

te – che si pone per i pazienti con malattia scompensata – non è stato ancora studiato, in particolare nei pazienti con insufficienza renale. I farmaci attualmente disponibili, infatti, non sono sostenuti da dati sufficienti per avvalorarne l'uso sicuro nei pazienti con insufficienza renale cronica o in dialisi, anche se i risultati dello studio C-SURFER con grazoprevir/elbasvir per questa tipologia di pazienti presentati al congresso EASL sono molto promettenti.

Un altro bisogno non ancora soddisfatto riguarda i pazienti con infezione HCV da genotipo 3, che nell'epoca dell'interferone – ormai tramontata – era considerato un genotipo 'facile', per il quale le terapie attuali non mostrano un'efficacia paragonabile a quella che hanno per gli altri genotipi, nonostante ci si attesti su tassi del 65-70% che evidenziano come ci sia, in realtà, un ampio spazio per il miglioramento della percentuale di risposta. Può essere considerata vinta, invece, la battaglia per i pazienti co-infetti HCV-HIV (circa 20.000 in Italia con infezione nota): le terapie antivirali attuali sono piuttosto efficaci anche se a prezzo di interazioni con alcuni farmaci anti-HIV che costringono a cambiare la terapia seguita dal paziente.

In sintesi, quindi, la ricerca deve lavorare ancora su farmaci più sicuri per la malattia epatica scompensata, su farmaci utilizzabili nei pazienti con insufficienza renale cronica o in dialisi (anche se su questa tipologia di pazienti i dati di grazoprevir ed elbasvir appaiono molto promettenti), su farmaci più attivi contro il genotipo 3 di HCV e, infine, su farmaci che non abbiano interazioni significative con la terapia anti-HIV.

I pazienti con malattie ematologiche infetti da HCV rappresentano una classe di pazienti particolarmente 'fragili'. Il suo Centro ha avviato una sperimentazione proprio in questa tipologia di pazienti. Qual è la sua esperienza diretta su grazoprevir/elbasvir?

In uno studio internazionale, condotto nel nostro Centro a partire dall'autunno del 2014, abbiamo coinvolto una ventina di pazienti con emoglobinopatie congenite (talassemia e drepanocitosi) e emofilia; persone che convivono con l'epatite C da oltre 30 anni, delle quali la maggior parte è cirrotica e con un uso 'difficile' della ribavirina.

Ebbene, abbiamo sottoposto questi pazienti ad un trattamento con grazoprevir/elbasvir in combinazione per tre mesi, al dosaggio di un'unica pillola al giorno. I primi 10 pazienti che hanno completato il ciclo di trattamento sono guariti tutti. Tra questi pazienti alcuni avevano fallito la terapia con interferone, altri non erano candidabili all'interferone. Vista la nostra positiva esperienza fino ad oggi, crediamo che la vera sfida dei nuovi farmaci si giocherà sulla facilità e semplificazione terapeutica, sulla brevità del trattamento, sull'assenza di effetti collaterali e sulla riduzione dei costi. ■ ML

Epatite C: i vantaggi delle nuove terapie

A colloquio con **Savino Bruno**

Professore Straordinario di Medicina Interna, Humanitas University Medicine, Rozzano, Milano

Al Congresso EASL di Vienna è stato presentato uno dei più vasti programmi di studi clinici sull'epatite C: qual è il valore di una base di dati così estesa? E quali sono i dati che emergono sulle nuove terapie in arrivo?

Il valore aggiunto di questa mole di dati è di tipo metodologico e nasce dall'evidenza che, stante la loro estrema efficacia, le nuove molecole antivirali sono state inizialmente studiate in termini di sicurezza ed efficacia in studi che includevano piccoli numeri di pazienti, molto spesso sovrapponendo differenti categorie degli stessi sia per quanto riguarda i trattamenti precedenti sia lo stadio di malattia. Pertanto la loro affidabilità statistica era molto debole. Invece, la doppietta grazoprevir/elbasvir*, che già in fase 2 aveva dato buoni risultati, è stata sperimentata in fase 3 su numeri più grandi e includendo, per singoli studi, categorie omogenee di pazienti e categorie mai precedentemente studiate, quale quella dei pazienti con insufficienza renale terminale in dialisi arruolati in uno studio specifico (C-SURFER).

