

EPATITE C E INNOVAZIONI TERAPEUTICHE

Al 65° Congresso annuale dell'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), svoltosi a Boston, sono stati presentati i dati di una nuova, potente, multi-genotipica combinazione di antivirali ad azione diretta di seconda generazione per il trattamento dell'epatite C: grazoprevir, inibitore della proteasi, ed elbasvir, inibitore dell'NS5A. Utilizzati insieme in monosomministrazione quotidiana hanno evidenziato altissimi tassi di risposta virologica a 12 settimane, su una popolazione che comprendeva pazienti 'difficili' come quelli con cirrosi, co-infetti con HIV o con precedente fallimento alla terapia.

In questo dossier, un inquadramento generale sulle caratteristiche e l'epidemiologia dell'epatite C seguito da un approfondimento, attraverso la voce di esperti, sulle novità terapeutiche.

Epatite C: cosa c'è da sapere

L'epatite C è un'inflammatione del fegato causata da un virus denominato *Hepacavirus* (HCV) che, attraverso l'attivazione del sistema immunitario, provoca la morte delle cellule epatiche (necrosi epatica). Le cellule epatiche distrutte dal virus sono sostituite da un tessuto di cicatrizzazione, con la comparsa di noduli e di cicatrici che determinano la perdita progressiva della funzionalità del fegato. Come la B, infatti, anche l'epatite C può cronicizzare, trasformandosi in una patologia di lunga durata¹. A seguito del contagio, circa il 60-70% degli individui diventa portatore cronico del virus². Ciò significa che anche un'incidenza relativamente modesta dell'infezione contribuisce ad alimentare efficientemente il pool dei portatori cronici del virus.

Altri cofattori, come sovraccarico di ferro, steatosi epatica (accumulo intracellulare di trigliceridi), obesità e diabete possono contribuire a una progressione più rapida della fibrosi. Una volta che tale tessuto sostituisce gran parte

della componente sana del fegato, l'epatite si evolve in cirrosi epatica, con grave compromissione delle sue attività.

Le caratteristiche del virus

L'*Hepacavirus* responsabile dell'epatite C è stato identificato nel 1989, attraverso tecniche di biologia molecolare che hanno isolato un singolo clone di DNA complementare, ma la sua esistenza era stata già stata scoperta negli anni Settanta, poiché determinava una forma di epatite chiamata, infatti, non-A, non-B. Successivamente sono state identificate sette varianti virali dell'HCV, con diverso genotipo, numerate da 1 a 7, e oltre 90 subtipi, nominati con lettere.

Il genotipo 1, responsabile di circa il 60% delle infezioni globali e diffuso prevalentemente nel Nord America (1a) e in Europa (1b)², ha dimostrato di essere il più difficile da trattare con successo.

Le sette varianti sono diversamente distribuite nel mondo e rispondono in modo differente alle terapie antivirali: la definizione del genotipo è, infatti, fondamentale per determinare correttamente il tipo e la durata del regime terapeutico.

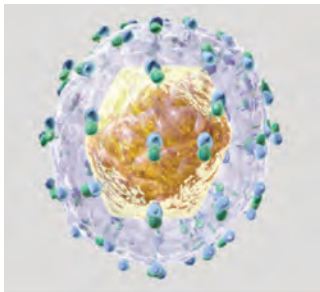
Il virus può persistere anche in sistemi extracellulari extraepatici, grazie alla sua abilità di mutare l'assetto antigenico e sfuggire all'attacco del sistema immunitario dell'ospite infettato.

La sua diffusione in Italia e nel mondo

L'Italia è il Paese europeo con il maggior numero di persone positive al virus dell'epatite C.

Circa il 3% della popolazione italiana è entrato in contatto con l'HCV e il 55% dei soggetti con HCV è infettato dal genotipo 1³.

Nel nostro Paese i portatori cronici del virus sono circa 1,6 milioni, di cui 330.000 con cirrosi epatica: oltre 20.000 persone muoiono ogni anno per malattie croniche del fegato (due persone ogni ora) e, nel 65% dei casi, l'epatite C risulta causa unica o concausa dei danni epatici. A livello regionale il Sud è il più colpito: in



Epatite C: molecola del virus.



