University of Modena and Reggio Emilia  
Largo del Pozzo, 71  
41124 Modena, Italy  
giovanni.guaraldi@unimore.it

**Keywords:**  
HCV-HIV co-infection, waiting list, DAA-treatment

**Potenziali conflitti di interesse:** nessuno

JHA 2017; 2(2): 29-34

DOI: 10.19198/JHA31427

**Riassunto**

SOF-T-PRE-OLT è uno studio pilota per valutare il beneficio dei regimi antivirali ad azione diretta (DAA) contenenti Sofosbuvir nei pazienti con co-infezione HCV/HIV inseriti in lista trapianto per end-stage liver disease (ESLD). L'obiettivo è determinare il beneficio del trattamento DAA per prevenire la recidiva HCV e la risposta virologica sostenuta post-trapianto epatico (risposta virologica sostenuta (SVR)) alla settimana 12 e migliorare la sopravvivenza. L'obiettivo secondario è valutare la tollerabilità del trattamento DAA nei pazienti con MELD tra 15 e 35.

SOF-T-PRE-OLT è uno studio prospettico pilota di fase IIb. Lo studio ha incluso pazienti con co-infezione HCV/HIV (tutti i genotipi) che erano in lista di attesa (WL) per trapianto epatico ortotopico (OLT) a causa di ESLD e/o di un carcinoma epatocellulare (HCC), purché all'interno dei criteri di trapiantabilità di Milano, e con punteggio MELD compreso tra 15 e 35. I pazienti non dovevano essere stati trattati in precedenza con un trattamento anti-NS5B.

I pazienti arruolati hanno ricevuto nella fase pre-OLT un trattamento con Sofosbuvir (SOF) (400 mg) e ribavirina (RBV) (800-1200 mg) per 48 settimane, o fino al trapianto epatico ortotopico. A dicembre 2014 il protocollo è stato emendato passando all'associazione Sofosbuvir/Ledipasvir (SOF/LDV).

Undici pazienti con co-infezione HCV/HIV con ESLD (2 con HCC) in lista di attesa per OLT hanno ricevuto un trattamento con SOF e RBV. Due pazienti hanno eseguito ri-trattamento con l'associazione SOF/LDV. Non sono stati registrati eventi avversi che hanno necessitato la sospensione del trattamento. Sette pazienti sono stati sottoposti a OLT. Un paziente è stato escluso dalla lista di attesa per il riscontro di un carcinoma polmonare.

**Abstract**

*SOF-T-PRE-OLT is a pilot study in HCV/HIV co-infected patients to determine whether direct acting antiviral (DAA) treatment before liver transplantation (LT) could prevent HCV recurrence as determined by a post-LT Sustained Virological Response (SVR) at week 12 and improve survival. Secondary objective was tolerability of DAA treatment in patients with MELD between 15 and 35.*

*Prospective, open label, pilot study, phase IIb. The study included HCV/HIV co-infected patients (all genotypes) who were on waitlist (WL) for LT due to end stage liver disease (ESLD) and/or hepatocellular carcinoma (HCC), meeting the Milan criteria with MELD between 15-35 with no previous NS5B treatment.*

*Enrolled patients received sofosbuvir (SOF) (400 mg) and ribavirin (RBV) (800-1200 mg) before LT up to 48 weeks, or until LT. Protocol amendment (Dec 2014) replaced SOF with SOF/Ledipasvir (LDV).*

*Eleven HCV/HIV patients with ESLD (2 with HCC) on WL received SOF and RBV, two of them received also LDV. No adverse events that implicate drug suspension were recorded.*

*Seven patients underwent LT, one was dropped out from WL due to lung cancer diagnosis, 3 are still on WL.*

*All patients that underwent LT obtained undetectable HCV-RNA, 5 patients more than 30 days pre-LT (116 ± 38 SD days), 2 less than 30 days pre-LT. Five patients out of 7 obtained post-LT W12 SVR. The remaining 2 experienced post-LT HCV recurrence, meeting criteria for Fibrosing Cholestatic Hepatitis, respectively at 21 and*

Tutti i pazienti sottoposti a OLT avevano ottenuto un HCV-RNA non rilevabile, 5 pazienti per oltre 30 giorni pre-OLT ( $116 \pm 38$  giorni SD), 2 pazienti per meno di 30 giorni pre-OLT. Cinque pazienti su 7 hanno raggiunto l'obiettivo SVR post-OLT. Due pazienti in fase post-OLT hanno sviluppato una recidiva HCV con manifestazione clinica compatibile con epatite fibrosante colestatica rispettivamente a 21 e 37 giorni post-OLT. Uno dei due pazienti era rimasto HCV-RNA non rilevabile per 106 giorni pre-OLT. Questi due pazienti non hanno sviluppato resistenza a SOF e sono stati efficacemente trattati con SOF/LDV + RBV. Attualmente tutti i pazienti trapiantati sono viventi, con HCV-RNA non rilevabile dopo OLT.

Il trattamento di combinazione SOF e RBV nei pazienti con co-infezione HCV/HIV in lista trapianto è risultato ben tollerato ed efficace per evitare la recidiva dell'HCV post-OLT.

Nel periodo post-OLT il trattamento SOF/LDV + RBV è stato in grado di guarire efficacemente due episodi di epatite fibrosante colestatica. Il tasso di sopravvivenza a 1 anno di questa casistica è stato del 100%.

*37 days post-LT. One of the two had undetectable HCV-RNA for 106 days pre-LT. These 2 patients did not develop SOF resistance and were effectively treated with SOF/LDV+RBV. At present all the patients are living with undetectable HCV-RNA after LT.*

*Administration of SOF and RBV before LT was well tolerated and effective to avoid HCV recurrence in HCV/HIV patients with ESLD, showing no difference from HCV mono-infected patients. SOF/LDV+RBV cured post-LT Fibrosing Cholestatic Hepatitis and 1-year survival rate was 100%.*

I pazienti con co-infezione da HIV/HCV con cirrosi hanno una maggior rischio di scompenso e di mortalità per causa epatica (1). Da circa 15 anni il trapianto di fegato è per loro un'opzione terapeutica possibile, pur nella consapevolezza che la sopravvivenza post trapianto rimane ridotta rispetto alla popolazione mono-infetta, e nella casistiche pubblicate la sopravvivenza a 5 anni dal trapianto non supera il 50-55%.

La disponibilità di nuovi antivirali ad azione diretta (DAA) ha radicalmente modificato l'approccio al trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV) con importanti conseguenze anche al contesto trapiantologico.

L'accessibilità a questi farmaci in Italia è stata rapida, ma cionondimeno i centri clinici hanno dovuto cercare di trattare i pazienti più gravi nell'ambito di trial clinici o di protocolli "name based programs" (cosiddetti di uso compassionevole) al fine di ottenere trattamenti salvavita. In particolare il SOF è stato disponibile per uso compassionevole dal 2013, Daclatasvir (DCV) dal dicembre 2014. La commercializzazione di SOF è avvenuta a dicembre 2014 e quella di DCV da febbraio 2015. La combinazione di dosaggio fisso di SOF/Ledipasvir (LDV) è stata disponibile a partire da maggio 2015. L'eccellente profilo di efficacia e sicurezza di questi farmaci e la possibilità di utilizzo con regimi senza interferone hanno reso possibile la terapia con DAA anche nei pazienti con malattia epatica avanzata e con scompenso epatico, condizioni comuni nei pazienti in attesa del trapianto di fegato (LT). In particolare le terapie a base di sofosbuvir (SOF) hanno dimostrato un'elevata

efficacia e tollerabilità sia nei candidati a LT ortotopico (OLT) sia nei pazienti trapiantati (2). Diversi centri di trapianto in tutta Europa hanno iniziato a utilizzare questi farmaci, ma mancano studi clinici o rapporti di esperienza sul campo.

A tutt'oggi sono pubblicate solo piccole serie di dati di pazienti trattati con DAA durante la permanenza in lista di attesa per LT, e poche decine di pazienti trattati nel periodo post OLT, ma pochissime di queste casistiche includono pazienti con malattia da HIV (3-7).

Nei pazienti in lista per trapianto rimane però estremamente controverso quando utilizzare i DAA, se nel periodo pre- (3) o post- trapianto (8). Il trattamento nella fase pre-trapianto può migliorare le condizioni cliniche dei pazienti in lista ed è talora in grado di rimuovere il paziente, almeno temporaneamente, dalla lista trapianto. Questa strategia ha permesso di ridurre le liste di attesa ma talora ha escluso permanentemente pazienti dall'opzione trapiantologica per la comparsa di condizioni cliniche di non trapiantabilità, come ad esempio della comparsa de novo di una malattia da HCC multifocale o di una trombosi portale estesa (9). Al contrario il trattamento post OLT permette piene opzioni trapiantologiche, semplicemente posticipando il trattamento con DAA, ma mantiene in lista un paziente gravemente compromesso dal punto di vista della salute e a rischio di decesso in lista attiva (10).

SOF-T-PRE-OLT è uno studio pilota monocentrico per valutare il beneficio dei regimi DAA contenenti Sofosbuvir nei pazienti con co-infezione HCV/HIV inseriti in lista trapianto.

Caratteristiche		Pazienti trattati pre-trapianto* (N=11)
Età, anno mediana (IQR)		51 (50-52)
Sesso, maschi N (%)		8 (73%)
HCV Genotipo:	1a	4
	1b	2
	2	0
	3	2
	4	3
HCVRNA log <sub>10</sub> IU/mL mediana (IQR)		5.13 (5.07-6.04)
Precedenti Trattamenti		11 (100%)
PEG IFN + RBV		
CD4 cell/mmc mediana (IQR)		508 (452 - 735)
HIVRNA undetectable N (%)		11 (100%)
Cirrosi N (%) con HCC N (%)		11 (100%) 3 (27%)
MELD mediana (IQR)		SCR 16 (13-18) BL 16 (14-18)
ART N (%)		11(100%)
Comprendente INSTI		9 (82%)
Comprendente Tenofovir		3 (27%)
Comprendente Maraviroc		6 (54%)
Farmaci anti-HCV utilizzati		
SOF + RBV		9 (80%)
SOF/LDV ± RBV (3 pre LT e 2 post LT)		5 (45%)
Durata di SOF <12; 12-24; >24 settimane		1;4;4
Durata di SOF/LDV 24 settimane		5
SOF + RBV SVR12 ITT		6/9 (67%)
SOF/LDV ± RBV SVR12 ITT		3/5(60%)

**Tabella 1.** Caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione dello studio.

L'obiettivo primario era determinare il beneficio del trattamento DAA per prevenire la recidiva HCV e la risposta virologica sostenuta post-LT alla settimana 12 (SVR12) e migliorare la sopravvivenza. L'obiettivo secondario era valutare la tollerabilità del trattamento DAA nei pazienti con MELD tra i 15 ei 35.

### Metodi

SOFT-PRE-OLT è uno studio prospettico pilota di fase IIb, condotto nell'Ambulatorio Trapianti HIV dell'Università di Modena e Reggio Emilia. Lo studio ha incluso pazienti con co-infezione HCV/HIV (tutti i genotipi) che erano in lista di attesa (WL) per OLT a causa di ESLD e/o di un carcinoma epatocellulare (HCC), e con punteggio MELD compreso tra i 15 ei 35. I pazienti non dovevano essere stati trattati

in precedenza con un trattamento anti-NS5B. I pazienti arruolati hanno ricevuto nella fase pre-OLT un trattamento con SOF (400 mg) e ribavirina (RBV) (800-1200 mg) per 48 settimane, o fino al trapianto epatico ortotopico. A dicembre 2014 il protocollo è stato emendato passando all'associazione SOF/LDV in combinazione con RBV 800 mg/die per 12 settimane. Sono stati inclusi tutti i pazienti co-infetti da HIV/HCV in lista di attesa per LT e congruamente presentavano un MELD superiore a 15. Le indicazioni per LT erano la cirrosi scompensata correlata all'HCV o il carcinoma epatocellulare (HCC) purché all'interno dei criteri di trapiantabilità di Milano. La SVR12 è stata definita da una determinazione di HCV-RNA non rilevabile 12 settimane dopo il termine del trattamento.

Il tasso di SVR12 è stato valutato con approccio “intention to treat” (ITT SVR12), definito come il tasso di SVR12 tra tutti i pazienti che hanno assunto almeno una dose di SOF.

Il genotipo HCV è stato valutato da test LIPA HCV 2.0; HCV RNA è stato misurato con Abbott Real Time HCV assay®.

In caso di insuccesso virologico è stato eseguito un sequenziamento delle regioni NS3, NS5A e NS5B per identificare la presenza di mutazioni.

HCV RNA e test di funzionalità epatica (compresi INR, bilirubina, albumina e creatinina) al basale, ogni 4 settimane durante il trattamento, alla fine della terapia e 4 e 12 settimane dopo il termine del trattamento. L'HIV RNA, la tipizzazione linfocitaria con conta CD4 e CD8 sono stati misurati al basale e ogni 12 settimane.

## Risultati

### Popolazione in studio.

In questo studio sono stati inclusi undici pazienti che rappresentano l'intera coorte dei pazienti con co-infezione HIV-HCV inseriti nella lista per LT nel periodo ottobre 2014-gennaio 2016.

La *Tabella 1* mostra le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti arruolati. La coorte era rappresentata da 8 maschi e 3 femmine, di età compresa tra 50 e 52 anni. Tutti i pazienti eseguivano terapia antiretrovirale e avevano viremia HIV non rilevabile. La classe di farmaco antiretrovirale era rappresentata dagli inibitori dell'integrasi (INSTI 82%), principalmente rappresenta-

ta da raltegravir, utilizzato al fine di evitare interferenze farmacologiche con i trattamenti DAA. In maniera interessante il 54% dei casi i pazienti eseguivano maraviroc, ritenuto farmaco indicato nel paziente con progressione di fibrosi epatica nel contesto di NAFL/NASH. L'intera coorte aveva avuto uno o più trattamenti con PegINF+RBV sperimentando fallimento virologico, per protocollo erano tutti naive ai trattamenti con DAA.

Nel periodo di osservazione sono stati eseguiti 9 trattamenti con l'associazione SOF+RBV, tutti nel periodo pre LT. Sono inoltre stati eseguiti 5 trattamenti con l'associazione SOF/LDV± RBV, rispettivamente 3 nel periodo pre LT e 2 nel periodo post LT.

## Trattamento

La *Tabella 2* descrive in dettaglio la tipologia e durata dei trattamenti eseguiti e l'outcome virologico dei pazienti inclusi nello studio, valutati nel periodo post-LT nei 7 pazienti che hanno ricevuto il trapianto e in 4 pazienti non trapiantati. Complessivamente ITT SVR12 è stata documentata in 6 pazienti su 9 trattati con l'associazione SOF+RBV (67%). In questo gruppo si sono verificati 2 relapse, rispettivamente a 21 e 37 giorni post-OLT. Uno dei due pazienti era rimasto HCV-RNA non rilevabile per 106 giorni pre-OLT. In entrambi i casi si è trattato di una manifestazioni clinica grave con esordio compatibile con il quadro clinico di epatite fibrosante colestatica che tuttavia è stata prontamente trattata, raggiungendo SVR12 con l'associazione SOF/LDV senza RBV.