L'intero programma di studi per grazoprevir/elbasvir comprende, tra gli altri, gli studi di fase 2 C-WORTHY, C-SCAPE, C-SALVAGE, C-SALT, C-SWIFT e gli studi di fase 3 C-EDGE in genotipi multipli e diverse categorie di pazienti. L'unica categoria per ora con un piccolo numero di pazienti arruolati è quella dei pazienti con cirrosi scompensata Child B, che è stata studiata nello studio C-SALT. Inoltre, in questi studi la numerosità campionaria ha consentito di confrontare differenti schemi terapeutici sia per durata di terapia (8, 12, 16 settimane) che per la necessità di ricevere altri farmaci antivirali in associazione (ad esempio, la ribavirina). Questa mole di dati ha permesso di ritenere che i risultati ottenuti riguardo all'utilizzo di grazoprevir/elbasvir in termini di efficacia e sicurezza siano affidabili, per cui verranno replicati su grandi numeri nella pratica clinica quotidiana. I dati sono estremamente positivi: i due farmaci sono efficacissimi nella terapia breve di 12 settimane in quasi tutte le categorie di pazienti. È stato sperimentato

*L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha accettato a luglio 2015 la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (MAA) per grazoprevir/elbasvir (100mg/50mg) e avvierà la revisione della MAA con procedura accelerata. La valutazione EMA con procedura accelerata viene adottata per i prodotti che rispondono a bisogni medici non soddisfatti o rappresentano un miglioramento significativo rispetto alle opzioni di trattamento disponibili, con un impatto rilevante in termini di sanità pubblica, come nel caso del trattamento dell'infezione cronica da HCV. Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) monitorerà lo stato della valutazione accelerata durante l'intero processo di valutazione della MAA.

anche un ciclo di 8 settimane, ma il target ottimale resta di 12 settimane. Inoltre nella maggior parte dei casi non è necessaria la somministrazione di ribavirina con enormi vantaggi in termini di aderenza, tollerabilità e riduzione degli effetti collaterali.

Grazoprevir ed elbasvir, utilizzati in combinazione ma somministrati in un'unica pillola, rappresentano un passo avanti verso una terapia semplificata: quali sono i vantaggi terapeutici per i pazienti?

IMPORTANTI NOVITÀ DALL'EASL 2015

C-EDGE – Studio di fase III su grazoprevir/elbasvir

Il programma di fase III C-EDGE valuta attualmente grazoprevir/elbasvir con e senza ribavirina in diversi genotipi e in una vasta gamma di popolazioni di pazienti.

- **C-EDGE TN** nei pazienti naive (TN), genotipi 1/4/6, con e senza cirrosi, senza ribavirina a 12 settimane (316 pazienti).

Principali risultati

I tassi di risposta virologica sostenuta (SVR) a 12 settimane sono stati del 95%.

- **C-EDGE CO-INFN** nei pazienti con coinfezione da HCV/HIV TN, genotipi 1/4/6, con o senza cirrosi, senza ribavirina a 12 settimane (218 pazienti).

Principali risultati

I tassi di risposta virologica sostenuta (SVR) a 12 settimane sono stati del 95%.

- **C-EDGE TE** nei pazienti treatment-experienced (TE) con precedente fallimento alla duplice terapia con peginterferone/ribavirina, genotipi 1/4/6, con o senza cirrosi, con o senza co-infezione da HIV, senza ribavirina a 12 settimane (105 pazienti), con ribavirina a 12 settimane (104 pazienti), senza ribavirina a 16 settimane (105 pazienti), con ribavirina a 16 settimane (106 pazienti).

Principali risultati (dati preliminari)

I tassi di risposta virologica sostenuta (SVR) a 12 settimane sono stati del 92% nel braccio senza ribavirina a 12 settimane; 94% nel braccio con ribavirina a 12 settimane; 92% nel braccio senza ribavirina a 16 settimane; 97% nel braccio con ribavirina a 16 settimane.

C-SURFER – Studio di fase II/III su grazoprevir/elbasvir

Lo studio di fase II/III C-SURFER valuta grazoprevir/elbasvir nei pazienti naive ed experienced, genotipo 1, con insufficienza renale grave, di grado 4 o 5 secondo la classificazione KDIGO, senza ribavirina per 12 settimane (235 pazienti).

Principali risultati

I tassi di risposta virologica sostenuta (SVR) a 12 settimane sono stati del 93,4%. La percentuale di risposta antivirale arriva addirittura al 99% nella popolazione di pazienti preselezionata per l'analisi dei dati di efficacia.