Epatite C: replicazione virale.

Campania, Puglia e Calabria, per esempio, nella popolazione ultrasettantenne la prevalenza dell'HCV supera il 20%⁴.

Nel mondo si stima che siano circa 180 milioni le persone che soffrono di epatite C cronica⁵, di cui intorno ai 4 milioni in Europa² e altrettanti negli Stati Uniti: più del 3% della popolazione globale. I decessi causati nel mondo da complicanze epatiche correlate all'HCV sono più di 350.000 ogni anno¹.

Sebbene l'infezione HCV sia endemica, la sua distribuzione geografica varia considerevolmente: l'Africa e l'Asia sono le aree di maggiore prevalenza, mentre in America, Europa occidentale e settentrionale e Australia la malattia è meno presente.

Negli ultimi 20 anni l'incidenza è notevolmente diminuita nei Paesi occidentali, per una maggior sicurezza nelle trasfusioni di sangue e per il miglioramento delle condizioni sanitarie; tuttavia, in Europa l'uso di droghe per via endovenosa è diventato il principale fattore di rischio per la trasmissione di HCV.

Le vie di trasmissione

La condivisione di aghi o siringhe è a tutt'oggi il maggior fattore di rischio di contrarre la malattia. Ma non è il solo. Altri fattori includono il tatuaggio e il *body piercing* eseguiti in ambienti non igienicamente protetti o con strumenti non sterilizzati; la trasmissione dell'infezione per via perinatale al proprio figlio; la trasfusione di sangue non sottoposto a screening; tagli/punture con aghi/strumenti infetti in contesti ospedalieri; ma anche la condivisione dei dispositivi per l'assunzione di droghe inalabili e di spazzolini dentali o spazzole da bagno contaminati, se utilizzati in presenza di minime lesioni della cute o delle mucose.

Anche se l'epatite C non è facilmente trasmissibile attraverso i rapporti sessuali, rapporti non protetti, anche con più partner, sono associati a un rischio maggiore di contrarre l'HCV¹.

La manifestazione della patologia

La fase acuta dell'infezione del virus dell'epatite C decorre quasi sempre in modo asintomati-

co⁶, tanto che la patologia è definita un silent killer; appena contratta l'infezione, il paziente può soffrire febbre, senso di stanchezza, inappetenza, dolore di stomaco, urine scure, ittero, nausea e vomito, dolori ai muscoli e alle giunture, mancanza di concentrazione, ansia e depressione. Generalmente questi sintomi passano e per molti anni la malattia non dà segni.

La cronicizzazione dell'epatite, che si verifica in più del 70% dei pazienti, si manifesta con transaminasi elevate o fluttuanti e con l'insorgenza della fibrosi.

Le complicanze

L'epatite C è la causa principale delle cirrosi, dei tumori al fegato, dei trapianti di fegato e dei decessi di malati di AIDS. Infatti, soprattutto nelle persone tossicodipendenti, l'infezione dell'HCV è spesso associata a quella dell'HIV: il 20% delle persone positive all'HCV è coinfecta con l'HIV. Entrambi i virus usano RNA per veicolare il loro codice genetico, anche se appartengono a due famiglie differenti e hanno strategie di replicazione e sopravvivenza diverse.

La cronicizzazione dell'epatite C può comportare la formazione di varici nell'esofago e nello stomaco, che rompendosi causano emorragie; l'ingrossamento della milza, con conseguente anemia, calo dei globuli bianchi e delle piastrine; l'ittero, per l'accumulo nel sangue del pigmento bilirubina; l'accumulo di liquido nell'addome (ascite) con eventuale infezione; la riduzione nella funzione urinaria, con concomitante aumento della creatinina e dell'azotemia. Inoltre, le sostanze tossiche che il fegato non riesce più a smaltire possono riversarsi nel sangue e arrivare al cervello, determinandone un cattivo funzionamento, che può iniziare con uno stato confusionale e arrivare fino al coma (encefalopatia epatica).

La diagnosi

Non sempre le analisi del sangue di routine sono in grado di identificare l'infezione da HCV: se si ritiene di essere esposti al rischio del virus è bene consultare il proprio medico curante.

