

Strategie terapeutiche per la cura dell'epatite C: le nuove linee guida europee

L'Associazione Europea per lo Studio del Fegato (EASL) ha appena pubblicato le ultime raccomandazioni sul trattamento dell'epatite C nella sua forma acuta e cronica allo scopo di fornire a medici, operatori sanitari, pazienti e istituzioni gli strumenti utili per ottimizzare il processo di *decision making* nella cura dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV) e nella prevenzione della diffusione del virus (J Hepatol 2018 Apr 9. pii: S0168-8278(18)31968-8).

L'infezione da HCV è la più comune causa di malattia cronica epatica, la cui evoluzione è generalmente lenta, nell'ordine di decenni (10-20 anni). Gli esiti a lungo termine sono molto variabili e vanno da alterazioni istologiche minime fino alla cirrosi epatica e all'epatocarcinoma. Purtroppo, in un'elevata percentuale di casi, la malattia resta a lungo asintomatica sicché oltre i 2/3 degli individui infetti non sanno di esserlo.

Se nel mondo le persone colpite sono oltre 70 milioni, in Italia la prevalenza dell'epatite C si aggira tra il 2,4% e il 3,3% della popolazione. Secondo alcune stime epidemiologiche le persone con diagnosi di epatite cronica C in cui pianificare la terapia eradicante si attesterebbero attorno alle 600.000. L'attuale Piano nazionale di eradicazione dell'epatite C prevede che nel triennio 2017-2019 vengano trattati 250.000 pazienti con malattia cronica.

Esistono 6 genotipi del virus C, che si presentano con frequenze diverse a seconda delle zone geografiche. Nel nostro Paese è prevalente il genotipo 1 (in particolare 1b), che si riscontra in circa il 50% delle persone infette. Le principali alterazioni istologiche dell'infezione cronica da virus C sono rappresentate da un'attività infiammatoria che può evolvere in una fibrosi epatica progressiva. Tale progressione può essere accelerata da diversi

cofattori fra cui consumo di alcolici, diabete, età a cui l'infezione viene contratta, co-infezione con virus HIV o altro virus epatotroppo. La fibrosi evolve in cirrosi nel 10-40% dei pazienti e la cirrosi a sua volta è tra i più importanti fattori di rischio per carcinoma epatocellulare.

Se fino a pochi anni fa lo standard di cura era costituito dall'associazione di interferone e ribavirina che, pur consentendo la guarigione in una discreta percentuale di casi, provocava effetti collaterali in una quota non trascurabile di pazienti, a partire dal 2011 sono stati introdotti in terapia i primi antivirali ad azione diretta (DAA) appartenenti alla classe degli inibitori delle proteasi. Gli antivirali attualmente commercializzati in Europa e raccomandati nel documento dell'EASL sono riportati nella tabella.

Obiettivo primario della terapia deve essere, secondo le linee guida, la guarigione dell'infezione allo scopo di:

1. prevenire le complicazioni a lungo termine;
2. migliorare la qualità della vita;
3. impedire la diffusione del virus.

In effetti, sulla base degli studi clinici attualmente disponibili, i regimi terapeutici basati su questi farmaci sembrano consentire la guarigione (definita come risposta virale sostenuta, SVR) in un'alta percentuale di casi (dal 70% ad oltre il 90%), variabile peraltro a seconda del genotipo, del grado di fibrosi e dello stadio dell'epatopatia. La possibilità di utilizzare combinazioni di DAA senza l'aggiunta di interferone, e in alcuni casi anche di ribavirina, aumenta sensibilmente le probabilità di guarigione, riduce la tossicità della terapia e ne aumenta la *compliance*. I nuovi regimi permettono, inoltre, in alcune categorie di pazienti, trattamenti di durata minore.

