

Quando la terapia fallisce: limiti dei farmaci o errori nelle scelte.

When treatment fails: drug limits or wrong choices.

Carlo Federico Perno, Chiara Di Maio

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Chirurgia, Università di Roma Tor Vergata

La terapia con farmaci agenti direttamente sul virus (DAA) ha sicuramente cambiato la storia dell'approccio farmacologico all'epatite C, e ne ha cambiato anche la storia naturale, visto che oggi, sempre più insistentemente, si parla di eradicazione del virus da intere aree geografiche. L'argomento è di grande interesse, ma anche spinoso, per una serie di ragioni epidemiologiche, virologiche, e cliniche. Oggi infatti non abbiamo contezza della reale probabilità di ottenere un'eradicazione "ambientale" di HCV. I principi fondanti perché ciò accada sono l'assenza di reservoir animali e la capacità di azzerare la trasmissione del virus da persona a persona. Tale risultato è stato ottenuto per alcuni virus con i vaccini, quello contro il vaiolo in primis, mai però è stato anche lontanamente ipotizzato che lo stesso risultato possa essere ottenuto con una strategia terapeutica (farmaci).

Perché quindi l'eradicazione con la terapia non rappresenti solo una chimera, ma un fatto reale e credibilmente raggiungibile, vi è necessità di un terzo elemento, rappresentato dall'eliminazione definitiva del virus dall'organismo delle persone infettate. Ciò è effettivamente ottenibile nel caso di HCV, virus a RNA che, come tale, non ha un intermedio replicativo a DNA; esso pertanto non può rimanere latente nelle cellule, come accade per tutti i virus a DNA e per i retrovirus. Quindi, una volta che una persona ha la carica virale "azzerata" per almeno 12-24 settimane dalla fine della terapia, si parla normalmente di SVR (Sustained Virological Response). I farmaci attualmente disponibili, nelle loro varie combinazioni, hanno potenzialità straordinarie, essendo in grado, se ben utilizzati, di inibire potentemente i cicli replicativi virali, e quindi di garantire tassi di successo virologico definitivo vicini al 100% (1). Quindi, gli ulteriori elementi chiave per ottenere tale straordinario risultato sono due: 1. il trattamento universale delle persone infettate, eliminando il sommerso co-

stituito da persone la cui infezione non è nota, cosa ottenibile attraverso campagne di sensibilizzazione e di screening particolarmente efficaci; 2. il trattamento antivirale altamente efficace.

In Italia sono state finora trattate circa 75.000 persone (2), un risultato entusiasmante, non prevedibile fino a poco tempo fa. Con tassi di successo del 95%, tuttavia, è evidente che le persone che hanno fallito il trattamento sono circa 3.500-4.000. Un numero non piccolo, destinato ad aumentare. L'elemento inquietante è che, al contrario del trattamento basato sull'interferon, pronò ad essere ripetuto più volte in quanto non in grado di generare ceppi virali resistenti, la terapia con DAA, se inefficace, si accompagna allo sviluppo di ceppi virali resistenti non solo alla terapia effettuata, ma anche ad altri farmaci delle stesse classi utilizzate nella terapie di prima linea (3,4). HCV è un virus ad alto tasso di variabilità, molto superiore ad HIV, pertanto tale rapido e frequente sviluppo di resistenza non deve essere sorprendente (5).

La presenza di virus resistente, peraltro, può essere una causa prima di recrudescenza della malattia nelle persone infettate, trattate e fallite, e pertanto può mantenere un serbatoio di persone che, mantenendo il virus attivo, sono soggette alla progressione della malattia.