Sono quattro i test diagnostici utilizzati:

Prevalenza dell'infezione da HCV in Europa, dati 2010 (fonte EpaC).



NOTE

1. World Hepatitis Alliance (WHA): Hepatitis B and C: risk, prevention and treatment. http://www.worldhepatitisalliance.org/Libraries/Documents/Hepatitis_B_C_Risks_Prevention_and_Treatment_Patient_Leaflet.sflb.ashx (05.04.12).
2. World Health Organization (WHO): Hepatitis C guide. <http://www.int/csr/disease/hepatitis/Hepc.pdf> (02.04.12).
3. Dati EpaC Associazione Onlus: http://www.epac.it/Notizie/default.asp?id=890&id_n=5379 (05.04.12).
4. Dati EpaC Associazione Onlus. <http://www.epatitec.info/default.asp?id=743> (05.04.12).
5. Ghany M et al: AASLD practice guidelines: diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49, 4: 1335-1374.
6. Institute of Medicine of the National Accademies: Hepatitis C and liver cancer: a national strategy for prevention and control of hepatitis B and C, January 11, 2010. <http://www.iom.edu/Reports/2010/Hepatitis-and-Liver-Cancer-A-National-Strategy-for-Prevention-and-Control-of-Hepatitis-B-and-C.aspx> (02.04.12).

1. test dell'alanina aminotransferasi (Alt) e dell'aspartatotransaminasi (Ast): l'aumento di questi due specifici enzimi, conosciuti anche come GPT (transaminasi glutammico-piruvica) e il GOT (transaminasi glutammico-ossalacetica) segnala la presenza del virus nel sangue;
2. test Elisa e Risa: misurano i livelli degli anticorpi specifici prodotti dall'organismo in risposta all'attacco del virus;
3. test PCR: individua il materiale genetico del virus in campioni biologici, una volta determinata la presenza di anticorpi nel sangue;
4. test RFLP: determina i genotipi del virus, analizzando direttamente la sequenza genomica o tramite una tecnica detta dell'ibridazione inversa.

Una volta diagnosticata, può essere eseguita una biopsia sul tessuto epatico, per determinare il grado d'infiammazione del fegato, l'eventuale presenza di fibrosi e lo stadio della malattia.

La terapia

Gli obiettivi terapeutici primari sono: inattivare il virus, bloccare la progressione della malattia,

combattere i sintomi e prevenire il tumore al fegato. Il corrente *Standard of Care* (SOC) si fonda sulla cosiddetta "terapia duplice", una combinazione tra interferone (standard o pegilato) associato all'analogo nucleosidico ribavirina.

Le dosi e la durata del trattamento dipendono dal genotipo virale. Attualmente è stata resa disponibile per i pazienti con epatite C genotipo 1 una "terapia triplice", ovvero la combinazione di SOC più un inibitore della proteasi, come boceprevir, che consente l'eradicazione del virus mediante un innovativo meccanismo d'azione.

Il vaccino

A tutt'oggi non esiste un vaccino per l'epatite C, soprattutto perché il virus è veloce e aggressivo, e quando si replica cambia in continuazione, riuscendo ad eludere il sistema immunitario dell'organismo. Ai pazienti affetti da epatite C viene però consigliata la vaccinazione contro le epatiti di tipo A e di tipo B, per scongiurare il sovrapporsi di infezioni che accelererebbero la compromissione del fegato, fino a renderla irreversibile. ■ ML

Epatite C: passi avanti sulla strada di una cura radicale

A colloquio con **Antonio Craxì**

Professore Ordinario di Gastroenterologia, Direttore del Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, Università di Palermo

La possibilità di una cura radicale per l'epatite C è in rapida evoluzione: qual è in Italia la situazione dei trattamenti per l'infezione cronica da HCV rispetto alle opzioni già disponibili e a quelle di imminente arrivo?