SOF/RBV per 12-24 sett N=4/9	SOF/RBV per 24-48 sett N=4/9	SOF/RBV per <12 sett N=1/9	SOF/LDV/RBV per 24 sett N=5
RVR 1/4 (25%) EVR 3/4 (75%)	RVR 3/4 (75%) EVR 1/4 (25%)	RVR 1/1 (100%)	RVR 3/5 (60%) EVR 2/5 (40%)
↓	↓	↓	↓
SVR post trattamento /SVR post OLT N=2/4 (50%)	SVR post trattamento/ SVR post OLT N=3/4 (75%)	SVR post trattamento/ SVR post OLT N=1/1 (100%)	SVR post trattamento N=3/5 (60%)
↓	↓	↓	↓
4 LT -> 2 relapser post LT	2 LT -> 0 relapser post LT 2 no LT -> 1 relapser	1 LT -> 0 relapser post LT	2 relapser post SOF/LDV/ RBV trattamento

**Tabella 2.** Tipologia e durata dei trattamenti eseguiti e l'outcome virologico dei pazienti inclusi nello studio.

RVR: rapid virological response. EVR: early virological response.

In un caso, in un paziente che non ha ricevuto il trapianto, il relapse si è verificato a 98 giorni dalla fine del trattamento con SOF+Ribavirina. Nei 5 pazienti trattati con l'associazione SOF/LDV + RBV, ITT SVR12 è stata documentata in 3 pazienti (60%). In 2 pazienti si è verificato un relapse post trattamento. Nell'intera casistica dei relapse lo studio di genotipizzazione ha escluso la presenza di resistenze.

La *Tabella 3* descrive in dettaglio le caratteristiche viroimmunologiche dei pazienti, la durata dei trattamenti e il cambiamento del punteggio di MELD che si è verificato al termine del trattamento. Attualmente tutti i pazienti trapiantati sono viventi con HCV-RNA non rilevabile dopo OLT. In 9 i pazienti si è documentato un calo del punteggio di MELD al termine del trattamento. Questo evento ha comportato il "delisting" in tre pazienti. In un caso si è dovuto procedere alla rimozione del paziente dalla lista per LT per la documentazione, durante il periodo di follow up, di un adenocarcinoma polmonare. Al presente l'intera corte è vivente. Nessun paziente è attualmente in lista attiva per LT.

### Discussione

Nel contesto clinico attuale uno studio che mostra una efficacia di trattamento con ITT SVR12 del 60% può sembrare un insuccesso clinico.

In realtà occorre contestualizzare dal punto di vista storico questa esperienza monocentrica che ha invece rappresentato l'opportunità unica di trattare pazienti in imminente pericolo di vita e che a tutt'oggi mostra una efficacia del percorso trapiantologico del 100% nei 7 pazienti che hanno ricevuto questa opzione chirurgica da circa 2 anni.

Ovviamente le attuali disponibilità di trattamento permettono di avere schemi di terapia basati sul genotipo e in cui il ruolo della RBV appare calare progressivamente anche nei pazienti con cirrosi avanzata o scompenso epatico.

Il trattamento di combinazione SOF+RBV nei pazienti con co-infezione HCV/HIV in lista trapianto è risultato ben tollerato ed efficace per evitare la recidiva dell'HCV post-OLT.

Nel periodo post-OLT il trattamento SOF/LDV+RBV è stato in grado di guarire efficacemente due episodi di

Paz	OLT indicazione	HIV T <sub>0</sub> (copie/ml)	CD4 T <sub>0</sub> (cell/ul)	Tempo in giorni tra HCV-RNA undetectability e LT	MELD (T <sub>0</sub> )	ΔMELD (fine trattamento/OLT)	Giorni di trattamento pre OLT	Relapse Post OLT in gg
1	scompenso	<40	488	30	15	-6	134	19 <sup>c)</sup>
2	HCC	<40	840	111	9 <sup>a)</sup>	+1	138	/
3	scompenso	<40	497	N/A	18	-5	No OLT	(98 gg dalla fine del trattamento con SOF + RBV) <sup>c) d)</sup>
4	scompenso	<40	452	81	15	+1	165	/
5	scompenso	<40	550	156	16	-5	182	/
6	scompenso	<40	552	106	20	-14	161	/
7	scompenso	<40	169	326	16	-4	336	19 <sup>c)</sup>
8	scompenso	<40	370	23	20	-9	37	/
9	HCC	<40	771	N/A	10 <sup>a)</sup>	-4	No OLT	/
10	scompenso	<40	735	N/A	16	-4 <sup>b)</sup>	No OLT	/
11	scompenso	<40	508	N/A	14	0 <sup>b)</sup>	No OLT	/ <sup>d)</sup>

**Tabella 3.** Tabella analitica che illustra le caratteristiche cliniche dei pazienti trattati.

a) MELD non corretto per HCC - b) trattati con solo SOF/LDV+RBV - c) ritrattati con SOF/LDV+RBV - d) falliti dopo il trapianto

epatite fibrosante colestatica, condizione clinica letale nel 100% dei casi nell'era pre-DAA.

Questo studio affronta il tema del beneficio del trattamento con DAA nel periodo di permanenza in lista per LT. L'esperienza di questa casistica mostra che in pazienti avanzati il miglioramento biochimico ottenuto dal trattamento con DAA ha permesso il delisting di 3 pazienti su 11. Data l'esiguità del campione è difficile esprimere un giudizio di opportunità rispetto al problema annoso della scarsità di donazioni per la lista trapianto. In ogni caso ricorda l'esperienza osservata in passato (11) quando i candidati HBV per trapianto di fegato con cirrosi scompensata sono stati trattati con analoghi nucleosidici (NUC). Quasi un terzo di questi pazienti HBV è stato delistato durante la terapia con NUC e il loro miglioramento clinico è stato confermato fino a 5 anni. Se il miglioramento clinico del DAA possa condurre alla delisting di alcuni pazienti HCV è quindi una questione importante e ancora senza risposta che potrà avere conseguenze importanti sia a livello del paziente che anche in termini di risparmio di organi. Occorre però sottolineare che le politiche di allocazione degli organi non sono omogenee nei diversi centri trapiantologici, inoltre a tutt'oggi il paziente con malattia da HIV non riceve alcuna priorità rispetto alla popolazione generale, tuttavia può beneficiare della donazione da donatori a rischio indeterminato per HIV. Pertanto la scelta del rapporto costo-beneficio sul trattare in fase pre- o post- LT va valutata caso per caso,

considerando le effettive disponibilità di ricevere il trapianto durante la permanenza in lista. Nel caso in cui sia però imprevedibile la durata di permanenza in lista (come si verifica nei riceventi con emogruppi rari come il gruppo B), occorre massimizzare ogni tipo di intervento finalizzato a migliorare le condizioni cliniche del candidato. Il presente studio dimostra che, in cirrotici scompensati, i DAA di prima generazione sono efficaci e spesso portano ad un notevole miglioramento clinico del paziente e garantiscono un miglior outcome trapiantologico nella fase post LT. Oltre al beneficio individuale dei pazienti, possono portare a un delisting dei pazienti per significativo miglioramento del MELD con risparmio significativo degli organi dedicati al trapianto. Una parola di cautela è da menzionare rispetto a quanto tempo durerà il miglioramento clinico.

Il trattamento di combinazione SOF e RBV nei pazienti con co-infezione HCV/HIV in lista trapianto è risultato ben tollerato ed efficace per evitare la recidiva dell'HCV post-OLT. Nel periodo post-OLT il trattamento SOF/LDV + RBV è stato in grado di guarire efficacemente due episodi di epatite fibrosante colestatica. Il tasso di sopravvivenza di 1 anno di questa casistica è stato del 100%.

### Acknowledgment

Lo studio è stato supportato da un grant gentilmente fornito da Gilead Sciences. ■

### BIBLIOGRAFIA

1. Araiz JJ, Serrano MT, García Gil FA, et al. *Intention-to-treat survival analysis of hepatitis C virus/human immunodeficiency virus coinfecting liver transplant: Is it the waiting list?* Liver Transpl. 2016; 22: 1186–96.
2. Yang Y-M, Choi EJ. *Efficacy and safety outcomes of sofosbuvir-based treatment regimens for hepatitis C virus-infected patients with or without cirrhosis from phase III clinical trials.* Therapeutics and clinical risk management. 2017; 13: 477–97.
3. Campos-Varela I, Moreno A, Morbey A, et al. *Treatment of severe recurrent hepatitis C after liver transplantation in HIV infected patients using sofosbuvir-based therapy.* Aliment Pharmacol Ther. 2016 ; 43: 1319–29.
4. Leroy V, Dumortier J, Coilly A, et al. *Efficacy of Sofosbuvir and Daclatasvir in Patients With Fibrosing Cholestatic Hepatitis C After Liver Transplantation.* Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; 13: 1993–2001.e1–2.
5. Londoño M-C, Manzardo C, Rimola A, et al. *IFN-free therapy for HIV/HCV-coinfecting patients within the liver transplant setting.* J Antimicrob Chemother. 2016; 71: 3195–201.
6. Grant JL, Hawkins C, Brooks H, et al. *Successful sofosbuvir-based therapy in HIV/HCV coinfecting liver transplant recipients with recurrent HCV infection.* AIDS. 2016; 30: 93-8.
7. Aguilera V, Vinaixa C, Rubín A, et al. *Peri-Transplant Treatment with Direct-Acting Antivirals of HIV-HCV Coinfecting Patients.* J Hepatol. Elsevier; 2016; 64: S552.
8. Everson GT, Flamm SL, Landis C, Brown RS Jr., Fried MW, Terrault NA, et al. *Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease.* Gastroenterology. 2015; 149: 649–59.
9. Foster GR, Irving WL, Cheung MCM, et al. *Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis.* Journal of Hepatology. 2016; 64: 1224–31.
10. Ruiz I, Feray C, Pawlotsky J-M, Hezode C. *Patient with decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis delisted for liver transplantation after successful sofosbuvir-based treatment.* Liver Transpl. 2015; 21: 408–9.
11. Jang JW, Choi JY, Kim YS, et al. *Long-term effect of antiviral therapy on disease course after decompensation in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis.* Hepatology. 2015; 61: 1809–20.

# La terapia con i nuovi DAA in pazienti affetti da coinfezione HIV/HCV: esperienza di un centro.

## DAA treatment in HIV/HCV coinfecting patients: a single center experience.

Diletta Barbanotti <sup>1</sup>, Emanuela Messina <sup>2</sup>, Hamid Hasson <sup>1</sup>, Liviana Della Torre <sup>1</sup>, Concetta Vinci <sup>1</sup>, Stefania Salpietro <sup>1</sup>, Daniela Zandonà <sup>1</sup>, Rossana Melzi <sup>1</sup>, Sabrina Bagaglio <sup>1</sup>, Giulia Morsica <sup>1</sup>, Caterina Uberti Foppa <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di malattie infettive, Ospedale San Raffaele, Milano

<sup>2</sup>Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

### Autore per la corrispondenza:

#### Diletta Barbanotti

Dipartimento di malattie infettive, Ospedale San Raffaele, via Stamira d'Ancona 20 20127 Milano  
dilettabarbanotti@gmail.com

#### Keywords:

HCV, DAAs, SVR, HIV, coinfection

#### Potenziali conflitti di interesse:

nessuno

JHA 2017; 2(2): 35-40

DOI: 10.19198/JHA31428

### Riassunto

Gli antivirali ad azione diretta (DAAs) in regimi anti-HCV IFN-free hanno dimostrato un ottimo profilo di sicurezza ed eccellenti tassi di risposta (sustained virological response, SVR), raggiungendo percentuali di risposta lievemente inferiori negli studi "real life".

In questa analisi retrospettiva sono state valutate sicurezza ed efficacia virologica in termini di SVR in 177 pazienti HIV/HCV coinfecti che hanno iniziato il trattamento tra aprile 2015 e marzo 2017 presso la divisione di malattie infettive dell'Ospedale San Raffaele di Milano.

La popolazione era rappresentata da 135 (76%) uomini, età mediana 54 anni, 166 (94%) avevano epatopatia avanzata (METAVIR F3-F4). La distribuzione dei genotipi (GT) era GT1 n=102 (57,6%), GT2 n=6 (3,5%), GT3 n=44 (25%), GT4 n=25 (14%).

I regimi più impiegati erano sofosbuvir + simeprevir (n=41, 23%), ledipasvir (n=53, 30%) o daclatasvir (n=41, 23%). La ribavirina (RBV) è stata associata complessivamente in 150 (85%) pazienti. La durata dei regimi era di 12 (n=83, 47%) o 24 settimane (n=94, 53%). Ad ogni "time point" l'aderenza è stata valutata tramite il conteggio delle compresse.

Complessivamente la SVR era 98%, quattro pazienti hanno presentato relapse. Nessun paziente ha sospeso la terapia con DAAs per eventi avversi. In 6 (4%) è stata sospesa RBV per anemia. Nessun paziente ha riportato fallimenti virologici HIV, ma 25 (14%) hanno avuto blip viremici.

La terapia con DAAs in soggetti coinfecti è risultata sicura ed altamente efficace; il largo utilizzo di RBV, il monitoraggio dell'aderenza e l'adeguata durata del trattamento, soprattutto nei pazienti cirrotici, hanno contribuito ad ottenere tali risultati.

### Abstract

*Direct acting antivirals (DAAs) in anti-HCV IFN-free treatment showed excellent safety profile and high success rate (sustained virological response, SVR), achieving slightly lower SVR rates in "real life" studies.*

*Data from 177 HIV/HCV coinfecting patients were collected in this retrospective analysis. Patients started anti-HCV therapy from April 2015 to March 2017 at infectious disease department, San Raffaele Hospital, Milan. Among the studied population, 135 (76%) were males, median age 54 years and 166 (94%) had advanced liver disease (METAVIR F3-F4). Genotypes (GT) distribution was: GT1 n=102 (57.6%), GT2 n=6 (3.5%), GT3 n=44 (25%), GT4 n=25 (14%).*

*At each time point, adherence was evaluated by counting the tablets.*

*Most used antiviral regimens were sofosbuvir combined with either simeprevir (n=41, 23%), ledipasvir (n=53, 30%), or daclatasvir (n=41, 23%). Ribavirin (RBV) was added to DAAs in 150 (85%) cases. Anti-HCV regimens lasted 12 (n=83, 47%) or 24 weeks (n=94, 53%).*

*The overall SVR was 98%, four patients relapsed after treatment end. No DAAs discontinuation due to adverse events occurred; 6 (4%) patients stopped RBV because of anaemia. No HIV viral failure was observed, but 25 (14%) patients had viral blips.*

*DAAs therapy was safe and highly effective in HIV/HCV coinfecting subjects; frequent use of RBV, strict compliance monitoring and adequate treatment duration, especially in cirrhotic patients, played an important role in reaching such results.*

### Introduzione

Secondo recenti stime epidemiologiche, la coinfezione HIV/HCV interessa circa 2,2 milioni di soggetti nel mondo, pari al 2,4% dei pazienti HIV positivi. I due virus condividono le stesse modalità di trasmissione per via parenterale e di conseguen-

za la prevalenza della coinfezione è particolarmente elevata nei soggetti HIV+ che fanno uso di droghe per via endovenosa, raggiungendo più dell'80% in questa particolare sottopopolazione (1). Negli ultimi due anni, inoltre, si è assistito ad un aumento dell'incidenza di infezione acuta da HCV, che

si attesta a circa 2-12 per 1000 persone/anno, in particolare nei pazienti omosessuali maschi (men who have sex with men, MSM) (2).

