

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**

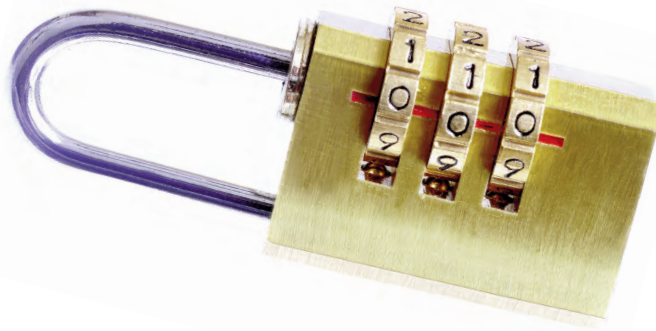
Direttore Dipartimento di Medicina Interna ad Indirizzo Epatologico, Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano

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-