

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