La gestione terapeutica del paziente con epatite C si è evoluta negli anni: dai primi interferoni (IFN) utilizzati in monoterapia, allo sviluppo di interferoni in forma pegilata (PEG-IFN), usati in associazione a ribavirina (RBV) in duplice terapia, all'associazione in triplice terapia di PEG-IFN e RBV con inibitori delle proteasi di prima generazione (boceprevir e telaprevir) fino alla fase odierna delle terapie mirate con agenti antivirali ad azione diretta (DAA Direct Antiviral Agent) di seconda generazione.

Al momento in Italia è disponibile tramite il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) solo una parte di ciò che è già stato registrato a livello europeo: interferoni, ribavirina e inibitori di proteasi di prima generazione come boceprevir e telaprevir.

L'AIFA ha autorizzato la rimborsabilità di sofosbuvir e sta per deliberare per simeprevir e daclatasvir: il problema di queste terapie è che, pur assicurando un buon profilo di efficacia e tollerabilità oltre che di gestione terapeutica, sono principalmente attive contro i genotipi 1 e 4 di HCV, e dunque coprono il bisogno di circa il 65% dei pazienti italiani, lasciando scoperta una persona su tre.

Alla registrazione dei farmaci si sovrappone inoltre il problema dei costi, che per queste nuove combinazioni terapeutiche oscilla tra 60.000 e 90.000 euro per ogni ciclo di cura.

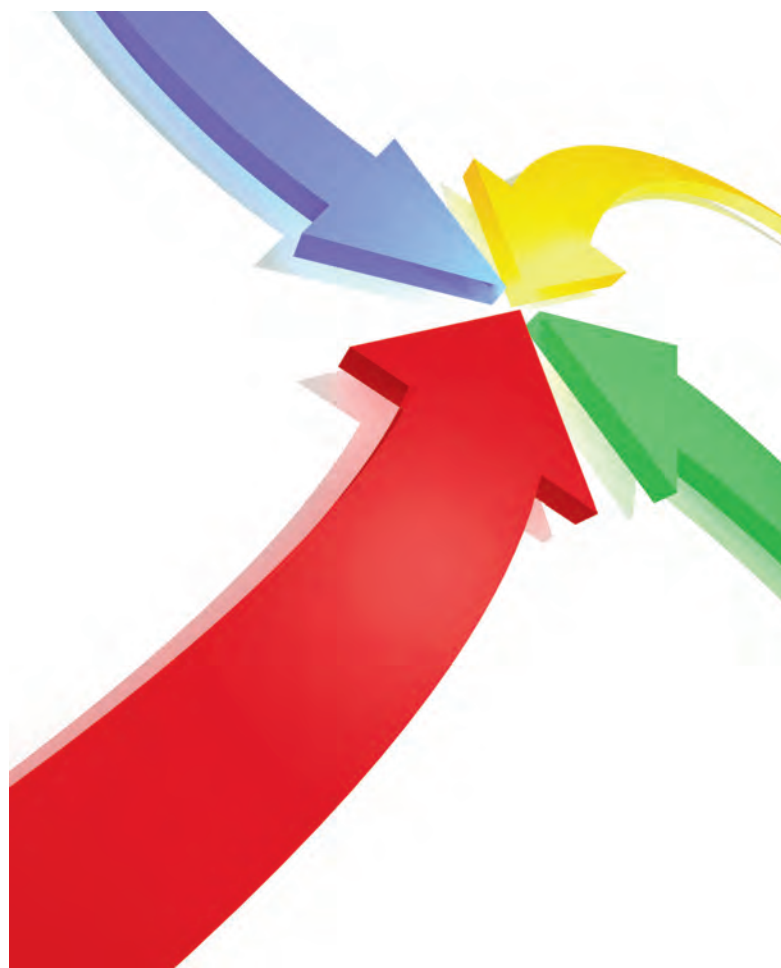
In un prossimo futuro si affacceranno nuove possibilità, fino a rendere disponibile entro il 2016 un'ampia gamma di offerta che comprenderà nuove terapie di combinazione a due farmaci (sofosbuvir/ledipasvir, già registrato dall'FDA qualche settimana fa e in commercio negli USA, e grazoprevir/elbasvir), nonché terapie a tre farmaci (paritaprevir/ombitasvir/dasabuvir; grazoprevir/elbasvir/MK3682; daclatasvir/asunaprevir/beclabuvir). La ricerca clinica che sta sviluppando questi regimi mira a curare anche pazienti con altri genotipi di HCV (2 e 3) e ad ampliare ulteriormente lo spettro di uso dei farmaci, con una tollerabilità ancora migliore e periodi di cura anche più brevi.