Gli esperti sottolineano che tutti i pazienti con infezione da HCV sono candidati alla terapia, compresi quelli *naive* al trattamento o coloro che non hanno ottenuto una SVR dopo un precedente

DAAs APPROVATI IN EUROPA NEL 2018 PER IL TRATTAMENTO DELL'EPATITE C E RACCOMANDATI DALL'EASL

Farmaci pangenotipici o combinazioni di farmaci	Presentazione	Posologia
Sofosbuvir	Compresa contenente 400 mg di sofosbuvir	Una compressa una volta al giorno
Sofosbuvir/velpatasvir	Compresa contenente 400 mg di sofosbuvir e 100 mg di velpatasvir	Una compressa una volta al giorno
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Compresa contenente 400 mg di sofosbuvir, 100 mg di velpatasvir e 100 di voxilaprevir	Una compressa una volta al giorno
Glecaprevir/pibrentasvir	Compresa contenente 100 mg di glecaprevir e 40 mg di pibrentasvir	Tre compresse una volta al giorno
Farmaci genotipici specifici o combinazioni di farmaci	Presentazione	Posologia
Sofosbuvir/ledipasvir	Compresa contenente 400 mg di sofosbuvir e 90 mg di ledipasvir	Una compressa una volta al giorno
Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir	Compresa contenente 75 mg di paritaprevir, 12,5 mg di ombitasvir e 50 mg di rivotavir	Due compresse una volta al giorno
Dasabuvir	Compresa contenente 250 mg di dasabuvir	Due compresse due volte al giorno (mattina e sera)
Grazoprevir/elbasvir	Compresa contenente 100 mg di grazoprevir e 50 mg di elbasvir	Una compressa una volta al giorno

trattamento. La terapia va poi presa in considerazione con particolare urgenza in specifiche categorie di pazienti, per esempio tra coloro che sono già stati colpiti da fibrosi o cirrosi, quelli con manifestazioni extraepatiche significative, nei pazienti con recidiva di HCV dopo trapianto di fegato e in quelli ad alto rischio di trasmettere il virus. Sempre secondo il documento dell'EASL, i regimi di combinazione con due farmaci sono da preferire, ove possibile, a quelli basati sull'associazione di tre farmaci, allo scopo di minimizzare il rischio di effetti collaterali e interazioni farmacologiche sfavorevoli. Per quanto riguarda il trattamento dell'infezione da genotipo 1b (quella più frequente nel nostro Paese), le opzioni suggerite sono le seguenti:

- sofosbuvir/velpatasvir;
- glecaprevir/pibrentasvir;

- sofosbuvir/ledipasvir;
- elbasvir/grazoprevir;
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir.

Tutti questi farmaci sono disponibili sul mercato italiano, anche se l'associazione di sofosbuvir/ledipasvir non è più rimborsata dal SSN a partire dal giugno 2017 perché riclassificata in fascia C.

Nel nostro paese l'AIFA ha deliberato che la prescrizione dei nuovi DAA a carico del SSN deve essere effettuata da parte di centri specificamente individuati dalle Regioni, attraverso un Registro nazionale presente sul web e ha inoltre pubblicato nel 2017 i nuovi criteri di eleggibilità, allargando di fatto il trattamento a carico SSN a tutti i portatori di epatite cronica HCV positivi, a prescindere dal grado di fibrosi. ■ GB

LE NOVITÀ DAL 53° CONGRESSO DELL'EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER

La disponibilità di molteplici opzioni innovative per il trattamento dell'epatite C consente finalmente di adottare un approccio terapeutico specifico per rispondere alle necessità del paziente, che non dipendono esclusivamente dal genotipo o dal livello di fibrosi, ma sono legate al quadro clinico nel suo complesso. L'obiettivo della ricerca è oggi dunque quello di giungere a una sempre maggiore "personalizzazione" dello schema terapeutico, per ottenere così elevati tassi di efficacia dei trattamenti.

Sono da leggere in questa ottica i nuovi dati sui DAA, presentati in occasione del 53° congresso dell'European Association for the Study of the Liver (EASL), svoltosi a Parigi.

Nel corso del congresso si è parlato ampiamente della gestione dei pazienti cirrotici, considerati particolarmente complessi da trattare a causa della loro fragilità clinica.