Allora, cosa si può fare in tale ambito per prevenire i fallimenti, e per curarli quando avvenuti? La prima risposta è più facile della seconda, almeno da un punto di vista virologico. Infatti i fallimenti sono spesso "annunciati", essendo mancate le condizioni virologiche per un'impostazione terapeutica adeguata alle caratteristiche del virus e della malattia specifica. Le linee guida internazionali, spinte dall'entusiasmo per il passaggio dai risultati mediocri di interferon e ribavirina a quelli eccellenti dei DAA, si sono "accontentate" di ciò che è stato finora ottenuto, e non hanno tenuto conto delle caratteristiche

**Autore
per la corrispondenza:**

Carlo Federico Perno
Dipartimento di Medicina
Sperimentale e Chirurgia
Università di Roma
Tor Vergata
Via Montpellier, 1
00133 Rome - Italy
cfperno@uniroma2.it

Keywords:
DAAs, treatment failure

**Potenziali conflitti
di interesse:** nessuno

JHA 2017; 2(2): 26-28

DOI: 10.19198/JHA31426

di replicazione del virus, della differenza tra i diversi genotipi (molto maggiore rispetto ai genotipi di HBV, HIV, CMV, richiedenti quindi terapie mirate), dell'importanza della viremia elevata, e della presenza al baseline pre-terapia di mutazioni di resistenza (anche in questo caso, più comuni in HCV che in HIV). L'uso del solo quadro epatico come elemento discriminante della durata della terapia e dell'uso di ribavirina (fattore ancor oggi di grande importanza nell'ottenimento di risultati terapeutici congrui con le straordinarie potenzialità dei farmaci), ha di fatto posto un limite del 95% al tasso di successo. Se è vero, ed è vero, che tale risultato è straordinario, è comunque limitativo nei confronti di quel 5% che non ha potuto raggiungere l'obiettivo sperato, raramente per ragioni di mancata aderenza, più spesso per pressione farmacologica sul virus insufficiente per raggiungere e stabilizzare l'SVR (6).

Possiamo quindi parlare di "fallimenti annunciati"? In un certo senso, sì. Non per incuria, e non per errori specifici, quanto per un'attenzione alla malattia da HCV focalizzata al solo aspetto epatologico, accompagnato da una percezione incompleta delle straordinarie possibilità della terapia con DAA.

La dimostrazione di ciò deriva dalla tipologia di fallimenti, nella stragrande maggioranza "relapsers", ossia pazienti che, virologicamente parlando, si sono avvicinati tantissimo allo 0 virologico, ma che hanno interrotto la terapia prima del raggiungimento di tale obiettivo (6). Sarebbe spesso bastato un trattamento più prolungato, e/o l'uso di ribavirina, per garantire il raggiungimento del famoso 0 virologico in una percentuale di pazienti ancor maggiore di quella, già eccellente, ottenuta finora. A tal fine va ricordato che l'Italia ha tassi di successo il più delle volte superiori a quelli ottenuti nel resto d'Europa, e anche degli Stati Uniti. Questo è facilmente collegabile ad una tendenza italiana al prolungamento della terapia (24 settimane e/o uso di ribavirina) rispetto a quanto indicato dalle linee guida internazionali.

E la quota di pazienti con breakthrough o, peggio ancora, di non responders? Tale numero è in Italia veramente minimo, e in molti casi legato ad un errato approccio terapeutico legato alla diagnosi sbagliata del genotipo presente. Capita, ancor oggi, di constatare che circa il 5% dei fallimenti virologici siano legati ad un genotipo sbagliato, esito di una mancanza di ripetizione del test prima dell'inizio

della terapia, o di un test che, per qualche ragione, ha dato un risultato non attendibile (7).

È ragionevole ritenere che, con il costo odierno delle terapie (ancora intorno ai 10.000 Euro), e con le prospettive di eradicazione effettivamente ottenibili, la ripetizione del test del genotipo, i cui costi sono molto contenuti, rappresenti un elemento ancora necessario in una corretta procedura diagnostico-terapeutica finalizzata all'ottenimento del miglior risultato possibile.

