

EPATITE C E NUOVE TERAPIE LA GESTIONE DEL PAZIENTE DIFFICILE

La terapia dell'epatite C ha fatto passi da gigante negli ultimi anni: si è partiti da regimi terapeutici, sempre a base di interferone, complicati, lunghi, asimmetrici, poco efficaci e associati a numerosi effetti collaterali, a terapie con ottimo profilo di tollerabilità che hanno condotto ad elevati tassi di efficacia.

Ma ancora molti sono i bisogni sanitari non soddisfatti legati maggiormente all'utilizzo, anche con i nuovi regimi a disposizione, della ribavirina, che conduce a notevoli effetti collaterali soprattutto nei pazienti con cirrosi e nella gestione dei pazienti cosiddetti 'difficili', che presentano comorbidità importanti, come l'insufficienza renale grave.

Una risposta a queste criticità è venuta dal 50° International Liver Congress dell'European Association for the Study of the Liver (EASL), svoltosi a Vienna dal 22 al 26 aprile 2015, in occasione del quale è stato presentato uno dei più vasti programmi di studi clinici sull'epatite C, con lo studio di fase 3 C-EDGE, e gli studi C-SURFER, C-SALVAGE, che hanno fornito una base dati di efficacia e sicurezza molto ampia, come spiegano gli esperti intervistati in questo dossier.

Oggi in Italia sono circa 400.000 le persone con infezione cronica da virus dell'epatite C candidabili ad un trattamento curativo dell'epatite; tra questi pazienti, almeno 50-60.000 hanno urgente bisogno di essere trattati per lo stadio già avanzato della loro malattia epatica.

Le Regioni italiane si sono attrezzate, ognuna per proprio conto, per valutare meglio il fenomeno e soprattutto per prepararsi ad affrontarne l'impatto sui costi del servizio sanitario, anche in considerazione di un numero di infezioni da HCV 'sommerse', cioè ad oggi non conosciute, ma anch'esse candidabili alle cure, che potrebbe essere molto elevato.

In Sicilia, ad esempio, sono stati messi in rete, nei 31 Centri che si occupano di terapia dell'epatite C, 4600 pazienti, che rappresentano solo una parte di quelli regolarmente seguiti dai Centri stessi. Di questi 4600, oltre 2000 hanno una patologia con caratteristiche che consentono loro l'accesso alle nuove terapie senza interferone tramite il SSN secondo la normativa vigente. La Sicilia, che rappresenta economicamente circa l'8% del fabbisogno italiano, dovrà quindi coprire un fabbisogno pari ad almeno 2500 trattamenti nel corso del prossimo futuro, più un numero almeno 3 volte superiore negli anni futuri. Proiettando questi dati su tutta l'Italia, potenzialmente nei prossimi due anni dovranno essere curati non meno di 100.000 pazienti. Questo bisogno pressante, in un quadro di offerta di farmaci sempre più efficaci e ad alto costo, si scontra con una rilevante disomogeneità nell'accesso alle cure da Regione a Regione. Alcune Regioni hanno rapidamente dato la possibilità alle ASL di trattare i pazienti con i farmaci disponibili attualmente; altre, come la Campania e la Sicilia, sono partite a rilento; i ritardi sono di tipo gestionale e la vera differenza sta nell'apertura di spesa: in alcune Regioni più ampia, in altre meno. Ovviamente le Regioni non possono avere un atteggiamento restrittivo che genera differenze di trattamento tra i pazienti e va contro il diritto alla cura.

Epatite C: dati epidemiologici e bisogni terapeutici insoddisfatti

A colloquio con **Antonio Craxì**
Professore Ordinario di Gastroenterologia,
Università di Palermo

L'ampliamento delle terapie disponibili per l'HCV alimenta grandi aspettative, ma la ricerca non si ferma perché anche con le nuove opzioni non mancano certamente i problemi: quali sono i principali bisogni terapeutici non ancora soddisfatti?

È vero, vi sono grandi aspettative sui farmaci registrati da EMA. Si pensa alla possibilità di un'eradicazione dell'infezione in tutti i pazienti indipendentemente dallo stadio di malattia.

D'altra parte gli attuali farmaci hanno minore tossicità e grande tollerabilità. Il problema è che finora i farmaci disponibili sono stati usati in pazienti con malattia cirrotica compensata (cirrosi di classe A di Child), mentre il bisogno ora più urgen-

L'Italia è il Paese europeo con il maggior numero di persone positive al virus HCV, circa un milione e seicentomila: tra questi, quanti sono i pazienti candidabili al trattamento con le nuove terapie? E come risponde la sanità pubblica a questo bisogno di cure?

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.