La contemporanea presenza del virus HIV favorisce una più rapida progressione del danno epatico verso cirrosi ed "end stage liver disease". La diminuzione della risposta immune, le possibili tossicità farmacologiche da antiretrovirali (ARV), e l'aumento della traslocazione intestinale per perdita della funzione di barriera sono tra i principali fattori correlati ad HIV che favoriscono l'evoluzione dell'epatopatia (3). In questo contesto, l'eradicazione dell'epatite C risulta un obiettivo di primaria importanza, rappresentando uno strumento in grado di ridurre la mortalità per cause epatiche ed extra epatiche, ma anche una valida strategia per il controllo della diffusione dell'infezione da HCV, con un importante risvolto in termini di risorse sociali ed economiche (4).

Dal 2011 sono stati approvati i primi farmaci antivirali ad azione diretta (direct acting antivirals, DAAs), dapprima in associazione a interferone (IFN) e ribavirina (RBV) e successivamente, in regimi IFN-free, questi ultimi associati ad un elevato tasso di risposta virologica sostenuta (SVR) e un ottimo profilo di tollerabilità. L'approvazione di tali regimi anche nei pazienti più compromessi, associata alla progressiva riduzione dei costi del trattamento ha reso l'eradicazione dell'infezione da HCV un obiettivo realisticamente perseguibile nei Paesi ad alto tenore economico. Il raggiungimento dello stesso traguardo nei Paesi in via di sviluppo rimane invece ad oggi subordinato allo sviluppo di strategie sanitarie globali (5).

In Italia, il recente allargamento dei criteri di eleggibilità ai pazienti co-infetti HIV/HCV indipendentemente dal grado di fibrosi (Metavir da F0 a F4), recepisce la maggior fragilità di questa particolare categoria di pazienti.

Dagli studi registrativi dei diversi DAAs è emerso come la coinfezione con HIV abbia un pattern di risposta virologica sovrapponibile a quella della popolazione monoinfetta HCV, che supera il 95% (6-8). Diversi studi "real life" hanno indagato questa categoria di pazienti, ottenendo tassi di SVR leggermente minori, più vicini al 90% (9-13).

L'obiettivo principale di questa analisi retrospettiva è stata la valutazione dell'efficacia virologica dei DAAs in "real life" in pazienti con co-infezione HIV/HCV, espressa come tasso di SVR12. Obiettivi secondari sono stati la valutazione della sicurezza dei DAAs e degli eventuali fallimenti HIV-relati.

## Metodi

Sono stati inclusi nell'analisi soggetti con coinfezione HIV/HCV afferenti al dipartimento di malattie infettive dell'ospedale San Raffaele di Milano tra aprile 2015 e marzo 2017.

La terapia anti-HCV è stata definita previa rivalutazione di ogni soggetto tramite esami ematochimici e strumentali. La fibrosi epatica è stata studiata mediante Fibroscan (Echosens, Paris) e classificata secondo Metavir, definendo il grado F3 come stiffness compresa tra 9,5 e 12,4 kPa e F4 per i valori  $\geq 12,5$ kPa.

La terapia cronica, inclusi gli antiretrovirali, è stata attentamente rivalutata e modificata in caso di verificata interazione farmacologica (drug-drug interaction, DDI) con i DAAs. In accordo con le linee guida europee per il trattamento dell'infezione da epatite C ed in base alla disponibilità effettiva dei farmaci, i pazienti sono stati trattati con DAAs  $\pm$  RBV per 12 o 24 settimane.

I dati virologici, clinici e biochimici sono stati raccolti secondo un calendario visite predefinito: basale (BL), settimane (week, w) 1, 2, 4 e successivamente ogni 4 settimane fino al termine del trattamento con DAAs (end of treatment, EOT). Per valutare l'outcome della terapia sono state inoltre eseguite delle visite di controllo a 4, 12 e 24 settimane post-treatment (w4pt, w12pt, w24 pt).

Ad ogni "time point" è stata verificata l'aderenza alla terapia tramite contabilità delle compresse rimanenti.

Per l'analisi virologica sono state impiegate le metodiche Abbott RealTime per HCV e per HIV-1 con limiti inferiori di quantificazione (lower limit of quantification, LLOQ) di 12 UI/mL e 40 copie/mL rispettivamente.

La SVR è stata definita come HCVRNA  $<12$  IU/mL alla settimana 12 post treatment.

A tutti i partecipanti è stato sottoposto un consenso informato per la raccolta dei dati e lo stoccaggio dei campioni biologici.

I dati sono espressi come frequenza assoluta e percentuale o come mediana e intervallo interquartile.

## Risultati

### **Caratteristiche della popolazione al basale**

Sono stati inclusi nell'analisi 177 pazienti con coinfezione HIV/HCV. Le caratteristiche della popolazione sono descritte in *Tabella 1*.

La casistica era composta per lo più da soggetti di sesso maschile (n=135, 76%), di età mediana 54

		Mediana (IQR) oppure N (%)
Età		54 (52-57)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		23,5 (21,1-25,9)
Sesso	F	42 (24%)
	M	135 (76%)
Fattore di rischio	tossicodipendenza	108 (61%)
	omo/bisessuale	14 (8%)
	eterosessuale	12 (7%)
	trasfusione	4 (2%)
	non noto	39 (22%)
Durata infezione HIV (anni)		30 (22-32)
Durata ARV (anni)		21 (17-24)
CD4 (cellule/microL)		587 (389-809)
CD4 (%)		30,3 (24,1-36,4)
Genotipo HCV	1a	76 (43%)
	1b	20 (11%)
	1c	6 (3,5%)
	2	6 (3,5%)
	3	44 (25%)
	4	25 (14%)
METAVIR	F2	11 (6%)
	F3	47 (27%)
	F4	119 (67%)
MELD		7 (7-10)
	A	96 (81%)
	B	10 (9%)
	C	0
Stiffness (kPa)		15,4 (11,8-25,4)
Log HCV RNA BL		5,82 (5,16-6,23)
Anti-HCV naive		100 (57%)

**Tabella 1.** Caratteristiche della popolazione generale al basale.

anni e BMI 23,5 kg/m<sup>2</sup>. L'infezione da HIV era generalmente di lunga durata (30 anni come valore mediano) e ben controllata dalla terapia antiretrovirale, con conta assoluta di linfociti CD4 pari a 587 cellule/microL (conta percentuale 30,3%).

Al baseline di terapia per HCV, 12 (7%) pazienti avevano viremia HIV positiva, tra i quali un soggetto, con HIV RNA pari a 1050 copie/ml, era naive al trattamento ARV. Dei restanti 11 pazienti, 2 avevano viremia compresa tra 1000 e 3000 copie/ml, 3 tra 100 e 500 copie/ml, mentre per i rimanenti 6 HIV RNA era inferiore alle 100 copie/ml. Nella maggior parte della popolazione il fattore di rischio per la trasmissione della coinfezione era la pregressa tossicodipendenza (n=108, 61%).

In accordo con i dati epidemiologici per la coinfezione HIV/HCV, il genotipo (GT) 1a è stato individuato con maggior frequenza (n=76, 43%).

La maggioranza della casistica aveva un grado di fibrosi avanzata o cirrosi (n=166, 94%). Una piccola quota di soggetti con fibrosi ≤ F2 ha ricevuto la terapia anti-HCV nell'ambito del trattamento compassionevole per i pazienti coinfecti di genotipo 1 con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+ dasabuvir (3D). La stiffness epatica era di 15,4 kPa e di 20,6 kPa nel sottogruppo dei pazienti cirrotici. Tra questi, una quota ridotta (n=10, 9%) aveva un quadro di cirrosi scompensata, ma nessuno di essi è stato classificato come stadio C secondo lo score Child-Pugh (CP).

La maggioranza dei soggetti era naive al trattamento anti-HCV (n=100, 57%).

**Terapia antiretrovirale**

Due pazienti erano naive al trattamento antiretrovirale, un terzo soggetto experienced aveva autonomamente sospeso la ARV in precedenza. Dato il mantenimento di un buon controllo sull'infezione da HIV, in nessuno dei tre casi è stato necessario impostare un trattamento antiretrovirale.

A causa di interazioni sfavorevoli con i DAAs, la metà dei pazienti in terapia antiretrovirale (n=89, 51%) ha richiesto una modifica del regime; lo schema più frequentemente introdotto è stato backbone + inibitore della integrasi.

Dei 174 pazienti in terapia ARV al basale, 123 avevano un regime con tre farmaci. Di questi, 115 (91%) assumevano una combinazione di backbone nucleotidico + un terzo farmaco tra inibitore delle proteasi (n=27, 22%), inibitore della integrasi (n=74, 60%) o inibitore non nucleotidico della trascrittasi inversa (n=11, 9%). Altri 11(9%) soggetti assumevano schemi a tre farmaci diversi da quelli descritti. La distribuzione dei vari regimi ARV è riportata in *Tabella 2*.

**Regimi anti-HCV**

I regimi anti-HCV più frequentemente impiegati sono stati sofosbuvir (SOF) in associazione con simeprevir (SIM) (n=41, 23%), daclatasvir (DCV) (n=41, 23%), o ledipasvir (LDV) (n=53, 30%). Agli antivirali ad azione diretta è stata associata RBV nell'85% dei casi in totale e rispettivamente nell' 85%, 95%, e 70% dei tre schemi menzionati, con dosaggio variabile in base al peso del paziente (15 mg/kg).

La distribuzione dei regimi antivirali è riportata più dettagliatamente nella *Tabella 3*. Nei pazienti cirrotici gli inibitori della NS3/4A sono stati impiegati meno frequentemente per il noto rischio di scompenso epatico. La durata del regime è stata di 12 settimane per 83 (47%) pazienti, e 24 settimane per i restanti 94 (53%).

**Sicurezza ed efficacia**

La terapia anti-HCV è stata generalmente ben tollerata; gli eventi avversi farmaco correlati più comunemente rilevati sono stati anemia e astenia, verosimilmente associati alla somministrazione di RBV.

Dei 150 pazienti che hanno assunto RBV, 64 (43%) hanno richiesto una riduzione del dosaggio e 14 (1%) la stimolazione con eritropoietina, ma in nessun caso

è stato necessario ricorrere a emotrasfusioni né alla sospensione del regime con DAAs. In 6 (4%) soggetti la ribavirina è stata sospesa per peggioramento dell'anemia a partire dalla quarta settimana di trattamento.

In 4 (2%) pazienti è stata riscontrata iperbilirubinemia prevalentemente indiretta di grado 4.

Tre soggetti erano in terapia ARV con regimi contenenti atazanavir unboosted, sostituito con raltegravir in due pazienti che assumevano lo schema 3D + RBV, e con darunavir nel terzo soggetto trattato per HCV con SOF + RBV. La quarta paziente era in terapia con SOF + DCV + RBV e assumeva un regime ARV con lopinavir/ritonavir; in questo caso l'iperbilirubinemia si è risolta spontaneamente, senza necessità di modificare il trattamento.

Altri due pazienti hanno autonomamente sospeso la terapia con DAAs, per cause non correlate al trattamento, a 4 settimane dalla EOT prevista.

Due soggetti con epatopatia avanzata, entrambi CP B con MELD di 25 e 15, sono deceduti per cause non correlate al trattamento durante la terapia anti-HCV.

**Efficacia virologica e fallimenti - HCV**

Ad oggi 170 pazienti hanno terminato il regime anti-HCV, con HCVRNA<12 UI/mL alla fine del trattamento in tutti i casi. Dei 162 soggetti che hanno raggiunto la week 12 post treatment, 158 hanno ottenuto HCVRNA < LLOQ, con un tasso di SVR del 98%. Quattro (2%) pazienti cirrotici hanno presentato relapse, con ripositivizzazione della viremia HCV alla w4 pt in un caso e alla w 12 pt nei restanti tre; conseguentemente il tasso di SVR tra i pazienti con fibrosi ≤ F3 è del 100%.

Regime	N (%)
no ARV	3 (2%)
monoterapia	8 (4,5%)
due farmaci	36 (20%)
tre farmaci	123 (70%)
backbone+ PI	27 (22%)
backbone+ INSTI	74 (60%)
backbone+ NNRTI	11 (9%)
altri regimi	11 (9%)
quattro farmaci	6 (3%)
cinque farmaci	1 (0,5%)

**Tabella 2.** Distribuzione dei regimi di terapia antiretrovirale.

Regime	RBV- N (%)	RBV+ N (%)	Totale N (%)
SOF	0	14 (8%)	14 (8%)
SOF SIM	6 (3%)	35 (20%)	41 (23%)
SOF/LDV	17 (10%)	36 (20%)	53 (30%)
SOF DCV	2 (1%)	39 (22%)	41 (23%)
3D	2 (1%)	20 (11,5%)	22 (12,5%)
2D	0	5 (3%)	5 (3%)
DCV SIM	0	1 (0,5%)	1 (0,5%)
	27 (15%)	150 (85%)	

**Tabella 3.** Distribuzione dei regimi di terapia anti-HCV.

Relativamente ai quattro soggetti falliti al trattamento, i valori mediani di stiffness e MELD erano 29,3 kPa e 8,5 rispettivamente. In considerazione della severità della malattia epatica, due soggetti con genotipo 3a e 4d, trattati nella prima metà del 2015 hanno ricevuto un regime subottimale a base di SOF e RBV per 24 w. I restanti due pazienti, con genotipo HCV 1a e 4d hanno ricevuto rispettivamente SOF/LDV+ RBV 12 w e SOF+SIM +RBV 12 w.

I dati di farmacocinetica sulla terapia anti-HCV disponibili per i quattro soggetti falliti non differiscono in maniera sostanziale dalle concentrazioni rilevate nei soggetti che hanno raggiunto la SVR (dati non mostrati). La ricerca di varianti virali associate a resistenza (resistance associated variants, RAVs) è stata eseguita al momento del fallimento virologico e retrospettivamente sul campione prelevato al basale di terapia, rilevandone la presenza in un solo soggetto ad entrambi i time points (dati non mostrati).

Escludendo dall'analisi i due soggetti che hanno ricevuto un trattamento subottimale con SOF+RBV, la SVR relativa nel gruppo trattato per 24 w è pari al 100%.

#### **Efficacia immunovirologica e fallimenti - HIV**

Durante la terapia con DAAs non è stato registrato alcun fallimento virologico HIV relato, tuttavia 25 (14%) pazienti hanno avuto un blip virale, con negativizzazione della viremia al successivo controllo. Inoltre nel corso del trattamento è stato rilevato un progressivo calo nelle conte di linfociti totali e CD4, con ritorno ai valori basali dopo la fine dello schema anti-HCV. Questa alterazione non è risultata associata ad eventi clinici (14).

## **Discussione**

La risposta al trattamento anti-HCV con DAAs nei pazienti co-infetti HIV è stata indagata con studi registrativi degli antivirali ad azione diretta, con tassi di SVR paragonabili a quelli dei monoinfetti HCV, superiori al 95%.