In ultimo, se i costi dei farmaci si abbasseranno a livelli meno intollerabili per il sistema si potrà pensare di trattare anche gli asintomatici che ospitano l'infezione e la diffondono.

L'ampliamento delle terapie disponibili, supportate da dati di grande importanza in termini di risposta terapeutica e di abbattimento della carica virale, alimenta grandi aspettative ma la ricerca non si ferma perché anche con le nuove opzioni non mancano certamente problemi: quali sono i principali bisogni terapeutici non ancora soddisfatti? Tutti i pazienti sono eleggibili alle nuove terapie e qual è il loro profilo di sostenibilità?

Le attuali e nuove opzioni terapeutiche devono fare i conti con alcuni importanti bisogni non ancora soddisfatti: ottimizzare l'efficacia terapeutica nei pazienti con genotipo 2 e 3, nei quali le nuove terapie non sono così efficaci come nei genotipi 1 e 4; trovare trattamenti migliori per i pazienti con cirrosi compensata e scompensata; mettere a punto strategie terapeutiche alternative per i pazienti non responder ai regimi interferon-free; e, infine, ridurre i costi dei trattamenti.

Tutti i pazienti sono eleggibili alle nuove terapie, ma mancano dati sufficienti per raccomandare queste cure ai pazienti con cirrosi scompensata. Inoltre, come accennavo, il profilo di sostenibilità non è buono; anzi, è inaccettabile in ragione dei costi di



queste terapie. Diversi studi dimostrano che la spesa sostenuta è in ogni caso inferiore a quella che sarebbe in caso di malattia scompensata. Il vero problema, con cui noi clinici e il sistema sanitario ci confrontiamo, è che la spesa è immediata mentre il risparmio in termini di riduzione dei costi assistenziali, delle complicanze e della mortalità lo si apprezza solo nel lungo periodo. Oggi sappiamo che per curare l'epatite C cronica è necessario spendere almeno un miliardo di euro per anno. Gli strumenti ci sono, non abbiamo l'accesso.

La qualità di vita dei pazienti HCV in terapia rappresenta da sempre una sfida ardua per i clinici oltre che ovviamente per gli stessi pazienti: quale impatto potrà avere da questo punto di vista un regime terapeutico che sia non solo 'senza interferone' ma addirittura senza ribavirina?

Il profilo di tollerabilità migliora decisamente in una combinazione non solo senza interferone ma anche senza ribavirina, che provoca alcuni effetti collaterali come anemia, prurito e tosse. Questo avviene con il regime terapeutico grazoprevir/elbasvir, sperimentati anche senza associazione a ribavirina. Grazoprevir è un inibitore della proteasi NS3A/4A dotato di una potente attività antivirale, selettiva verso le varianti del virus HCV resistenti ad altri inibitori della proteasi; elbasvir è un inibitore del complesso replicativo NS5A. Entrambi rappresentano un promettente regime terapeutico IFN-free, multigenotipico, semplice da utilizzare e con minori effetti collaterali. Il futuro non sarà solo senza interferone e senza ribavirina, ma caratterizzato da regimi terapeutici di grande semplicità, con pochi controlli e, se non c'è cirrosi, con cicli brevi di 6-8 settimane che molti studi stanno già valutando.

Oltre a una terapia senza interferone e senza ribavirina, un altro sogno dei clinici è quello di poter avere un regime terapeutico pangenotipico, ovvero efficace per tutti i genotipi HCV; la combinazione grazoprevir/elbasvir, per il momento multigenotipica, in futuro si evolverà in un regime pangenotipico con l'associazione a una terza molecola, MK-3682, i cui dati sono stati presentati a Boston: quanto è vicina questa prospettiva e che ricadute potrà avere?

