Una pillola al giorno per l'epatite C

Data 01 giugno 2014
Categoria infettivologia

Una associazione fissa di ledispavri/sofosbuvir somministrata per os una sola volta al giorno si è dimostrata efficace nell'ottenere una risposta virologica sostenuta in pazienti affetti da infezione cronica HCV genotipo 1.

E' dimostrato che nei pazienti con infezione da HCV ed epatopatia avanzata se il trattamento riesce ad ottenere una risposta virologica sostenuta si riducono mortalità e morbilità epato-correlate. Per questo le linee guida raccomandano, senza ombra di dubbio, nei casi di epatopatia manifesta, la terapia farmacologica.

Più discusso è invece il momento in cui si debba iniziare il trattamento nei pazienti con infezione da HCV senza segni di epatopatia perchè non è chiaro se iniziare precocemente i farmaci porti a risultati clinici migliori rispetto ad una strategia basata sul monitoraggio periodico e terapia in caso di peggioramento.

Fino a pochi anni fa il trattamento si basava sulla somministrazione di interferone alfa una volta alla settimana associato a ribavirina. Tuttavia sia il fatto che tale trattamento non riuscisse a produrre una risposta virologica sostenuta in tutti i pazienti sia il fatto che entrambi i farmaci fossero associati ad effetti collaterali che in alcuni soggetti portavano alla sospensione della terapia ha portato allo sviluppo di nuovi farmaci ad azione diretta antivirale: telaprevir, boceprivir, simeprivir, e sofosbuvir .

Ma la ricerca è in continuo fermento e sono stati, ora, pubblicati dal New England Journal of Medicine, tre studi su una associazione a dosi fisse di ledispavir (un inibitore non strutturale della proteina virale 5A) e sofosbuvir (un inibitore nucleotidico della polimerasi). Per il momento questa associazione è stata studiata in adulti con infezione cronica da HCV genotipo 1.

Il primo studio , denominato ION-1, ha riguardato pazienti naive, cioè mai trattati. Sono stati reclutati 870 pazienti (età media 53 anni, 16% circa con cirrosi), randomizzati in quattro gruppi:
- gruppo 1: associazione ledispavir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) per os una volta al giorno per 12 settimane
- gruppo 2: associazione ledispavir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) per os una volta al giorno per 24 settimane
- gruppo 3: associazione ledispavir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) + ribavirina per 12 settimane
- gruppo 4: associazione ledispavir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) + ribavirina per 24 settimane

Una risposta virologica sostenuta (definita come la presenza nel siero di meno di 25 unità/mL di HCV) si ebbe:
- gruppo 1: 99% dei casi
- gruppo 2: 98% dei casi
- gruppo 3: 97% dei casi
- gruppo 4: 99% dei casi

Gli eventi avversi (affaticamento, cefalea, insonnia e nausea) furono poco frequenti in tutti i gruppi (dallo 0% al 3%).

Il secondo studio , denominato ION, 2 ha arruolato 441 pazienti che, in precedenza, erano già stati trattati con interferone pegilato e ribavirina (in molti casi con associato un inibitore delle proteasi) ma non avevano ottenuto una risposta virologica sostenuta. La randomizzazione è avvenuta come per lo studio ION-1.
Una risposta virologica sostenuta si è avuta:
- gruppo 1: 94% dei casi
- gruppo 2: 98% dei casi
- gruppo 3: 96% dei casi
- gruppo 4: 99% dei casi

Non si sono registrati casi di sospensione del trattamento a causa di effetti avversi.

Nel terzo studio , denominato ION-3, sono stati reclutati 647 pazienti naive con infezione da HCV e senza cirrosi.
I partecipanti sono stati randomizzati in tre gruppi:
- gruppo 1: ledispavir/sofosbuvir per 12 settimane
- gruppo 2: ledispavir/sofosbuvir per 8 settimane
- gruppo 3: ledispavir/sofosbuvir + ribavirina per 8 settimane

Una risposta virologica sostenuta si è avuta nel 95% dei casi del gruppo 1, nel 94% dei casi del gruppo 2 e nel 93% dei casi del gruppo 3.
Una interruzione del trattamento a causa di effetti collaterali si è registrata in tre pazienti.

Gli studio ION non rispondono alla domanda di quando si debba iniziare il trattamento nei pazienti senza malattia epatica evidente, ma, presi insieme, suggeriscono che l'associazione fissa ledispavir/sofosbuvir somministrata una sola volta al giorno per 12-24 settimane è molto efficace nell'ottenere una risposta virologica sostentuta in pazienti affetti da infezione HCV, sia che si tratti di pazienti naive sia che si tratti di pazienti in cui la terapia precedente non aveva ottenutorisultati.

I dati per ora disponibili suggeriscono che, oltre che semplice, il trattamento è ben tollerato e non gravato da effetti collaterali gravi, anche se ovviamento un profilo di safety più completo si potrà avere più avanti nel tempo.
Così come studi futuri testeranno questa combinazione in altri pazienti con HCV a genotipo diverso.

Sono allo studio altri antivirali che semplificheranno sempre più il trattamento dell'epatite C e probabilmente permetteranno di ottenere elevate risposte virologiche sostenute. In futuro avremo a disposizione vari schemi terapeutici che renderanno possibile un trattamento personalizzato.

L'unico limite rimane il costo, per ora molto elevato, di questi farmaci. E' probabile, comunque, che in un prossimo futuro il costo scenderà, così che tutti i pazienti ne possano beneficiare.

RenatoRossi

Bibliografia

1. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=5974

2. Afdhal N et al. for the ION-1 Investigators. Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. N Engl J Med 2014. Pubblicato anticipatamente online il 12 aprile 2014.
DOI:10.1056/NEJMoa1402454

3. Afdhal N et al. for the ION-2 Investigators.Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection. N Engl J Med 2014. Pubblicato anticipatamente online il 12 aprile 2014.
DOI:10.1056/NEJMoa1316366

4. Kowdley KV et al. for the ION-3 Investigators. Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis. N Engl J Med 2014. Pubblicato anticipatamente online 11 aprile 2014.
DOI:10.1056/NEJMoa1402355