Sulla base di questi risultati, le linee guida internazionali per il trattamento dell'epatite C raccomandano i medesimi schemi di trattamento per coinfetti e monoinfetti HCV.

Negli studi "real life" la percentuale di successo in questa particolare popolazione diminuisce lievemente, attestandosi comunque attorno al 90% (9-13).

La SVR risultata dall'analisi della nostra casistica è molto elevata, tendenzialmente superiore rispetto ai dati "real life" di letteratura nei soggetti coinfetti, ma paragonabile a quella ottenuta dai trials nei monoinfetti.

Alcuni fattori hanno tuttavia contribuito in maniera rilevante al raggiungimento del 98% di successo terapeutico. In primo luogo, in considerazione della elevata proporzione di pazienti cirrotici, in assenza di franche controindicazioni al suo utilizzo, la ribavirina è stata impiegata in associazione ai farmaci antivirali in gran parte dei soggetti trattati, pari all'85%. Come emerso dai risultati, una quota rilevante di questi pazienti ha manifestato eventi avversi di grado lieve-moderato, tali da richiedere una riduzione della posologia. Tuttavia, solo in pochi casi è stato necessario sospendere la ribavirina, e in nessun caso prima della quarta settimana di trattamento. La ribavirina ha quindi probabilmente avuto un ruolo rilevante nel raggiungimento e nel mantenimento della risposta alla terapia in questa popolazione con epatopatia di stadio avanzato.

In accordo con le linee guida europee, tra i pazienti cirrotici 86 (72%) hanno ricevuto un trattamento di 24 settimane. Nonostante una sempre maggiore attenzione verso regimi "short-course" inferiori alle 12 settimane, il mantenimento di schemi terapeutici di maggiore durata in questa classe di soggetti particolarmente compromessi sembra necessario al fine di consolidare il risultato ottenuto, a fronte di eventi avversi di grado lieve-moderato (15). Il successo terapeutico totale (SVR=100%) raggiunto nel sottogruppo di pazienti trattati per 24 settimane (escludendo i due pazienti che hanno fallito il trattamento avendo ricevuto un regime subottimale), conferma questa ipotesi.

Un tale tasso di eradicazione di HCV è probabilmente anche il risultato di una scrupolosa aderenza al trattamento, che è stata monitorata in maniera costante con il supporto del team infermieristico, attraverso verifica diretta della contabilità delle compresse di antivirali rimanenti.

L'aderenza terapeutica, in pazienti già in terapia ARV e spesso pluricomorbidi, ha rappresentato la chiave vincente della terapia, dimostrando ancora una volta il ruolo della "retention in care" fondata su un fitto intreccio di ruoli tra il paziente, il team di infermieri dedicati e i medici.

La contemporanea presenza della terapia antiretrovirale avrebbe potuto ridurre l'aderenza alla terapia per il maggiore "pill burden", anche se è possibile che il soggetto coinfecto in terapia da lungo tempo (21 anni come valore mediano nella nostra casistica) con ottima aderenza, testimoniata della stabile negatività della viremia HIV, abbia una maggiore attenzione e precisione nell'assunzione del tratta-

mento anti-HCV rispetto al paziente monoinfetto. L'utilizzo dei farmaci antivirali ad azione diretta in regimi IFN-free ± RBV nel paziente coinfecto HIV/HCV con epatopatia avanzata è risultato sicuro ed altamente efficace.

Il tasso di successo terapeutico è stato complessivamente del 98%, del 100% limitatamente ai soggetti non cirrotici, così come per i pazienti trattati per 24 settimane con regimi attualmente raccomandati dalle linee guida. Nell'attesa di trattamenti RBV-free più efficaci, l'impiego di ribavirina a dosaggio ottimale e di schemi terapeutici di adeguata durata in associazione alla valutazione dell'aderenza sono stati elementi decisivi nel raggiungimento e consolidamento di tali risultati.

### Ringraziamenti

Gli autori ringraziano i pazienti e tutto il personale infermieristico coinvolto, che hanno reso possibile la realizzazione di questo studio. ■

### BIBLIOGRAFIA

1. Platt L, Easterbrook P, Gower E, et al. *Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis*. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 797–808.
2. Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H. *Incidence and Risk Factors for Incident Hepatitis C Infection Among Men Who Have Sex With Men With HIV-1 Infection in a Large Urban HIV Clinic in Tokyo*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 65: 213.
3. Chen J, Feeney ER, Chung R. *HCV and HIV Co-infection: Mechanisms and Management*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 19: 161.
4. Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. *Extrahepatic Morbidity and Mortality of Chronic Hepatitis C*. *Gastroenterology* 2015; 149: 1345.
5. "WHO Global hepatitis report, 2017," WHO, 2017.
6. Naggie S, Cooper C, Saag M, et al. *Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1*. *N Engl J Med* 2015; 373: 705–713.
7. Luetkemeyer AF, McDonald C, Ramgopal M, Noviello S, Bhore R, Ackerman P. *12 Weeks of Daclatasvir in Combination With Sofosbuvir for HIV-HCV Coinfection ALLY-2 Study: Efficacy and Safety by HIV Combination Antiretroviral Regimens*. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 1489.
8. Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, et al. *Ombitasvir, Paritaprevir Co-dosed With Ritonavir, Dasabuvir, and Ribavirin for Hepatitis C in Patients Co-infected With HIV-1*. *JAMA* 2015; 313: 1223.
9. Bruno G, Saracino A, Fabrizio C, et al. *Safety and effectiveness of a 12-week course of sofosbuvir and simeprevir ± ribavirin in HCV-infected patients with or without HIV infection: a multicentre observational study*. *Int J Antimicrob Agents* 2017; 49: 296–301.
10. Sogni P, Gilbert C, Lacombe K, et al. *All-oral Direct-acting Antiviral Regimens in HIV / Hepatitis C Virus – coinfecting Patients With Cirrhosis Are Efficient and Safe : Real-life Results From the Prospective ANRS CO13 – HEPAVIH Cohort*. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 763.
11. Hawkins C, Grant J, Ammerman LR, et al. *High rates of hepatitis C virus HCV cure using direct-acting antivirals in HIV/HCV-coinfecting patients: a real-world perspective*. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2642.
12. Milazzo L, Lai A, Calvi E, et al. *Direct-acting antivirals in hepatitis C virus HCV-infected and HCV/HIV-coinfecting patients: real-life safety and efficacy*. *HIV Med* 2017; 18: 284.
13. Ingiliz P, Christensen S, Kimhofer T, et al. *Sofosbuvir and Ledipasvir for 8 Weeks for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus HCV Infection in HCV-Monoinfected and HIV-HCV-Coinfected Individuals: Results From the German Hepatitis C Cohort GECCO-01*. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 1320.
14. Merli M, Messina E, Salpietro S, et al. *Marked Decrease in Lymphocyte Count in HIV/Hepatitis C Virus HCV-Coinfected Patients With Advanced Liver Disease During Anti-HCV Treatment With Direct-Acting Antiviral Regimens Including Ribavirin*. *Clin Infect Dis* 2015; 62: 527.
15. Pawlotsky JM. *Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens*. *Gastroenterology* 2016; 151: 70–86.

# Farmaci generici nel trattamento di HCV: luci e ombre.

## Generics for the treatment of HCV: lights and shadows.

**Dario Cattaneo<sup>1</sup>, Cristina Gervasoni<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Unit of Clinical Pharmacology and

<sup>2</sup>Department of Infectious Diseases, ASST Fatebenefratelli Sacco University Hospital, Milano, Italy

### Autore per la corrispondenza:

#### Dario Cattaneo

Unit of Clinical Pharmacology  
ASST Fatebenefratelli Sacco  
Via Grassi 74  
20157 Milano, Italy  
Tel. +39.02.3904.2858  
Fax: +39.02.50319346  
dario.cattaneo@asst-fbf-sacco.it

#### Keywords:

HCV, generics, bioequivalence

#### Potenziali conflitti di interesse:

nessuno

JHA 2017; 2(2): 41-47

DOI: 10.19198/JHA31429

### Riassunto

La terapia dell'epatite cronica da virus C (HCV) è radicalmente cambiata negli ultimi anni grazie all'immissione in commercio di nuovi farmaci antivirali ad azione diretta (direct-acting antivirals, DAAs) che hanno rivoluzionato l'outcome clinico dei pazienti affetti da HCV con tassi di risposta virologica sostenuta superiori al 90-95%. La scoperta di nuove molecole, con la conseguente competizione tra case farmaceutiche, e le politiche di contrattazione/contenimento dei costi perseguite dai diversi Stati hanno fatto sì che nell'ultimo periodo si sia osservata una progressiva riduzione dei prezzi con, di conseguenza, un utilizzo di questi trattamenti in un numero sempre maggiore di pazienti includendo anche quelli con danno epatico ancora in fase iniziale. Tuttavia, il costo dei DAAs "branded" rimane ancora troppo elevato per molti Paesi in via di sviluppo lasciando, di fatto, molti pazienti senza terapia. In quest'ottica la disponibilità di DAAs generici rappresenta sicuramente un'opportunità importante per un ulteriore contenimento dei costi nei Paesi industrializzati e uno strumento fondamentale per garantire ampio accesso alle terapie nei Paesi più poveri. Va, però, rimarcato che la diffusione massiva dei farmaci generici non deve andare a discapito della qualità farmaceutica in quanto le implicazioni cliniche potrebbero essere rilevanti. È, quindi, auspicabile che tutte le formulazioni generiche di DAAs in commercio siano sempre pre-qualificate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e che siano previsti controlli accurati di bioequivalenza farmacocinetica (idealmente con studi sul paziente e non sul volontario sano) e di efficacia clinica.

### Abstract

*The therapy of hepatitis C virus (HCV) infection has changed dramatically in recent years thanks to the advent of direct-acting antivirals (DAAs) which have revolutionized the clinical outcome of patients suffering HCV with sustained virologic response rates exceeding 90-95%. The discovery of new molecules with the subsequent competition between the pharmaceutical companies and the policies in terms of price negotiation pursued the different states resulted in a gradual reduction of costs, expanding the use of these therapies to an increasing number of patients including also those with mild liver damage. However, the cost of branded DAAs is still too high for many developing countries leaving in fact many patients without therapy. In this context, the availability of generic DAAs certainly represents an important opportunity for further cost savings in the industrialized countries and to ensure wider access to treatment in poor countries. However, the massive use of generic drugs should not result in worst pharmaceutical quality because the clinical implications may be relevant. It is, therefore, mandatory that all generic formulations of DAAs should be pre-qualified by the World Health Organization and that studies of pharmacokinetic bioequivalence (ideally in patients and not just in healthy volunteers) and clinical effectiveness in real life are planned.*

### Introduzione

L'infezione da virus C (HCV) è un grave problema di salute pubblica a livello mondiale: si stima, infatti, che circa 130-170 milioni di individui nel mondo siano affetti da HCV con una prevalenza nettamente maggiore nei Paesi in via di sviluppo (in particolare Cina, Pakistan, Egitto, Nigeria e India) (1,2). Questa patologia, che nel 20-30% dei casi progredisce verso quadri di cirrosi i quali con un tasso annuo

del 2-3% possono complicarsi con un epatocarcinoma, rappresenta la principale causa di trapianto di fegato (3). Si stima, inoltre, che la mortalità per patologie epatiche correlate a HCV sia intorno a 500.000 persone/anno (2).

La terapia di HCV è radicalmente cambiata negli ultimi 3-5 anni grazie all'immissione in commercio dei nuovi farmaci antivirali ad azione diretta (direct-acting antivirals, DAAs) che hanno rivoluzionato

l'outcome clinico dei pazienti affetti da HCV con tassi di risposta virologica sostenuta (SVR) superiori al 90-95% (4). I DAAs, che bloccano la replicazione virale inibendo la proteasi (grazoprevir, paritaprevir), la polimerasi (dasabuvir, sofosbuvir) e la proteina non strutturale 5A (NS5A) (daclatasvir, elbasvir, ledipasvir, ombitasvir, velpatasvir) (5) vengono oggi utilizzati in diverse combinazioni (con e senza ribavirina) in base al genotipo da trattare (2). Oltre a questi farmaci verranno a breve commercializzate altre molecole (glecaprevir e voxilaprevir – inibitori della proteasi, uprifosbuvir – inibitore della polimerasi, pibrentasvir e ruzasvir – inibitori dell'NS5A) e, di conseguenza, combinazioni, caratterizzate da un'azione pangenetica e da un minor rischio di interazioni farmacologiche (6). Come è facilmente intuibile, il limite principale di queste terapie innovative altamente efficaci è stato ed è a tutt'oggi rappresentato dai costi (7,8). Infatti, alla loro immissione in commercio, il prezzo medio stimato di questi farmaci variava tra 25.000-80.000 euro/paziente (per 12-24 settimane di terapia) con differenze spesso rilevanti da Paese a Paese. Ciò ha fatto sì che ci siano state restrizioni al loro impiego limitandone l'utilizzo ai pazienti con patologia epatica di grado più avanzata (7,8). Oggigiorno l'immissione in commercio di nuove molecole, con la conseguente competizione tra case farmaceutiche, unita alle politiche di contrattazione/contenimento dei costi ha portato a una progressiva riduzione dei prezzi con, di conseguenza, un utilizzo di questi trattamenti anche in pazienti con malattia in fase meno avanzata.

Questa *review* avrà come tema i DAAs generici dei quali si cercherà di mettere in evidenza sia le potenzialità dal punto di vista clinico ed economico sia le possibili criticità. Va, tuttavia, ricordato che la terapia farmacologica rappresenta solo uno dei fattori di successo all'interno di un quadro più complesso di gestione dell'infezione da HCV che deve necessariamente passare dallo *screening* precoce dei pazienti alla corretta diagnosi sino ad arrivare alla cura della malattia, oggi possibile nella maggior parte dei casi.

Nel presente articolo non verrà fatta una formale distinzione tra i generici prodotti utilizzando i principi attivi forniti dalle case farmaceutiche che commercializzano i DAAs *originator* attraverso accordi con singoli paesi (come successo in India ed Egitto) e quelli in cui il principio attivo è sintetizza-

to dai genericisti. Questa distinzione può non essere così rilevante ai fini della qualità del prodotto generico commercializzato: esperienze con altre classi di farmaci hanno infatti dimostrato che le potenziali criticità legate ai farmaci generici commercializzati non riguardano tanto il contenuto in principi attivi ma il loro rilascio quantitativo dalla formulazione farmaceutica (9-10).

### I DAAs generici: i dati di bioequivalenza farmacocinetica

L'attuale definizione per i medicinali generici si trova nella direttiva 2001/83/CE, articolo 10, la quale stabilisce che un medicinale generico è un prodotto avente la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità (11).

In base a quanto esplicitato in queste Linee Guida due formulazioni possono essere definite bioequivalenti se il 90% dell'intervallo di confidenza relativo al rapporto tra alcuni parametri farmacocinetici (nello specifico, area sottesa sotto la curva concentrazione-tempo, AUC e concentrazione massima,  $C_{max}$ ) rientri in un intervallo di accettabilità compreso tra 80%-125%.

In letteratura sono presenti solo cinque articoli scientifici che descrivono i risultati degli studi di bioequivalenza condotti per sofosbuvir, ledipasvir e daclatasvir (12-16). Come riassunto in *Tabella 1*, tutti gli studi, che sono stati eseguiti in volontari sani con un disegno in *cross-over* dopo somministrazione di una singola dose di farmaco, dimostrano una bioequivalenza delle formulazioni generiche di questi tre farmaci considerando i limiti di accettabilità sopra definiti.