C-SALVAGE – Studio di fase II su grazoprevir/elbasvir

Lo studio di fase II C-SALVAGE valuta grazoprevir/elbasvir nei pazienti genotipo 1 dopo il fallimento della terapia con antivirali diretti (DAA), inclusi boceprevir, telaprevir, simeprevir, con o senza cirrosi, con ribavirina a 12 settimane (79 pazienti).

Principali risultati

I tassi di risposta virologica sostenuta (SVR) a 12 settimane sono stati del 96%.

C-SWIFT – Studio di fase II su grazoprevir/elbasvir+sofosbuvir

Lo studio di fase II C-SWIFT che valuta una durata di trattamento ancora inferiore (4, 6, 8 e 12 settimane) per grazoprevir/elbasvir con aggiunta di sofosbuvir nei pazienti TN, TE, con precedente fallimento terapeutico o null-responder, genotipi 1 e 3, con o senza cirrosi.

Principali risultati

I tassi di risposta virologica sostenuta (SVR) a 12 settimane sono stati del 93% nel braccio di pazienti TN, genotipo 3, con o senza cirrosi, a 8-12 settimane senza ribavirina.

C-WORTHY – Studio di fase II su grazoprevir/elbasvir

Il programma di fase II C-WORTHY valuta attualmente grazoprevir/elbasvir con e senza ribavirina nei genotipi 1 e 3 e in una vasta gamma di popolazioni di pazienti inclusi i pazienti naive, treatment-experienced, con cirrosi e senza cirrosi.

- **C-WORTHY PART C** nei pazienti naive (TN), genotipo 1, senza cirrosi, con o senza ribavirina a 8 settimane (61 pazienti).

Principali risultati

I tassi di risposta virologica sostenuta (SVR) a 12 settimane sono stati del 94%.

- **C-WORTHY PART D** nei pazienti naive (TN), genotipo 3, senza cirrosi, con ribavirina a 12 settimane (30 pazienti).
- **C-WORTHY** analisi sulla resistenza nei pazienti genotipo 1 con fallimento virologico.

C-SALT – Studio di fase II su grazoprevir/elbasvir

Lo studio di fase II C-SALT valuta grazoprevir/elbasvir nei pazienti naive genotipo 1 con cirrosi di classe B Child-Pugh.

C-SCAPE – Studio di fase II su grazoprevir/elbasvir

Lo studio di fase II C-SCAPE valuta grazoprevir/elbasvir nei pazienti genotipo 2/4/5/6, con o senza ribavirina a 12 settimane.

3682-008 – Studio di fase I su grazoprevir/MK-3682 e MK-8408

Lo studio di fase I 3682-008 valuta l'interazione dell'inibitore nucleotidico MK-3682 con grazoprevir e l'inibitore dell'NS5A MK-8408 in soggetti sani.

I vantaggi sono diversi: tanto per cominciare assumere una sola pillola al giorno, rispetto alle 2-8 pillole richieste con altre terapie, è un beneficio enorme per il paziente, che aumenta considerevolmente l'aderenza al trattamento. Inoltre gli effetti collaterali sono ridotti al minimo, in quanto questa coppia di farmaci è gravata da un ridotto numero di interazioni con altri farmaci rispetto ad altre terapie. Infine, nella maggior parte dei casi grazoprevir/elbasvir è una combinazione terapeutica estremamente efficace anche senza l'associazione della ribavirina.

Due studi importanti di fase 3 presentati al congresso EASL di Vienna, gli studi C-EDGE TN e C-EDGE TE, confermano efficacia e sicurezza di grazoprevir/elbasvir in pazienti *naive* ed *experienced*, con risposte SVR12 molto elevate. Lo studio C-EDGE TN è uno studio di fase 3 con grazoprevir/elbasvir per 12 settimane nei pazienti *naive* (TN) con infezione cronica da HCV genotipo 1, 4 o 6, in cui sono stati valutati 316 pazienti, nei quali sono state raggiunte risposte SVR12 del 95%. Lo studio C-EDGE TE è uno studio di fase 3 con grazoprevir/elbasvir ribavirina per 12 settimane nei pazienti pretrattati con infezione da HCV genotipo 1, 4 o 6, che hanno avuto un precedente fallimento terapeutico a peginterferone/ribavirina. Lo studio ha incluso 420 pazienti e sono state raggiunte risposte SVR12 che vanno dal 92% al 97%.