Crediamo si tratti di una previsione molto realistica, che potrebbe concretizzarsi in un paio d'anni. Ovviamente le ricadute sarebbero enormi sia per i clinici sia per i pazienti: protocolli di cura semplici, schema terapeutico semplice e facile da gestire, e un controllo dopo 4 settimane per verificare la risposta virologica sostenuta (SVR), che dovrebbe attestarsi al 90-95%. ■ ML

Epatite C: combinazioni terapeutiche efficaci abbreviano i tempi della cura

A colloquio con **Savino Bruno**

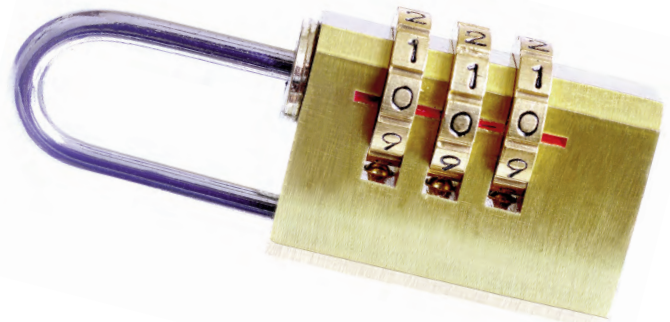
Direttore Dipartimento di Medicina Interna ad Indirizzo Epatologico, Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano

Al congresso AASLD sono stati presentati i dati definitivi di efficacia e sicurezza relativi a due nuove molecole per il trattamento dell'epatite C cronica, grazoprevir ed elbasvir. Queste due molecole, utilizzate in combinazione ma somministrate in un'unica pillola, rappresentano uno step ulteriore nella terapia di questa infezione, che colpisce nel mondo oltre 300 milioni di individui. Qual è l'importanza di questa combinazione?

Grazoprevir ed elbasvir sono, rispettivamente, un inibitore delle proteasi molto potente e un inibitore del complesso replicativo NS5A. Si tratta in entrambi i casi di antivirali ad azione diretta di seconda generazione: combinati insieme, grazie alla loro importante barriera genetica, consentono di limitare al minimo l'insorgenza di ceppi virali resistenti. Sono molto efficaci, maneggevoli e ben tollerati. A ciò si aggiunge il vantaggio che i due principi attivi vengono somministrati come unica pillola, aumentando quindi l'aderenza terapeutica dei pazienti. Infine, la loro efficacia è tale che il tempo di esposizione necessario per raggiungere il successo terapeutico è ridotto e quindi la durata della terapia sarà più breve rispetto al passato.

Sulla base dei dati presentati a Boston, la combinazione grazoprevir/elbasvir presenta vantaggi anche per il trattamento di pazienti 'difficili' come quelli con cirrosi? Qual è la risposta virologica riscontrata per questi pazienti?

Indubbiamente sì, gli studi fin qui condotti evidenziano che i pazienti cosiddetti difficili raggiungono una risposta terapeutica su-



periore al 90%. Nello specifico, il 97% dei pazienti HCV genotipo 1, naïve al trattamento con cirrosi, trattato per 12 settimane con grazoprevir/elbasvir e il 91% dei pazienti HCV genotipo 1, con o senza cirrosi, non responder a precedenti trattamenti, hanno raggiunto una risposta virale sostenuta (RVS) con una terapia di 12 settimane. Naturalmente rimangono alcune sfide ancora aperte, motivo per cui la ricerca non si ferma, in particolare per alcuni gruppi di pazienti come quelli con cirrosi scompensata.

Quali risultati sono stati ottenuti con altri gruppi di pazienti che fino ad oggi non avevano avuto tassi di risposta particolarmente incoraggianti, quali i pazienti con patologia renale e i pazienti co-infetti con HIV?

Tutte le categorie di pazienti con HCV cronica hanno mostrato tassi di risposta terapeutica del 90% a questa combinazione di farmaci. Possiamo quindi affermare che in 9 pazienti su 10 il virus scompare, sia nei pazienti con lunga storia di malattia, come i cirrotici, sia in quelli con storia più recente e meno severa. Nei pazienti co-infetti HCV/HIV (nei quali l'infezione HCV, una volta controllata con i farmaci antiretrovirali per l'HIV, rappresenta la principale causa di mortalità) questi farmaci sono paradossalmente più efficaci rispetto ai pazienti monoinfetti. Dato straordinario, come intuibile.