Oggi abbiamo numerose scelte terapeutiche di prima linea, sia in termini di farmaci che di durata che di uso di ribavirina. Il mantenere un approccio conservativo, utilizzando terapie efficaci, di durata adeguata, e con ribavirina ovunque ritenuto opportuno o necessario, permette di ridurre ulteriormente i tassi di fallimenti e di diminuire il rischio di addentrarsi nei meandri delle terapie di seconda linea, ancor oggi alquanto indaginose e complesse. Esse infatti sono difficili da gestire, per una serie di ragioni. In primis, il virus tende a sviluppare resistenze ai farmaci utilizzati (con la parziale eccezione di sofosbuvir, farmaco ad alta barriera genetica, i cui fallimenti sono spesso accompagnati da assenza di mutazioni di resistenza). Tale resistenza si estende spesso ad altri farmaci della stessa classe, talvolta precludendo opzioni terapeutiche realmente efficaci (3). Il cambio di classe di farmaci, inserendo un inibitore di NS3, potrebbe essere problematico in tutti quei pazienti che, per malattia avanzata (Child B e C) non possono utilizzare tali farmaci in condizioni di sicurezza (8). La progressione di malattia, pertanto, in pazienti con fallimento virologico, può diventare una condizione di estrema difficoltà ai fini della potenziale guarigione dal virus.

Va anche considerato che i dati, prodotti a fini regolativi con le nuove combinazioni terapeutiche, non sempre sono riproducibili nella pratica clinica dei pazienti falliti alla prima linea di trattamento. Anche al recente EASL i risultati presentati mostrano che qualsiasi schema terapeutico classico, anche includente farmaci di ultimissima generazione, mostra dei limiti nel garantire tassi di SVR12 paragonabili a quelli ottenuti nella terapia di prima linea (9).

Sono pertanto da considerare terapie di seconda linea non convenzionali, basate su associazioni di farmaci guidate dal test di resistenza (10). Va segnalato che la rimborsabilità di combinazioni terapeutiche

non convenzionali é a volte incompleta, legata ad una legislazione finora mirata in prevalenza all'impostazione terapeutica di prima linea. I correttivi in atto da parte delle Agenzie regolatorie sono di grande interesse, e si spera che possano ovviare a tale difficoltà di ritrattamento.

L'uso adeguato degli strumenti diagnostici, la personalizzazione della terapia, l'uso appropriato dei farmaci disponibili per tempi congrui, e il ricorso alla ribavirina, ove richiesto, rappresentano elementi utili per avvicinarsi il più possibile a questo obiettivo. ■

BIBLIOGRAFIA

1. D'Ambrosio R, Degasperis E, Colombo M, Aghemo A. *Direct-acting antivirals: the endgame for hepatitis C?* *Curr Opin Virol*. 2017; 24: 31-37.
2. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/aggiornamento-epatite-c>.
3. Sarrazin C. *The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice*. *J Hepatol* 2016; 64: 486-504.
4. Lontok E, Harrington P, Howe A, et al. *Hepatitis C virus drug resistance-associated substitutions: State of the art summary*. *Hepatology* 2015; 62: 1623-32.
5. Soriano V, Perelson AS, Zoulim F. *Why are there different dynamics in the selection of drug resistance in HIV and hepatitis B and C viruses?* *J Antimicrob. Chemother* 2008; 62: 1-4.
6. Pawlotsky JM. *Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens*. *Gastroenterology* 2016; 151: 70-86
7. Di Maio VC, Cento V, Lenci I, et al. *Multiclass HCV resistance to direct acting antivirals in real life interferon-free regimens failures advocates for tailored second-line therapies*. *J. Hepatol* 2017; 66 Supplement: S82-S83.
8. European Association for the Study of the Liver. *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016*. *J Hepatol* 2017; 66:153-194.
9. Poordad F, Pol F, Asatryan A, et al. *MAGELLAN-1, PART 2: Glecaprevir/Pibrentasvir for 12 or 16 weeks in patients with chronic HCV genotype 1 or 4 and prior direct-acting antiviral treatment failure*. *J. Hepatol* 2017; 66 Supplement: S83-S84.
10. Viganò M, Perno CF, Craxì A; AdHoc (*Advancing Hepatitis C for the Optimization of Cure*) Working Party. *Treatment of Hepatitis C virus infection in Italy: A consensus report from an expert panel*. *Dig Liver Dis* 2017; doi: 10.1016/j.dld.2017.03.027.