Tuttavia, tali studi sono stati oggetto di critiche metodologiche. In particolare, le criticità principali riguardano il disegno sperimentale dello studio (le valutazioni farmacocinetiche sono state infatti eseguite dopo somministrazione di una dose singola di farmaco e non allo *steady state*) e i soggetti considerati (con l'esclusione dei farmaci oncologici, la quasi totalità degli studi di bioequivalenza vengono eseguiti nel volontario sano, giovane, che non assume farmaci concomitanti e con funzionalità ottimale degli organi emuntori) (17,18).

Farmaco valutato	Soggetti	Disegno dello studio	Rapporto (90% IC)
<i>Sofosbuvir 400 mg (Mpiviropack Marcyrl Pharmaceutical Industries, Egitto) vs. Sovaldi® (12)</i>	24 volontari sani adulti	Cross-over, randomizzato, in aperto, dose singola a 2 sequenze (a digiuno)	AUC <sub>0-t</sub> : 96.5% (85.8-108.6%) AUC <sub>0-∞</sub> : 96.4% (85.7-108.4%) C <sub>max</sub> : 100.2% (83.1-120.8%)
<i>Sofosbuvir 400 mg (Sobiovir, Bakhtar Bioshimi) vs. Sovaldi® (13)</i>	24 volontari sani adulti	Cross-over, randomizzato, in aperto, dose singola a 2 sequenze (a digiuno)	AUC <sub>0-t</sub> : 107.0% (99-119%) AUC <sub>0-∞</sub> : 107.7% (102-122%) C <sub>max</sub> : 117.6% (100-132%)
<i>Sofosbuvir 400 mg (Sofovirotal, Future Pharmaceutical Industries, Egitto) vs. Sovaldi® (14)*</i>	28 volontari sani adulti	Cross-over, randomizzato, in aperto, dose singola a 2 sequenze (a stomaco pieno)	AUC <sub>0-t</sub> : 98.2% (93.2-103.4%) AUC <sub>0-∞</sub> : 98.2% (93.2-103.4%) C <sub>max</sub> : 103.3% (86.7-122.9%)
<i>Daclatasvir 60 mg (Daclavirocyl Marcyrl Pharmaceutical Industries, Egitto) vs. Daklinza® (15)</i>	26 volontari sani adulti	Cross-over, randomizzato, in aperto, dose singola a 2 sequenze (a digiuno)	AUC <sub>0-t</sub> : 100.6% (92.5-109.5%) AUC <sub>0-∞</sub> : 100.7% (92.6-109.5%) C <sub>max</sub> : 97.0% (84.7-111.0%)
<i>Sofosbuvir/ledipasvir 400/90 mg (Mpiviropack plus Marcyrl Pharmaceutical Industries, Egitto) vs. Harvoni® (16)</i>	28 volontari sani adulti	Cross-over, randomizzato, in aperto, dose singola a 2 sequenze (a digiuno e a stomaco pieno).  Per ledipasvir non è stata calcolata l'AUC <sub>0-∞</sub>	<i>Sofosbuvir a digiuno</i> AUC <sub>0-t</sub> : 101.2% (89.0-115.2%) AUC <sub>0-∞</sub> : 101.2% ((89.0-115.2%) C <sub>max</sub> : 104.6% (96.9-112.9%) <i>Sofosbuvir a stomaco pieno</i> AUC <sub>0-t</sub> : 107.7% (98.0-118.5%) AUC <sub>0-∞</sub> : 108.2% (98.0-119.4%) C <sub>max</sub> : 106.1% (97.6-115.4%) <i>Ledipasvir a digiuno</i> AUC <sub>0-t</sub> : 106.1% (95.8-117.4%) C <sub>max</sub> : 98.2% (88.4-109.1%) <i>Ledipasvir a stomaco pieno</i> AUC <sub>0-t</sub> : 104.4% (94.6-115.3%) C <sub>max</sub> : 93.5% (86.5-101.0%)

IC: intervallo di confidenza; \*risultati presentati senza cifre decimali

**Tabella 1.** Studi di bioequivalenza pubblicati relativi ai DAAs generici

Questi *bias* metodologici rendono i risultati degli studi di farmacocinetica/bioequivalenza spesso difficilmente generalizzabili nel soggetto HCV-infetto (o coinfetto con HIV) che assume la terapia spesso in associazione con altri farmaci e in presenza di comorbidità (insuffi-

cienza epatica e renale di vario grado, età avanzata, ecc). Rimane, quindi, al momento aperto il quesito se la bioequivalenza delle formulazioni generiche dei nuovi DAAs possa trovare conferma anche nel paziente HCV-infetto e non solo nel volontario sano.

### I DAAs generici: evidenze cliniche

Al momento della stesura del presente articolo (Aprile 2017) in letteratura è presente un solo studio scientifico pubblicato *in extenso* che abbia valutato la sicurezza e l'efficacia di una coformulazione generica: in specifico di ledipasvir-sofosbuvir (Hepcinat LP commercializzata da Natco Pharma Limited) (19). In questo studio osservazionale in aperto condotto in Cina su pazienti HCV-positivi con genotipo 1b, 63 pazienti cirrotici (gruppo 1) e 65 non cirrotici (gruppo 2) sono stati trattati con la coformulazione generica in associazione con ribavirina (1000-1200 mg/die) rispettivamente per 12 e 8 settimane, mentre 64 pazienti non cirrotici (gruppo 3) hanno ricevuto solo la terapia con ledipasvir-sofosbuvir per 8 settimane. L'*end-point* primario, definito come la presenza di una SVR a 12 settimane dal termine della terapia è stato raggiunto nel 96,8%, 96,9% e 96,9% rispettivamente nel gruppo di trattamento 1, 2 e 3. Solo un paziente nel gruppo 3 ha avuto un *relapse* quattro settimane dopo aver terminato la terapia. Il trattamento è risultato ben tollerato: gli eventi avversi più frequenti sono risultati astenia (17,8%), diarrea (10,9%) e cefalea (9,9%). Quattro pazienti hanno dovuto sospendere prematuramente la terapia per nausea e vomito.

Risultati simili sono stati ottenuti nello studio australiano REDEMPTION in cui i DAAs generici acquistati attraverso il sito internet FixHepC hanno ottenuto risultati equivalenti dal punto di vista clinico ai corrispondenti farmaci *branded*. Lo studio è stato presentato all'*International Liver Congress* 2016 ma non è ancora stato pubblicato in forma completa (20). Analogamente, studi presentati all'ultimo HIV Drug Therapy (2016) hanno dimostrato che i DAAs generici presentano un'efficacia simile a quella ottenuti nei pazienti trattati con farmaci *branded* (21-23). In particolare, sono stati esaminati gli *outcome* virologici di pazienti che si sono procurati i DAAs con l'aiuto di gruppi auto-organizzati di compratori (i cosiddetti *buyers' clubs*) attivi in Australia, Sud-Est asiatico ed Europa orientale. Ai pazienti che avevano acquistato i farmaci attraverso questi canali è stato chiesto di fornire dati virologici tramite gli specialisti presso cui erano in cura con l'obiettivo di calcolare quanti di loro riuscivano a ottenere una SVR al trattamento. Il gruppo da cui si è ottenuta la mole maggiore di dati è stato il *FixHepC Buyer's Club*; in particolare,

una SVR a 12 settimane è stata raggiunta nell'87% dei pazienti che hanno assunto sofosbuvir/ledipasvir e nell'81% quelli dei pazienti che hanno assunto sofosbuvir/daclatasvir. Le percentuali di risposta sono risultate inferiori nel secondo gruppo in quanto la combinazione sofosbuvir/daclatasvir è stata assunta da pazienti con genotipo 3, il più difficile da trattare. Minori dati si hanno per i pazienti dei *buyers' clubs* del Sud-Est asiatico e della Russia in quanto il numero di coloro che sono arrivati al termine del trattamento è per ora inferiore; tuttavia, anche in questi gruppi le percentuali di risposta virologica sono risultate elevate.

### I DAAs generici: la qualità delle formulazioni farmaceutiche

Nel 2001 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha ribadito il diritto dei Paesi più poveri tra i poveri (*least developed countries*) ad agire per superare le barriere di brevetto per l'accesso ai farmaci ossia a importare farmaci generici dalle nazioni che li producono. Questo diritto era già previsto dai TRIPS (gli accordi relativi alla proprietà intellettuale e al commercio siglati nell'ambito dell'Organizzazione Mondiale del Commercio – WTO) nel 1994 ed era stato ribadito a chiare lettere nella Dichiarazione di Doha sulla salute pubblica firmata all'unanimità dal WTO nel 2001 (24). Questa normativa ha aperto le porte ai produttori di formulazioni generiche dei farmaci (per lo più da India e Cina) che hanno prezzi più bassi rispetto ai farmaci innovatori ma con diverse perplessità legate alla reale qualità farmaceutica dei generici prodotti e, di conseguenza, anche dei DAAs (25). Per affrontare in modo razionale il tema della qualità farmaceutica dei farmaci generici, nel 2001 l'OMS ha presentato il *Prequalification Medicines Program* (PMP), un programma che, in base alla valutazione della documentazione fornita dai produttori di generici, fornisce una "pre-qualificazione" dei principi attivi utilizzati per la produzione di generici (26). Fino a poche settimane fa non esistevano DAAs che fossero stati pre-qualificati dal PMP lasciando quindi dubbi sulla possibile qualità dei generici in commercio (25). Importantissimo in tal senso è stato il recente press release rilasciato in data 31 Marzo 2017 dall'OMS in cui viene data notizia dell'ottenimento della pre-qualificazione dell'API (*active pharmaceutical ingredient*) di sofosbuvir da parte di Mylan Laboratories Ltd (India).

([www.who.int/medicines/news/2017/1st\\_generic-hepCprequalified\\_active\\_ingredient/en/](http://www.who.int/medicines/news/2017/1st_generic-hepCprequalified_active_ingredient/en/)). Questo è il primo DAAs generico che viene formalmente pre-qualificato dall'OMS e, di conseguenza, ha ottenuto il primo step di garanzia della qualità del composto farmaceutico generico prodotto a cui dovranno necessariamente aggiungersi i dati di bioequivalenza sempre secondo le specifiche indicazioni indicate dal PMP. L'elenco dei criteri richiesti dall'OMS per il disegno di studi di bioequivalenza per le coformulazioni generiche di sofosbuvir/ledipasvir è riportato in *Tabella 2*.

Il programma di pre-qualificazione dell'OMS non permette però di impedire la circolazione di farmaci contraffatti nella maggior parte dei casi acquistati *online*. La presenza di formulazioni con-

traffatte di sofosbuvir, interferone e ribavirina è stata segnalata a livello globale dalla stampa specializzata a partire dal 2015 (25). A queste segnalazioni vanno anche aggiunti gli *alert* pubblicati nel 2016 dall'OMS relativi alla circolazione di formulazioni contraffatte contenenti sofosbuvir o daclatasvir in monoterapia o sofosbuvir in associazione con ledipasvir o daclatasvir (si vedano le note OMS citate nell'editoriale di Ravinetto (25)). Più recentemente (marzo 2016) l'Agenzia Svizzera per i Farmaci (Swissmedic) ha riportato la presenza di formulazioni contraffatte di Harvoni (coformulazione prodotta da Gilead contenente ledipasvir 90 mg e sofosbuvir 400 mg) in Israele ([www.swissmedic.ch/aktuell/00673/03287/index.html?lang=en](http://www.swissmedic.ch/aktuell/00673/03287/index.html?lang=en)). Queste formulazioni, provenienti dall'India e importate

Fattori da considerare	Definizioni dell'OMS
<i>Dose</i>	Considerare una dose singola di una compressa per via orale contenente sofosbuvir/ledipasvir 400 mg/90 mg.
<i>Digiuno/alimentato</i>	Lo studio di bioequivalenza dovrebbe essere eseguito a digiuno in considerazione del fatto che non vi sono restrizioni all'assunzione di sofosbuvir/ledipasvir con o senza cibo.
<i>Soggetti</i>	Lo studio potrà essere eseguito in volontari sani adulti. Non è necessario includere pazienti nelle valutazioni di bioequivalenza.
<i>Dimensione campionaria</i>	In base alle informazioni presenti nel PMP la variabilità intra-paziente di ledipasvir e sofosbuvir è, rispettivamente, del 45% e del 35%. Queste informazioni faciliteranno il calcolo della dimensione campionaria per il disegno di studi di bioequivalenza.
<i>Washout</i>	In considerazione dell'emivita di eliminazione di sofosbuvir (circa 47 ore), si stima che un washout di 14 giorni sia sufficiente per prevenire un effetto di <i>carry-over</i> (trascinamento).
<i>Prelievi ematici</i>	I prelievi ematici devono essere frequenti nelle prime 5 ore dopo la somministrazione per caratterizzare adeguatamente la $C_{max}$ di sofosbuvir (entro 2 ore) e di ledipasvir (3-5 ore dopo l'assunzione del farmaco). Non è richiesto di eseguire ulteriori prelievi ematici oltre le 72 ore dall'assunzione dei farmaci.
<i>Considerazioni analitiche</i>	In base alle informazioni presenti nel PMP è possibile misurare sofosbuvir e ledipasvir nel plasma umano utilizzando tecniche LC-MS/MS. Il metodo bioanalitico dovrà essere sufficientemente sensibile per quantificare concentrazioni che siano il 5% di $C_{max}$ .
<i>Dati relativi ad i metaboliti</i>	Per la valutazione della bioequivalenza non è richiesta la quantificazione dei metaboliti
<i>Considerazioni statistiche</i>	Il 90% degli intervalli di confidenza dei rapporti $AUC_{0-t}$ , $AUC_{0-72h}$ e $C_{max}$ tra i farmaci testati (generici) ed i relativi riferimenti (branded) dovrà risultare entro l'80-125%.

*PMP: prequalification medicine program;*  
*LC-MS/MS: cromatografia liquida a elevate prestazioni in tandem con spettrometro di massa .*

**Tabella 2.** Disegno sperimentale di studi per la valutazione di formulazioni contenenti sofosbuvir/ledipasvir - Linee Guida OMS

da una società commerciale svizzera, contenevano compresse di colore bianco invece di compresse di colore arancio con la caratteristica forma a diamante della formulazione originale di Harvoni.