La nuova combinazione, dopo la conclusione positiva della fase sperimentale, arriverà ai pazienti nella forma di un'unica pillola da assumere in monosomministrazione quotidiana, con la stessa durata di trattamento per tutti i tipi di pazienti: possiamo considerarla una svolta nella semplificazione della terapia dell'HCV?

Bisognerà capire se i pazienti con fibrosi modesta potranno essere curati con un regime breve o brevissimo, fino a solo 4-6-8 settimane. Regimi terapeutici efficaci in tempi così brevi accorciano anche i tempi di sperimentazione per valutarne l'efficacia e la sicurezza. Questo permetterà di ottenere la registrazione per la loro distribuzione nella pratica clinica in tempi molto contenuti. È quindi certo che si tratta di una svolta fondamentale in questo settore in quanto, se questi risultati verranno confermati, tutti i pazienti con HCV cronica potrebbero essere curati facilmente e in modo sicuro anche dai medici di medicina generale, senza ricorrere allo specialista. Il problema fondamentale nel trattamento dell'HCV è rappresentato dal costo delle molecole approvate; un problema che rende ancora più rilevante la nuova combinazione terapeutica in arrivo, dal momento che le terapie attuali hanno costi elevatissimi e questo riduce di molto la possibilità di distribuirle a tutti i soggetti che potenzialmente ne avrebbero bisogno. ■ ML

Co-infezioni, resistenze, problemi renali: i risultati sui pazienti 'difficili' affetti da epatite C

A colloquio con **Carlo Federico Perno**

Professore di Virologia all'Università di Tor Vergata e Direttore dell'Unità di Virologia Molecolare del Policlinico Tor Vergata di Roma

La popolazione dei pazienti con co-infezione HCV-HIV rappresenta da sempre un aspetto problematico nella terapia dell'HCV: da questo punto di vista, quali sono i dati di maggiore interesse che emergono dalla sperimentazione di grazoprevir/elbasvir sui pazienti co-infetti?

La co-infezione HIV/HCV determina una condizione clinica tendenzialmente più grave della semplice monoinfezione, favorendo da un lato la progressione della malattia epatica (causata da HCV) e dall'altro il deficit immunitario (caratteristico di HIV). Circa il 30-40% dei pazienti italiani con infezione da HIV è portatore anche di HCV. È quindi necessario considerare questa popolazione di pazienti come un gruppo ad alto rischio di progressione di malattia, e quindi ancora più bisognoso del trattamento antivirale.

Dal momento che l'HIV può essere controllato, ma non eradicato dall'organismo, è molto importante ottenere la guarigione dell'infezione da HCV, virus eradicabile grazie ai moderni farmaci oggi disponibili.

I dati presentati al congresso AASLD hanno mostrato l'ottima performance dell'associazione di grazoprevir ed elbasvir in pazienti non cirrotici co-infetti HIV/HCV. Il trattamento per sole 12 settimane con tali farmaci ha determinato la scomparsa del virus (la cosiddetta SVR, *sustained virological response*) nell'87% dei pazienti co-infetti. Si tratta di risultati eccellenti, che permettono di guardare alla co-infezione HIV/HCV con maggiore tranquillità, ovviamente nella prospettiva di controllo dell'evoluitività della malattia causata dalla compresenza di questi due virus.

Altro nodo della terapia anti-HCV è quello delle resistenze, un problema emerso con gli agenti ad azione diretta di prima generazione. A Boston sono stati presentati i dati relativi a MK-8408, un potente inibitore NS5A, pan-genotipico, che si candida a diventare un'alternativa per i pazienti che hanno fallito le precedenti terapie perché non ha mostrato evidenze di cross-resistenza: quali sono i dati al riguardo?