Quali invece i vantaggi delle nuove terapie per i pazienti 'difficili', ossia quelli con cirrosi o che hanno avuto un precedente fallimento terapeutico?

Come ho specificato sopra, sono state investigate l'efficacia e la sicurezza di grazoprevir ed elbasvir in tutte le categorie di pazienti, anche nei cirrotici con malattia compensata che hanno precedentemente fallito altre terapie comprese quelle con gli inibitori della proteasi di prima generazione. Praticamente in tutti i gruppi di pazienti studiati, particolarmente difficili da trattare, il ciclo breve di 12 settimane ha funzionato senza la necessità di associare la ribavirina. In un solo gruppo è stata necessaria l'aggiunta della ribavirina garantendo però sempre un trattamento di sole 12 settimane. Come dicevo, nello studio C-EDGE TE di fase 3, di efficacia e sicurezza con grazoprevir/elbasvir con o senza ribavirina per 12 settimane nei pazienti con HCV genotipo 1, 4, o 6 che avevano in precedenza fallito peginterferone/ribavirina, e che ha incluso più di 400 pazienti, le risposte SVR12 sono risultate molto alte e comprese tra il 92% e il 97%.

Mentre nello studio C-SALVAGE di fase 2, che ha valutato l'efficacia di grazoprevir/elbasvir + ribavirina per 12 settimane in 79 pazienti con infezione cronica da HCV genotipo 1 con e senza cirrosi dopo fallimento a peginterferone/ribavirina e a terapie con i nuovi DAAs inibitori di proteasi boceprevir, telaprevir e simeprevir, le risposte SVR12 sono state del 96%. Si tratta di un risultato entusiasmante, considerato che questa tipologia di pazienti è una tipologia molto difficile da trattare. ■ ML

Terapia dell'HCV: il problema delle co-infezioni

A colloquio con **Carlo Federico Perno**

Professore di Virologia, Università degli Studi 'Tor Vergata', Roma

Un aspetto spesso critico nelle terapie dell'HCV è quello delle resistenze, un problema emerso con gli antivirali ad azione diretta di prima generazione. Ci sono delle soluzioni in vista, con l'arrivo delle nuove terapie?

Il virus HCV ha una straordinaria capacità di mutare; in caso di fallimento della terapia antivirale è quindi facile che il virus generi resistenze ai farmaci antivirali.

Per questa ragione è necessario disporre di combinazioni di farmaci molto potenti ed efficaci. Oggi la grande maggioranza dei pazienti trattati guarisce, grazie alla potenza delle terapie anti-epatite C, ma quei pochi che invece falliscono la terapia si caratterizzano spesso per la presenza di un virus mutato e divenuto insensibile ai farmaci stessi.

Pertanto abbiamo due aspetti di una stessa medaglia: da un lato siamo molto soddisfatti dei risultati ottenuti e fiduciosi che la maggior parte dei pazienti trattati guarirà definitivamente dall'infezione da HCV; dall'altro sappiamo di dover tenere alta la guardia, per evitare che i pazienti che falliscono la terapia, sviluppando resistenze, non siano trattabili con terapie 'di salvataggio' e, quindi, non ci sia più possibilità di eradicare il virus HCV. Capita infatti non infrequentemente che la resistenza ad un farmaco induca resistenza ad altri farmaci di quella stessa classe; in tal caso l'intera classe diventa inutilizzabile. Questa prospettiva richiede, quindi, grande cautela nella selezione dei pazienti da trattare, della terapia giusta da utilizzare e per la durata giusta: la personalizzazione delle terapie è fondamentale per garantire il miglior risultato possibile. Ottimismo e fiducia devono coniugarsi con un'elevatissima professionalità del medico che deve prescrivere, a ragion veduta, la terapia più appropriata per ogni paziente.

Cosa può dirci relativamente alle interazioni farmacologiche delle nuove terapie per l'HCV, in particolare nei pazienti che presentano co-infezioni da HIV? Quali sono le prospettive per questa particolare popolazione di pazienti?

La co-infezione da virus HIV e HCV è particolarmente frequente in Italia: mediamente un terzo dei pazienti con infezione da HIV è portatore anche di HCV. La loro compresenza aggrava le malattie determinate da entrambi i virus, accelerando l'evoluzione