### I DAAs generici: i risvolti economici

Le implicazioni più rilevanti relative alla disponibilità di DAAs generici sono sicuramente di natura economica. Una recente analisi di van de Ven e collaboratori (27) ha stimato che i costi di sintesi del quantitativo dei principi attivi necessario per 12 settimane di terapia si aggirano sui 100-400 dollari per persona laddove i costi medi sostenuti dai Servizi Sanitari nazionali per l'acquisto delle specialità medicinali *branded* sono stati di circa 25.000-80.000 euro/persona (più recentemente ridotti a circa 9.000-15.000 euro/persona). Questi dati evidenziano quale sia l'enorme sproporzione tra i costi reali per la produzione dei DAAs e il prezzo di vendita dei relativi farmaci *originators*. Anche se una quota di tale disavanzo serve per coprire le spese sostenute dalle *Big Pharma* per la fase di ricerca e sviluppo, una recente analisi di Andrew Hill ha dimostrato come, pur tenendo conto di questo fattore, i costi dei DAAs siano ancora sproporzionatamente alti (28). I prezzi elevati e le conseguenti restrizioni alla prescrizione dei DAAs imposte dai vari governi per limitare l'impatto sulla spesa farmaceutica globale hanno favorito la ricerca da parte dei pazienti di ottenere questi farmaci attraverso canali non convenzionali primo tra tutti l'acquisto *online*. Tralasciando i siti che dispensano farmaci contraffatti, un sito oggi molto utilizzato è FixHepC, una piattaforma *web-based* specializzata nell'importazione di DAAs generici soprattutto da India e Bangladesh (2), in cui l'acquisto di una terapia di 12 settimane ha un costo medio di circa 1500-2000 dollari/paziente (2). Sempre Hill ha ipotizzato che l'utilizzo massivo di DAAs generici potrebbe abbattere ulteriormente i costi della terapia antivirale contenendo la spesa entro i 100-200 dollari/paziente (29).

### Conclusioni

La disponibilità recente di diversi DAAs ha radicalmente cambiato la storia naturale del paziente con infezione da HCV. Oggi è infatti possibile eradicare il virus in oltre il 90% dei pazienti trattati prevenendo buona parte delle complicanze a lungo termine associate all'infezione cronica da HCV. L'immissione in commercio di sempre nuove molecole, con la conseguente competizione tra le aziende farmaceutiche, unita alle politiche di contrattazione dei prezzi ha fatto sì che si sia osservata una progressiva riduzione dei costi permettendo l'utilizzo di queste terapie in un numero sempre maggiore di pazienti. Tuttavia, il costo dei DAAs *branded* rimane ancora troppo elevato per molti Paesi lasciando quindi di fatto molti pazienti senza terapia. In quest'ottica, la disponibilità di DAAs generici rappresenta sicuramente un'opportunità importante per un ulteriore contenimento dei costi nei Paesi industrializzati e uno strumento fondamentale per garantire ampio accesso alle terapie nei Paesi più poveri. Va però rimarcato che la diffusione massiva dei farmaci generici non deve andare a discapito della qualità farmaceutica in quanto le implicazioni cliniche potrebbero essere rilevanti. È, quindi, fondamentale verificare che tutte le formulazioni generiche di DAAs in commercio siano pre-qualificate dal PMP dell'OMS e che siano previsti controlli accurati di bioequivalenza farmacocinetica (idealmente con studi sul paziente e non sul volontario sano) e di efficacia clinica. Come opinione assolutamente personale, gli autori di questo articolo ritengono che l'acquisto dei DAAs attraverso siti *online*, per quanto considerati sicuri, debba essere solo una sorta di "palliativo" in attesa che ogni Stato trovi al più presto strategie personalizzate per il contenimento della spesa farmaceutica così da garantire una dispensazione di queste terapie attraverso canali più convenzionali, monitorabili e sicuri. Per quanto possa essere considerato unico nel suo genere, un esempio emblematico in tal senso è rappresentato dall'esperienza dell'Egitto il cui governo è riuscito a ottenere sofosbuvir *branded* a un costo ridotto del 99% rispetto al prezzo di riferimento. ■

#### BIBLIOGRAFIA

1. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. *Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection*. J Hepatol. 2014; 61(1 Suppl): S45-57
2. Ghinea N, Lipworth W, Day R, Hill A, Dore GJ, Danta M. *Importation of generic hepatitis C therapies: bridging the gap between price and access in high-income countries*. Lancet. 2017; 389: 1268-72.
3. Lim SG. *HCV management in resource-constrained countries*. Hepatol Int. 2017 (Epub ahead of print).

4. Ferreira VL, Tonin FS, Assis Jarek NA, Ramires Y, Pontarolo R. *Efficacy of Interferon-Free Therapies for Chronic Hepatitis C: A Systematic Review of All Randomized Clinical Trials*. Clin Drug Investig. 2017 (Epub ahead of print).
5. McConachie SM, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. *New direct-acting antivirals in hepatitis C therapy: a review of sofosbuvir, ledipasvir, daclatasvir, simeprevir, paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir*. Expert Rev Clin Pharmacol. 2016; 9: 287-302.
6. Kardashian AA, Pockros PJ. *Novel emerging treatments for hepatitis C infection: a fast-moving pipeline*. Therap Adv Gastroenterol. 2017; 10: 277-82.
7. Lynch SM, Wu GY. *Hepatitis C Virus: A Review of Treatment Guidelines, Cost-effectiveness, and Access to Therapy*. J Clin Transl Hepatol. 2016; 4: 310-9.
8. Craxi L, Sacchini D, Refolo P, et al. *Prioritization of high-cost new drugs for HCV: making sustainability ethical*. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016; 20: 1044-51.
9. Zucman D, Camara S, Gravisse J, et al. *Generic antiretroviral drugs in developing countries: friends or foes?* AIDS. 2014; 28: 607-9.
10. Wang T, Hoag SW, Eng ML, et al. *Quality of antiretroviral and opportunistic infection medications dispensed from developing countries and internet pharmacies*. J Clin Pharm Ther. 2015; 40: 68-75.
11. European Medicines Agency. *Guideline on bioanalytical method validation*, 2011. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/08/WC500109686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf) (ultimo accesso 11/4/2017).
12. Rezk MR, Basalious EB, Karim IA. *Development of a sensitive UPLC-ESI-MS/MS method for quantification of sofosbuvir and its metabolite, GS-331007, in human plasma: Application to a bioequivalence study*. J Pharm Biomed Anal. 2015; 114: 97-104.
13. Bahrami MT, Mohammadi B, Miraghaei S, Babaei A, Ghaheri M, Bahrami G. *Quantification of sofosbuvir in human serum by liquid chromatography with negative ionization mass spectrometry using the parent peak and its source-induced fragment: Application to a bioequivalence study*. J Sep Sci. 2016; 39: 2702-9.
14. Rezk MR, Basalious EB, Amin ME. *Novel and sensitive UPLC-MS/MS method for quantification of sofosbuvir in human plasma: application to a bioequivalence study*. Biomed Chromatogr. 2016; 30: 1354-62.
15. Rezk MR, Bendas ER, Basalious EB, Karim IA. *Development and validation of sensitive and rapid UPLC-MS/MS method for quantitative determination of daclatasvir in human plasma: Application to a bioequivalence study*. J Pharm Biomed Anal. 2016; 128: 61-6.
16. Rezk MR, Bendas ER, Basalious EB, Karim IA. *Quantification of sofosbuvir and ledipasvir in human plasma by UPLC-MS/MS method: Application to fasting and fed bioequivalence studies*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2016; 1028: 63-70.
17. Cattaneo D, Andreoni M, Carosi G, Cauda R, Lazzarin A, Rizzardini G. *Generic antiretrovirals for the treatment of HIV: a novel challenge for Western countries?* Int J Clin Pharmacol Ther. 2017 (Epub ahead of print).
18. Sarpel D, Dieterich D. *The use of generics to treat chronic hepatitis C: not quite ready for the big stage*. Liver Int. 2016; 36: 933-5.
19. Zeng QL, Xu GH, Zhang JY, et al. *Generic ledipasvir-sofosbuvir for patients with chronic hepatitis C: A real-life observational study*. J Hepatol. 2017 (Epub ahead of print).
20. Freeman J, Sallie R, Kennedy A, et al. *High sustained virological response rates using generic direct acting antiviral treatment for hepatitis C, imported into Australia*. International Liver Congress: Barcelona 2016, abstract number LB03
21. Hill A, Dragunova J, Korologou-Linden R, Golovin S. *Efficacy of generic direct acting antiviral treatment for hepatitis C, imported into Russia and Eastern Europe*. International Congress on Drug Therapy in HIV Infection (HIV Glasgow), Glasgow, Poster P261, 2016.
22. Korologou-Linden R, Hill A, Wardhana A, Khwairakpam G. *Efficacy of generic direct acting antiviral treatment for hepatitis C, imported into South-East Asia and China*. International Congress on Drug Therapy in HIV Infection (HIV Glasgow), Glasgow, Poster 262, 2016.
23. Hill A, Savage A, Jeffreys G, et al. *High sustained virological response rates using imported generic direct acting antiviral treatment for hepatitis C, imported into Australia, UK, Europe and North America*. International Congress on Drug Therapy in HIV Infection (HIV Glasgow), Glasgow, Poster P256, 2016.
24. Declaration on TRIPS Agreement and Public Health: WT/MIN(01)/DEC/2, Ministerial Conference, 2001. [http://www.who.int/medicines/areas/policy/doha\\_declaration/en/](http://www.who.int/medicines/areas/policy/doha_declaration/en/) (ultimo accesso, 11/04/2017).
25. Ravinetto R, De Weggheleire A, Dorlo TP, et al. *Predictable threats to public health through delaying universal access to innovative medicines for hepatitis C: a pharmaceutical standpoint*. Trop Med Int Health. 2016; 21: 1490-5.
26. 't Hoen EF, Hogerzeil HV, Quick JD, Sillo HB. *A quiet revolution in global public health: The World Health Organization's Prequalification of Medicines Programme*. J Public Health Policy. 2014; 35: 137-61.
27. van de Ven N, Fortunak J, Simmons B, Ford N, Cooke GS, Khoo S, Hill A. *Minimum target prices for production of direct-acting antivirals and associated diagnostics to combat hepatitis C virus*. Hepatology. 2015; 61: 1174-82.
28. Freeman JA, Hill A. *The use of generic medications for hepatitis C*. Liver Int. 2016; 36: 929-32.
29. Hill A, Simmons B, Gotham D, Fortunak J. *Rapid reductions in prices for generic sofosbuvir and daclatasvir to treat hepatitis C*. J Virus Erad. 2016; 2: 28-31.

# Un fallimento annunciato, ma obbligato. An announced but compulsory failure.

**Barbara Menzagli, Raffaella Visonà**

Dipartimento di Malattie Infettive, ASST Valle Olona, Ospedale di Busto Arsizio

## Riassunto

La terapia con farmaci agenti direttamente sul virus (DAA) ha sicuramente cambiato la storia dell'approccio farmacologico all'epatite C.

I farmaci disponibili hanno potenzialità straordinarie, essendo in grado di inibire potentemente i cicli replicativi virali e quindi di garantire tassi di successo virologico vicini al 100%. Esiste tuttavia una quota di pazienti (circa il 5%) che potrebbe andare incontro a fallimento virologico con la creazione di virus resistenti non solo alla terapia effettuata, ma anche ad altri farmaci. La maggior parte di questi fallimenti sono spesso annunciati, essendo mancate le condizioni virologiche per un'impostazione terapeutica adeguata alle caratteristiche del virus e della malattia specifica (caratteristiche di replicazione del virus, della differenza tra i diversi genotipi, dell'importanza della viremia elevata, presenza al baseline pre-terapia di mutazioni) e basata solo sul quadro epatico come elemento discriminante della durata della terapia e dell'uso di ribavirina.

La maggior parte dei pazienti falliti sono relapser e quindi probabilmente sarebbe bastato un trattamento prolungato e/o l'uso di ribavirina, per garantire il raggiungimento virologico in una percentuale di pazienti maggiore.

## Abstract

*Direct antiviral Therapy (DAA) has definitely changed the history of the pharmacological approach to hepatitis C. Available drugs have extraordinary potentials, being able to potentially inhibit viral replication cycles and thus ensure virological success rates close to 100%.*

*There is, however, a share of patients (around 5%) who may experience virologic failure by creating resistant viruses, not only for the therapy but also for other drugs.*

*Most of these failures are often announced, lacking the virological conditions for a therapeutic approach adequate to the characteristics of the virus and the specific disease (viral replication characteristics, difference between the different genotypes, the importance of high viremia, the presence of the baseline pre-therapy of mutations) and based only on the evaluation of the hepatic disease as a discriminating element of the duration of therapy and the use of ribavirin.*

*Most failed patients are relapsers, and therefore they would probably need prolonged and / or the use of ribavirin, to ensure virological achievement.*

## Autore per la corrispondenza:

**Barbara Menzagli**  
Dipartimento di Malattie Infettive, ASST Valle Olona, Ospedale di Busto Arsizio  
Via Arnaldo da Brescia 1, 21052 Busto Arsizio (VA) - Italia  
Phone: +39 0331 699511  
[barbaramenzagli@libero.it](mailto:barbaramenzagli@libero.it)

## Keywords:

HCV, therapeutic failure, DAA

## Potenziali conflitti di interesse:

nessuno

JHA 2017; 2(2): 48-50

DOI: 10.19198/JHA31430

## Introduzione

La terapia con farmaci agenti direttamente sul virus (DAA) ha sicuramente cambiato la storia dell'approccio farmacologico all'epatite C.

I farmaci disponibili hanno potenzialità straordinarie, essendo in grado di inibire potentemente i cicli replicativi virali e quindi di garantire tassi di successo virologico vicini al 100% (1).

Esiste tuttavia una quota di pazienti (circa il 5%) che potrebbe andare incontro a fallimento virologico con la creazione di virus resistenti non solo alla terapia effettuata, ma anche ad altri farmaci (2).

La maggior parte di questi fallimenti sono spesso annunciati, essendo mancate le condizioni virologiche per un'impostazione terapeutica adeguata alle caratteristiche del virus e della malattia specifica e basata solo sul quadro epatico come elemento discriminante della durata della terapia e dell'uso di ribavirina (3).

La maggior parte dei pazienti falliti sono relapser e quindi probabilmente sarebbe bastato un trattamento prolungato e/o l'uso di ribavirina, per garantire il raggiungimento virologico in una percentuale di pazienti maggiore.

Oggi abbiamo numerose scelte terapeutiche di prima linea sia in termini di farmaci che di durata che di uso di ribavirina. Il mantenere un approccio conservativo, utilizzando terapie efficaci, di durata adeguata e con ribavirina ovunque ritenuto opportuno o necessario, permette di ridurre ulteriormente i tassi di fallimenti e di diminuire il rischio di addentrarsi nei meandri delle terapie di seconda linea, ancor oggi alquanto indaginoso e complesse.

Esse infatti sono difficili da gestire, per una serie di ragioni. In primis, il virus tende a sviluppare resistenze ai farmaci utilizzati. Tale resistenza si estende spesso ad altri farmaci della stessa classe, talvolta precludendo opzioni terapeutiche realmente efficaci.

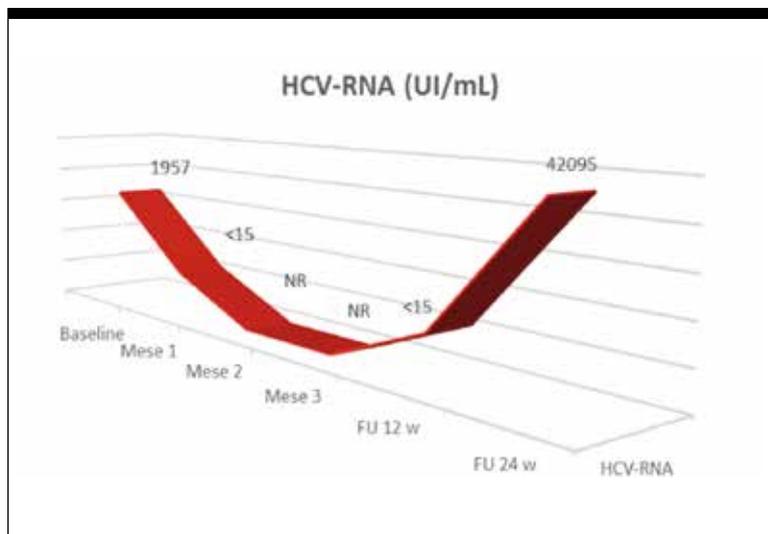


Figura 1. Andamento HCV-RNA.