A questo proposito sono stati resi pubblici i dati di un'analisi condotta negli USA sui pazienti con cirrosi, affetti da HCV di GT1 o 4¹. L'analisi rileva un tasso di risposta virologica sostenuta (SVR12) fino al 99% dopo il trattamento con elbasvir/grazoprevir per 12 settimane, senza ribavirina.

Tra le categorie di pazienti più fragili, si annoverano le persone con HCV di età superiore ai 65 anni e con comorbidità che implicano l'assunzione di diversi farmaci. Questa popolazione di pazienti è ben rappresentata dai veterani dell'esercito americano, i cui dati sono raccolti dal sistema previdenziale USA per essere utilizzati nel monitoraggio scientifico. Nell'ambito di questo panel, è stato realizzato uno studio sulla risposta al trattamento con

elbasvir/grazoprevir in pazienti con differenti livelli di carica virale² prima dell'inizio della terapia.

Lo studio in questione ha evidenziato che sia nel gruppo di pazienti con alta carica virale sia in quello di pazienti con bassa carica virale prima dell'inizio della terapia il trattamento con elbasvir/grazoprevir ha determinato un tasso di SVR compreso tra il 98% e il 100%, già dopo 12 settimane senza ribavirina.

Durante il congresso, oltre ai numerosi dati real life sui DAA, sono state condivise interessanti evidenze sulle diverse esperienze riguardo alla durata dei trattamenti, evidenze che aprono nuovi scenari di indagine sulle diverse opzioni terapeutiche per l'HCV.

Tra gli altri, si segnala la presentazione di due studi condotti in Francia, che hanno valutato il tasso di efficacia e il profilo di tollerabilità del trattamento con regimi brevi a base di elbasvir/grazoprevir, nei pazienti naive con HCV di GT 1b³ e 4⁴ con fibrosi non severa. E in particolare, nei pazienti con HCV di genotipo 1b, il tasso di SVR12 è stato del 98%.

Infine, durante il congresso è stato affrontato un tema fino ad oggi poco esplorato, correlato alle interazioni farmacologiche tra DAA e farmaci a base di etinil-estradolo o farmaci per terapie ormonali sostitutive (TOS).

Nella pratica clinica si raccomanda di non assumere (o di assumere con dosaggio modificato) i DAA in associazione a farmaci contenenti etinil-estradolo. L'etinil-estradolo è comunemente contenuto nei contraccettivi orali.

In occasione del congresso è stato presentato uno studio, condotto negli USA su circa 1000 pazienti, il cui obiettivo era quello di comparare la risposta farmacologica a elbasvir/grazoprevir in due gruppi di donne: per un periodo di 12 settimane il primo gruppo ha assunto il solo trattamento per l'HCV, mentre il secondo gruppo ha assunto anche farmaci a base di etinil-estradolo⁵.

I dati raccolti non evidenziano differenze significative nei tassi di SVR nei due gruppi di confronto, indipendentemente dal fatto che le pazienti assumessero o meno etinil-estradolo o TOS, e non si riportano segnalazioni di effetti collaterali importanti (0%) legati ai farmaci.

NOTE

1. Curry M et al, Effectiveness of elbasvir/grazoprevir in patients with cirrhotic genotype 1 or 4 chronic hepatitis c: updated retrospective data analyses from the Trio Network.

2. Flamm S et al, Impact Of Hcv Viral Load On Elbasvir/Grazoprevir Effectiveness In Chronic Hepatitis C: updated retrospective data analyses from the Trio Network.

3. Abergel A et al, High efficacy and safety of grazoprevir and elbasvir for 8 weeks in treatment-naïve, non-severe fibrosis HCV GT1b-infected patients: interim results of the STREAGER study.

4. Asselah T et al, Efficacy and safety of 8 weeks of elbasvir/grazoprevir in HCV GT4-infected treatment-naïve participants.

5. Hezode C et al, Safety and efficacy of elbasvir/grazoprevir in women infected with hepatitis C virus genotype 1 or 4 and co-administered oral contraceptives or hormone replacement therapy.