Uno dei problemi che si pone in un numero per ora limitato, ma significativo, di pazienti, è il fallimento alle nuove terapie anti-

rali. Esso spesso si accompagna alla selezione di ceppi virali resistenti non solo specificatamente ai farmaci che hanno fallito, ma anche all'intera classe di farmaci a cui essi appartengono. In altre parole, la resistenza a un farmaco può determinare la resistenza a tutti, o quasi tutti, i farmaci di quella classe. Questo determina una situazione difficile, in cui le terapie di seconda e terza linea, eventualmente necessarie, potrebbero non essere più efficaci. Da qui emerge la necessità di disporre di farmaci che mantengano l'efficacia contro i ceppi resistenti, eventualmente selezionatisi in caso di fallimento della terapia. MK-8408 ha proprio queste caratteristiche. Gli studi presentati a Boston indicano che MK-8408 conserva un'eccellente efficacia antivirale anche contro ceppi resistenti ai farmaci della stessa classe (inibitori dell'NS5A virale), appartenenti alla prima generazione, garantendo quindi alte chance di efficacia anche nelle difficili condizioni di fallimento alla prima linea di trattamento.

Un altro aspetto importante di MK-8408 è la pangenotipicità. Questa parola, difficile da pronunciare, è riferita alla presenza di diversi genotipi virali di HCV (contrassegnati da 1 a 6) circolanti sulla terra, ognuno dei quali ha una specifica sensibilità ai farmaci antivirali. Ad esempio, in Italia circa il 70% dei pazienti con HCV è infettato dal genotipo 1, contro cui esistono farmaci specifici, peraltro poco attivi, di solito, sugli altri genotipi. MK-8408, dai dati presentati a Boston, risulta efficace contro HCV appartenente a numerosi genotipi. Ciò è particolarmente promettente e fornisce un'ulteriore, importantissima, freccia all'armamentario anti-HCV di cui disponiamo.

Tra i regimi antivirali INF-free la combinazione di tre farmaci ha ancora uno schema posologico asimmetrico, con due pillole da assumere al mattino e una sola la sera. In che misura un regime disomogeneo può rappresentare un ostacolo nella gestione della terapia?

Per simmetria di trattamento si intende l'utilizzo combinato di farmaci aventi la stessa posologia: ad esempio, o tutti una volta al giorno, o tutti due volte al giorno. L'esperienza della clinica pratica indica che, per patologie che richiedono trattamenti prolungati con diversi farmaci, la cosiddetta 'simmetria' della posologia di trattamento rappresenta un valore aggiunto, aiutando anche il paziente ad assumere le combinazioni dei farmaci prescritti in modo appropriato. La combinazione di grazoprevir ed elbasvir viene somministrata una volta al giorno, e risponde a questo requisito preferenziale. Al 65° meeting dell'American Association for the Study of Liver Diseases è stata presentata anche una nuova molecola, MK-3682, anch'essa a somministrazione una volta al giorno. È pertanto ragionevole pensare che la combinazione di grazoprevir, elbasvir o MK-8408 (l'altro farmaco sopramenzionato, della stessa classe di elbasvir), insieme a MK-3682, rappresenti un valore aggiunto nella terapia del prossimo



futuro dell'infezione da HCV: tre farmaci potenti, altamente efficaci, poco tossici, e somministrati tutti una volta al giorno, possono fare la differenza.

Le persone con insufficienza renale grave o in dialisi sono una classe di pazienti particolarmente 'fragili': perché la farmacocinetica di grazoprevir/elbasvir rende questa combinazione sicura e ben tollerata da questi pazienti?

L'insufficienza renale è un evento tutt'altro che raro sia nella patologia epatica sia in genere in età avanzata; la combinazione dei due eventi è frequente nei pazienti con infezione da HCV, la cui età media è superiore ai 60 anni. Pertanto le condizioni di filtro renale rappresentano un elemento importante nella scelta dei farmaci, inclusi, ovviamente, gli inibitori del virus dell'epatite C. I dati presentati a Boston mostrano che grazoprevir ed elbasvir sono poco o nulla metabolizzati dal rene; pertanto, in caso di insufficienza renale anche molto avanzata, e in pazienti dializzati, le concentrazioni plasmatiche non sono alterate dalla carenza di filtro renale. Ciò suggerisce che tale combinazione può avere un posto privilegiato nel trattamento di pazienti con infezione da HCV e danno renale. ■ ML