Il cambio di classe di farmaci, inserendo un inibitore di NS3, potrebbe essere problematico in tutti quei pazienti che, per malattia avanzata (Child B e C) non possono utilizzare tali farmaci in condizioni di sicurezza (4). La progressione di malattia, pertanto, in pazienti con fallimento virologico, può diventare una condizione di estrema difficoltà ai fini della potenziale guarigione dal virus.

Va anche considerato che i dati prodotti a fini regolativi con le nuove combinazioni terapeutiche non sempre sono riproducibili nella pratica clinica dei pazienti falliti alla prima linea di trattamento. Sono pertanto da considerare terapie di seconda linea non convenzionali, basate su associazioni di farmaci guidate dal test di resistenza (5). Va segnalato che la rimborsabilità di combinazioni terapeutiche non convenzionali è a volte incompleta, legata ad una legislazione finora mirata in prevalenza all'impostazione terapeutica di prima linea.

### Case report

A giugno 2015 faccio la conoscenza del signor C.F., uomo caucasico, di 57 anni, inviato dall'epatologia di Tradate per valutare un possibile avvio di terapia con i nuovi antivirali diretti.

In anamnesi il paziente riferiva:

- appendicectomia;
- pregressa epatite da virus dell'epatite B (HBV);
- 2010 colecistectomia post colecistite complicata con pancreatite acuta;
- microlitiasi renale ;

- broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) con bronchiti ricorrenti;
- epatite cronica da HCV (genotipo 1 b) nota dal 1997 ed evoluta in cirrosi; effettuato primo ciclo terapeutico con perginterferone (PEG-INF)+ribavirina per 12 mesi nel 2004, con risposta virologica lenta e successivo relapse; nel 2008 avviato un secondo ciclo con PEG-INF+ribavirina sospeso precocemente per inefficacia ed intolleranza soggettiva (IL28 TC). Dal 2006 evoluzione cirrogena della patologia epatica e riscontro di ipertensione portale; due episodi di ematemesi da rottura di varici nel gennaio e giugno 2008 e successivamente nel gennaio 2011, nonostante la terapia impostata ed assunta regolarmente con propanololo.

Nel giugno 2011 si decideva per posizionamento di shunt porto-sistemico transgiugulare (TIPS).

A dicembre 2013 veniva per la prima volta valutato presso il centro Trapianti di Bergamo; la stabilità del quadro clinico (MELD <15, Child A6) escludeva la possibilità che venisse inserito in lista d'attesa.

Il paziente continuava controlli periodici (ecografici, esofagogastroduodenoscopia, esami ematici) nell'attesa di poter avviare la terapia con regimi IFN-free.

A settembre 2015, dopo rivalutazione collegiale del paziente, in accordo con il centro trapianti, si decideva avvio di terapia con ledipasvir/sofosbuvir+ribavirina per un totale di 12 settimane.

Si riteneva tale regime il più sicuro considerando il CHILD del paziente (B7), le interazioni farmacologiche ed il genotipo (ricontrollato subito prima dell'avvio della terapia).

Il paziente terminava la terapia senza grosse problematiche e con esami ematochimici sostanzialmente stabili; si assisteva a precoce (week 2) negativizzazione della carica virale (Roche Taqman limit 15 U/ml) che si manteneva tale fino al termine del regime terapeutico.

Il controllo virologico a 12 settimane dal termine della terapia antivirale risultava sempre inferiore a 15 U/ml, ma a 24 settimane si assisteva ad un relapse (Figura 1).

Veniva prontamente eseguito un test di resistenza che mostrava presenza di 31M, 92E e 170I, rendendo zoppicanti sia trattamenti con NS5A che con inibitori della proteasi (Figura 2).

Il paziente resta un CHILD B, con una situazione clinica stabile, ma assolutamente precaria.

Quali opzioni terapeutiche restano valide per questo paziente?

## Discussione

Questa e' una situazione che purtroppo é figlia dei vincoli nei quali ci muoviamo, in cui un paziente altamente complesso come questo (Child B), fa un trattamento assolutamente incongruo (12 settimane + ribavirina), ma in linea con quanto siamo "obbligati" a fare....cronaca di un fallimento annunciato.

Il paziente ha una bassa carica virale, ma e' un Child B, ad alto rischio di ulteriore fallimento e con un possibile problema clinico a breve termine. Il ritrattamento dovrà di sicuro durare 24 settimane e dovrà essere accompagnato da ribavirina.

Per quanto riguarda la scelta delle migliori molecole da utilizzare si pongono vari problemi ed ostacoli.

Bisogna escludere 3D, che nel child B è sconsigliata per la maggior tossicità.

Pensando ad un approccio on label l'unica possibilità potrebbe essere l'utilizzo di sofosbuvir e daclatasvir, ma le probabilità di successo non sono altissime.

Sull'off label si potrebbe valutare l'opzione elbasvir/grazoprevir + sofosbuvir, che però resta sconsigliata nel Child B.

L'altra opzione potrebbe essere sofosbuvir+valpatasvir, anche se non ci sono ancora chiare evidenze riguardo l'efficacia di velpatasvir con queste mutazioni in NS5A. Ovviamente accompagnato da ribavirina e per 24 settimane.

Questo caso clinico dovrebbe far pensare a quanto molto spesso le nostre scelte terapeutiche siano limitate ed al fatto che forse, in casi selezionati, la libertà decisionale del medico sia indispensabile. ■

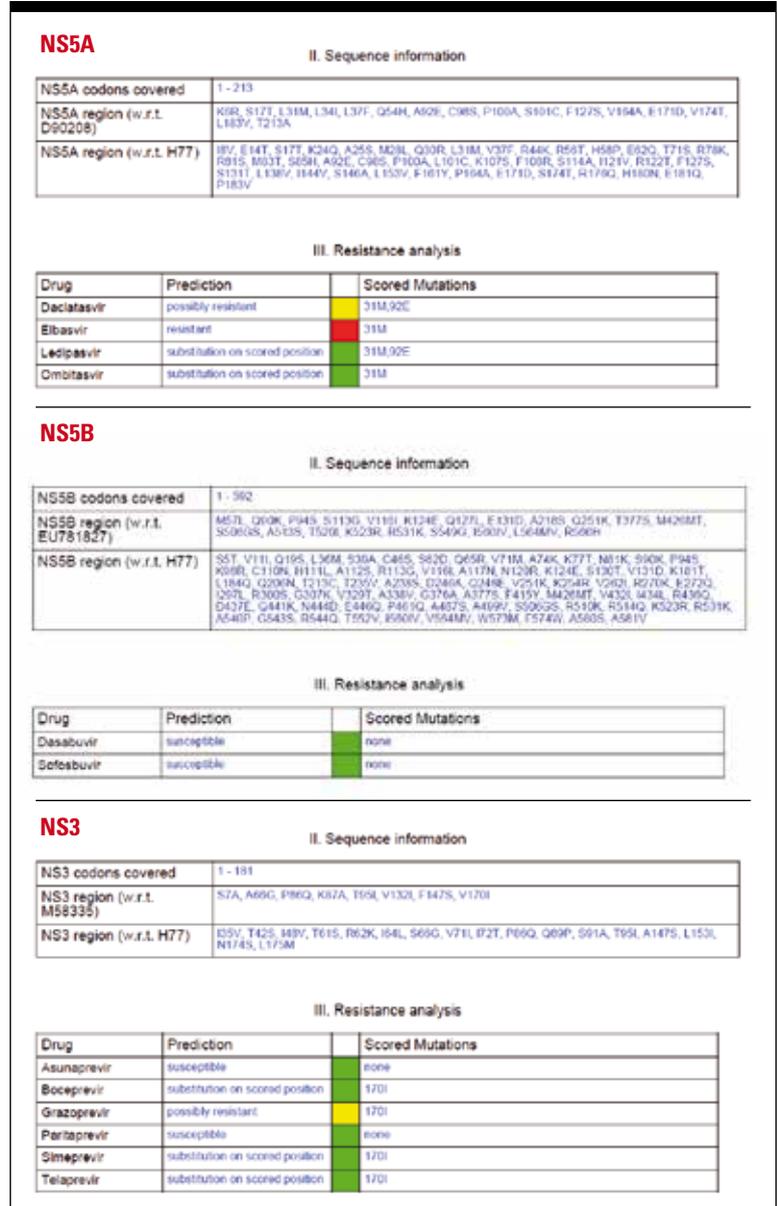


Figura 2. Test di resistenza.

## BIBLIOGRAFIA

1. D'Ambrosio R, Degasperis E, Colombo M, Aghemo A. *Direct-acting antivirals: the endgame for hepatitis C?* Curr Opin Virol. 2017; 24: 31-7.
2. Sarrazin C. *The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice.* J Hepatol. 2016; 64: 486-504.
3. Pawlotsky JM. *Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens.* Gastroenterology 2016; 151: 70-86.
4. *European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016.* J Hepatol 2017; 66: 153-94.
5. Viganò M, Perno CF, Craxi A; *AdHoc (Advancing Hepatitis C for the Optimization of Cure) Working Party. Treatment of Hepatitis C virus infection in Italy: A consensus report from an expert panel.* Dig Liver Dis 2017; doi: 10.1016/j.dld.2017.03.027.

# Sindrome di Fanconi Tenofovir-correlata in paziente con coinfezione HIV/HBV: un problema di gestione clinica.

## Tenofovir-related Fanconi's syndrome in an HIV/HBV coinfecting patient: a clinical challenge.

**Alessandro Tebini, Claudia Zeroli, Maria Grazia Pizzi, Paola Vitiello, Tiziana Quirino.**

Infectious Disease Department, ASST Valle Olona - Ospedale di Busto Arsizio

**Autore per la corrispondenza:**

**Alessandro Tebini**  
Via Arnaldo da Brescia 1,  
21052 Busto Arsizio (VA),  
Italy  
alessandro.tebini@gmail.com

**Keywords:**

Fanconi's Syndrome,  
Tenofovir alafenamide,  
Osteonecrosi,  
Coinfezione HIV-HBV

**Potenziali conflitti**

**di interesse:** nessuno

JHA 2017; 2(2): 51-53

DOI: 10.19198/JHA31431

**Riassunto**

La sindrome di Fanconi è un raro evento avverso di tenofovir disoproxil fumarato (TDF). L'osteonecrosi è una condizione multifattoriale descritta nei pazienti HIV-positivi, il cui meccanismo eziologico è dibattuto. Riportiamo il primo caso di un paziente coinfecto HIV-1/HBV trattato con successo con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide dopo una sindrome di Fanconi TDF-correlata, con miglioramento della funzionalità renale e completa regressione di una precoce osteonecrosi della testa del femore, con un follow-up di 1 anno.

**Abstract**

*Fanconi's syndrome is a rare side-effect of tenofovir disoproxil fumarate (TDF). Osteonecrosis is a multifactorial condition reported among HIV-positive patients, whose etiological mechanism is still debated. We report the first case of an HIV-1/HBV coinfecting patient successfully treated with elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide after a TDF-related Fanconi's syndrome, with improvement of renal function and complete regression of an early-stage osteonecrosis of femoral head, with 1-year follow-up.*

**Introduzione**

L'utilizzo di tenofovir (TVF) è tutt'oggi fondamentale nella terapia antiretrovirale; nei pazienti coinfecti HIV/HBV costituisce molto spesso una scelta obbligata (1). Tenofovir Alafenamide (TAF) è un nuovo profarmaco di TFV che, rispetto a tenofovir-disoproxil-fumarato (TDF) consente di ottenere adeguate concentrazioni intracellulari del metabolita attivo tenofovir-difosfato (TFV-DP) a fronte di concentrazioni plasmatiche significativamente ridotte (2-3). Anche a livello epatico, TAF consente il raggiungimento di concentrazioni più elevate di TFV-DP, con una emivita superiore alle 24 ore (4).

Tenofovir alafenamide ha un minore impatto sulla funzionalità renale e sul metabolismo osseo rispetto a TDF, grazie alle minori concentrazioni plasmatiche di TFV, come ampiamente dimostrato da studi clinici relativi alla co-formulazione di TAF 10 mg con elvitegravir 150 mg, cobicistat 150 mg, emtricitabina 200 mg (E/C/F/TAF) (5-6).

L'esposizione prolungata ad alti livelli plasmatici di TFV è associata a disfunzione tubulare e circa lo 0,3%

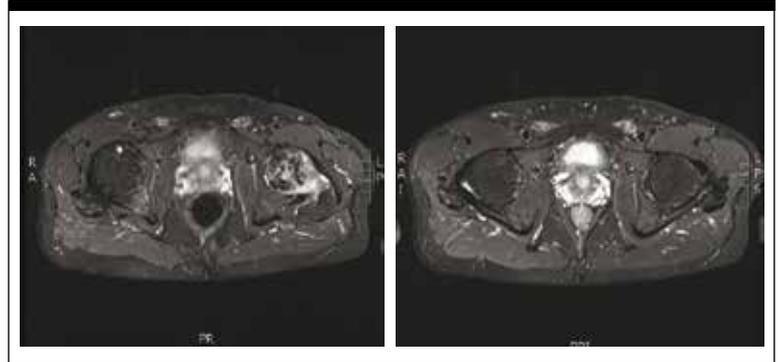
dei pazienti in terapia con TDF può sviluppare una sindrome di Fanconi (7), una condizione rara caratterizzata da una disfunzione del tubulo renale prossimale che altera il trasporto di aminoacidi, glucosio, fosfato, acido urico, sodio, potassio, bicarbonato e proteine (8). L'utilizzo di TDF è notoriamente correlato anche a riduzione della densità minerale ossea nell'anca e nella colonna, tramite un aumentato turnover osseo, correlato anche alla perdita di fosfati dovuta alla tossicità tubulare (9-12).

Descriviamo di seguito il caso di un paziente coinfecto HIV-1/HBV in esiti di sindrome di Fanconi TDF-correlata e affetto da un'iniziale osteonecrosi della testa del femore sinistro, trattato con E/C/F/TAF con miglioramento della funzionalità renale e completa regressione dell'osteonecrosi femorale, con un anno di follow-up.

