

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-