**Case report**

Un maschio caucasico di 54 anni, senza nulla di rilevante in anamnesi, coinfecto HIV/HBV dal 2005, iniziava nel 2008 la terapia antiretrovirale

con tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) ed efavirenz (EFV), ottenendo la soppressione della replicazione di entrambi i virus. Prima dell'avvio della terapia, la funzionalità renale stimata secondo Cockcroft-Gault (eGFR) era pari a 69 ml/min. Nel 2014 TDF/FTC veniva sostituito con abacavir/lamivudina (ABC/3TC) a causa di una progressiva riduzione della eGFR (49 ml/min). Un anno dopo si rilevava elevata replicazione di HBV-DNA (6.314.300 copie/mL) e veniva pertanto ripristinata la precedente terapia con TDF/FTC, riottenendo il controllo della replicazione di HBV-DNA. Da ottobre 2015 il paziente lamentava diffuse artralgie, in particolare al cingolo pelvico sinistro: senza consulto medico, iniziava ad assumere farmaci anti-infiammatori non-steroidi in cospicua quantità. A gennaio 2016 il paziente sviluppava poliuria, polidipsia, febbre. Le analisi di laboratorio documentavano insufficienza renale acuta (eGFR 21 ml/min), ipokaliemia (3,29 mEq/L), ipofosfemia (2 mg/dl), lieve acidosi metabolica, proteinuria (2,64 g/24h), glicosuria, iperfosfaturia; nessuna alterazione degli indici infiammatori, reperti di normalità all'ecografia dell'addome e alla radiografia del torace. Tale quadro risultava diagnostico per sindrome di Fanconi. Una RMN pelvica documentava un diffuso edema della testa del femore sinistro con una focale ipointensità nelle sequenze T1-pesate, compatibile con una precoce osteonecrosi. La terapia antiretrovirale veniva sospesa e ripristinato l'equilibrio idro-elettrolitico. Cinque giorni dopo la sospensione della terapia si osservava replicazione di HBV-DNA, pertanto venivano introdotti entecavir, ABC/3TC e dolutegravir. HIV-RNA si manteneva persistentemente soppresso mentre persisteva replicazione di HBV-DNA. Il sequenziamento della HBV-DNA polimerasi evidenziava la mutazione 204I, che conferisce resistenza a lamivudina e telbivudina e parziale resistenza ad entecavir. Il paziente veniva pertanto incluso nel protocollo internazionale per l'uso compassionevole di E/C/F/TAF. All'inizio del trattamento la eGFR era di 35 ml/min, HIV-RNA undetectable, HBV-DNA 132.399 copie/mL, normali parametri di funzionalità epatica, linfociti T CD4+ 740 cell/mmc. A causa dei precedenti fallimenti terapeutici si proseguiva anche il trattamento con entecavir. A 12 settimane la terapia risultava ben tollerata, si osservava una significativa riduzione del dolore all'anca sinistra, le analisi di laboratorio mostravano eGFR 40 ml/min, una riduzione di 3 logaritmi dei valori di HBV-DNA,



**Figura 1.** RMN pelvica. A sinistra, sequenza T2-pesata alla diagnosi di osteonecrosi della testa femorale sinistra. A destra, immagine T2-pesata 1 anno dopo lo switch da TDF a TAF.

HIV-RNA non rilevabile. A 1 anno di follow-up il paziente era asintomatico, la RMN pelvica documentava completa risoluzione dell'osteonecrosi della testa femorale sinistra. (Figura 1)

Le analisi di laboratorio mostravano HIV-RNA non rilevabile, HBV-DNA 180 cp/mL, normali indici di epatocitolisi, eGFR 50 ml/min, conta dei linfociti T CD4+ 760 cell/mmc.

## Discussione

La sindrome di Fanconi è un raro evento avverso correlato a TDF per la quale sono stati identificati alcuni fattori di rischio: elevata creatinemia pre-trattamento, concomitante utilizzo di farmaci nefrotossici, età avanzata, basso valore di linfociti T CD4+ (13). Ad oggi l'esperienza clinica relativa all'utilizzo di TAF nei pazienti in esiti di sindrome di Fanconi è estremamente limitata. Garcia M et al. (14) hanno riportato il primo caso di miglioramento della funzionalità renale in un paziente coinfecto HIV/HBV in terapia con TAF in esiti di sindrome di Fanconi adefovir-correlata.

L'osteonecrosi della testa del femore è considerata un processo multifattoriale che in uno stadio molto precoce può essere invertito, rimuovendo le cause (15). Nei pazienti HIV-positivi i dettagli eziopatogenetici di tale processo non sono ancora del tutto chiariti (16). Alcuni dati dimostrano come il passaggio a TAF può migliorare la densità minerale ossea rispetto alla prosecuzione di un regime con TDF (17).

Miglioramenti nella funzionalità renale e nel metabolismo osseo sono stati riscontrati anche in uno studio relativo allo switch a E/C/F/TAF in pazienti coinfecti HIV/HBV senza alterazioni della funzionalità renale e in un recente lavoro relativo a sicurezza ed efficacia a 48 settimane dello switch a E/C/F/TAF in pazienti monoinfecti HIV con insufficienza renale da lieve a

moderata (eGFR 30-69 mL/min) (18, 19). I dati illustrati in letteratura e questa esperienza suggeriscono che, qualora si rendesse necessaria una terapia basata su TFV in pazienti con infezione da HIV e/o da HBV e ridotta funzionalità renale, TAF può essere utilizzato con ragionevole sicurezza. I punti critici che emergono da questo caso sottolineano come tutt'oggi la gestione di un paziente coinfecto HIV-HBV, specie in presenza di comorbidità e di resistenze farmacologi-

che possa essere complessa. Sono necessari ulteriori studi per esplorare l'efficacia e la sicurezza dei regimi contenenti TAF nel campo dell'insufficienza renale e dell'alterato metabolismo osseo, sempre più comuni tra i pazienti HIV-positivi. A nostra conoscenza, questo è il primo caso in cui venga riportata la risoluzione di un'osteonecrosi femorale e il miglioramento della funzionalità renale in un paziente coinfecto HIV-HBV trattato con E/C/F/TAF dopo una sindrome di Fanconi. ■

### BIBLIOGRAFIA

1. EACS. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines, Version 8.1, October 2014. [http://www.eacsociety.org/files/guidelines\\_8.1-english.pdf](http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.1-english.pdf). Ultimo accesso 09 Maggio 2017.
2. Lee WA, He GX, Eisenberg E, et al. *Selective intracellular activation of a novel prodrug of the human immunodeficiency virus reverse transcriptase inhibitor tenofovir leads to preferential distribution and accumulation in lymphatic tissue*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:1898-1906.
3. Ray A, Fordyce MW, Hitchcock MJM. *Tenofovir Alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of human immunodeficiency virus*. *Antiviral Res* 2016; 125:63-70
4. Murakami E, Wang T, Park Y, Hao J, Lepist E, Babusis D, Ray A. *Implications of Efficient Hepatic Delivery by Tenofovir Alafenamide (GS-7340) for Hepatitis B Virus Therapy*. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 3563-69.
5. Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. *Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials*. *Lancet* 2015; 385:2606-15
6. Wohl D, Oka S, Clumeck N, et al. *Brief Report: A randomized, double-blind comparison of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine for initial HIV-1 treatment: Week 96 results*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 72:58-64.
7. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, et al. *The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years*. *AIDS* 2007; 21:1273-81
8. Asplin JR, Coe FL. Tubular disorders. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's principles of Internal Medicine. 16th edition*. McGraw Hill, New York, 2005. pp. 1694-702
9. Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, Drechsel H, Tebas P. *Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents*. *AIDS* 2012; 26:825-31
10. Bernardino JI, Mocroft A, Mallon PW, et al. *Bone mineral density and inflammatory and bone biomarkers after darunavir/ritonavir combined with either raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1: a substudy of the NEAT001/ANRS143 randomised trial*. *Lancet HIV* 2015; 11:e464-73.
11. Bedimo R, Cutrell J, Zhang S, et al. *Mechanisms of bone disease in HIV and hepatitis C virus: impact of bone turnover, tenofovir exposure, sex steroids and severity of liver disease*. *AIDS* 2016; 30:601-8
12. Fux CA, Rauch A, Simcock M, et al. *Tenofovir use is associated with an increase in serum alkaline phosphatase in the Swiss HIV Cohort Study*. *Antivir Ther* 2008; 13:1077-82
13. Jafari A, Khalili H, Dashti-Khavidaki S. *Tenofovir-induced nephrotoxicity: incidence, mechanism, risk factors, prognosis and proposed agents for prevention*. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70:1029-40.
14. Garcia M, Le Moal G, Godet C, Beraud G, Chagneau-Derrode C, Roblot F. *First case report of renal improvement on tenofovir alafenamide in an HIV/hepatitis B virus-coinfecting patient with adefovir-induced Fanconi's syndrome*. *AIDS* 2016; 30: 1487-1488
15. Moya-Angler J, Gianakos AL, Villa JC, Ni A, Lane JM. *Current concepts on osteonecrosis of the femoral head*. *World J Orthop* 2015; 6:590-601
16. Gutiérrez F, Padilla S, Masiá M, et al. *Osteonecrosis in patients infected with HIV: clinical epidemiology and natural history in a large case series from Spain*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Jul; 42:286-92.
17. Wang H, Lu X, Yang X, Xu N. *The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy: Meta-analysis*. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95:e5146.
18. Gallant J, Brunetta J, Crofoot G, et al. *Brief Report: Efficacy and safety of switching to a single-tablet regimen of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1/Hepatitis B-coinfecting adults*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 73:294-98.
19. Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, et al. *Switching to tenofovir alafenamide, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, in HIV-infected patients with renal impairment: 48-week results from a single-arm, multicenter, open-label phase 3 study*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 71:530-37.

# Norme editoriali

Gli articoli inviati a JHA devono conformarsi alle indicazioni dell'International Committee of Medical Journal Editors Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations 2013).

I lavori vanno inviati a:

**redazione@jhamagazine.net**

Tutti i lavori inviati a JHA devono avere:

- Dichiarazione sul conflitto di interessi
- Accordo per il trasferimento del **copyright**.

Tali documenti sono scaricabili sul sito web di JHA –

**www.jhamagazine.net**

Gli autori sono invitati a seguire le linee guida indicate per ciascun tipo di studio: meta-analisi di RCT (PRISMA), meta-analisi di studi osservazionali (MOOSE), studio di accuratezza diagnostica (STARD), studio osservazionale (STROBE), studi economici (CHEERS), clinical trial (CONSORT) e case reports (CARE) Vengono considerati per la pubblicazione:

- **Revisioni sistematiche e meta-analisi** - Systematic reviews and meta-analyses
- **Ricerche originali** - Original Research
- **Minority reports:** *articoli originali o commenti relativi a evidenze scientifiche non ancora consolidate*
- **Appropriatezza** - Appropriateness papers: articoli, anche sotto forma di revisioni sistematiche, che abbiano a tema la appropriatezza clinica, sia negli aspetti diagnostici che terapeutici.
- **Reports da congressi** - Conference Reports
- **Casi clinici** - Clinical cases
- **Lettere all'editore** - Letters to Editor

I lavori saranno disponibili Open access senza richiesta di pagamento da parte dell'autore.

## Linee guida per la stesura dei manoscritti

I lavori devono essere scritti in italiano; l'articolo deve essere preceduto da una sintesi, presentata

sia in italiano (**Riassunto**) che in inglese (**Abstract**).

Stile e formato:

- formato **DOC, DOCX** o **RTF**
- utilizzare un font e una dimensione standard, con doppia spaziatura, senza colonne multiple
- utilizzare fino a 3 livelli di sottosezioni, assicurandosi che i livelli siano indicati chiaramente
- numerare le pagine
- non usare note a piè di pagina
- le abbreviazioni e sigle devono essere definite al primo uso
- nomenclatura: SI per le unità di misura; per i farmaci, è preferibile usare il nome non commerciale; geni, mutazioni, genotipi, alleli: utilizzare il nome raccomandato consultando il database appropriato (es. HUGO per i geni umani)

## Organizzazione dei manoscritti

- **Pagina del titolo:** titolo in italiano e in inglese; include nome, cognome e affiliazione di tutti gli autori. Indirizzo e-mail, postale e numeri di telefono dell'autore corrispondente. Potenziali conflitti di interesse. **Keywords:** 3-8 parole chiave in inglese.
- **Riassunto:** come indicato nella sezione "Lunghezza degli articoli"
- **Abstract:** in inglese, con le stesse indicazioni e contenuti del Riassunto per quanto riguarda la lunghezza
- **Introduzione:** inquadramento dell'argomento trattato e obiettivo del lavoro  
Materiale e metodi: strumenti e metodi utilizzati, eventuale sezione statistica
- **Risultati:** riepilogo dei risultati dello studio, evitando di ripetere i dati forniti nelle tabelle
- **Discussione:** contestualizzazione dei risultati nel quadro di quanto già noto; conclusioni principali frutto del lavoro descritto
- **Ringraziamenti:** organizzazioni, istituzioni e persone che hanno fornito supporto

- **Finanziamenti:** eventuali finanziamenti che hanno permesso lo svolgimento del lavoro devono essere riportati
- **Bibliografia:** i lavori citati nella bibliografia devono essere numerati (tra parentesi tonde) nell'ordine in cui compaiono nel testo; per dettagli, vedi Bibliografia
- **Tabelle** (*identificate con numeri arabi, in ordine di citazione nel testo*): preferibilmente in word o in excel
- **Figure** (*identificate con numeri arabi, in ordine di citazione nel testo*): preferibilmente in formato TIF o JPG (ad alta risoluzione di almeno 300 DPI)

### Lunghezza degli articoli

#### Revisioni sistematiche e meta-analisi, Ricerche originali, lavori sull'appropriatezza:

- Riassunto: 250 parole; testo: 2500 parole; massimo 30 voci bibliografiche; massimo 5 tra tabelle e figure.

#### Minority report, Report da congressi

- Riassunto: 175 parole; testo: 1000 parole; massimo 10 voci bibliografiche; 1 tabella o figura.

#### Casi clinici

- Riassunto: 175 parole; testo: 1000 parole; 2 tra tabelle e figure.

#### Editoriale:

- Testo: 750 parole; massimo 10 voci bibliografiche

#### Lettere all'Editore:

- Testo: 750 parole; massimo 10 voci bibliografiche; 1 tabella o figura.

## Bibliografia

### Articoli standard:

- **fino a sei autori**, riportare tutti i nomi, da sette in poi riportare i primi tre, seguiti da "et al."
- **titolo originale**. Se in lingua diversa dall'inglese, riportare la traduzione in inglese.
- **nome della rivista**, abbreviata come da Pubmed, anno, volume e pagine

Es. Yombi JC, Pozniak A, Boffito M, et al. **Antiretrovirals and the kidney in current clinical practice: renal pharmacokinetics, alterations of renal function and renal toxicity**. AIDS 2014; 28: 621–632.

Es. Cocohoba J, Dong BJ. **Raltegravir: the first HIV integrase inhibitor**. Clin Ther 2008; 30:1747–65.

### Libri e monografie:

- autore/i, oppure curatore, o organizzazione; titolo, editore, anno

Es. Yarchoan R. **Cancers in people with HIV and AIDS**. Springer New York, 2014.

### Conference paper:

- come gli articoli standard

### Risorse online:

- come indicato sopra per i diversi casi, indicando l'indirizzo e la data di ultima consultazione

Es. EpiCentro. **Infezione da HIV e AIDS. Aspetti epidemiologici in Italia**. [HIV Infection and AIDS. Epidemiology in Italy] (ultimo accesso 29/10/2015).

**HIV**  
**is:**

**GOING BEYOND  
UNDETECTABLE**

Is virological suppression the only  
measure of treatment success?

Go beyond undetectable by taking to your  
patients about their long-term health.