

■ EPATOLOGIA

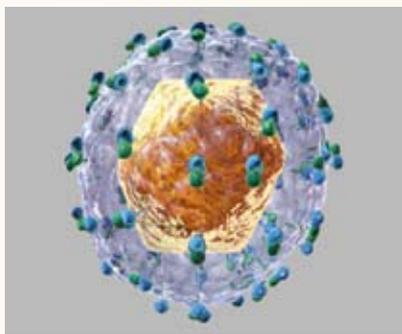
Antivirali di nuova generazione per la terapia dell'epatite C

■ **Angela Walmar**

Eradicazione, una parola che oggi indica una prospettiva concreta e assai vicina nel trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C. Con l'avvento di boceprevir, capostipite di una nuova classe di farmaci con un meccanismo d'azione rivoluzionario, siamo ad un punto di svolta nella lotta contro il virus dell'epatite C, la più insidiosa malattia del fegato, prima causa di decesso per malattie infettive trasmissibili.

“Boceprevir, inibitore della proteasi, agisce direttamente sul virus – ha commentato il professor **Savino Bruno**, Direttore Struttura Complessa Medicina Interna a indirizzo Epato-logico, Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico Milano – ed è risultato efficace contro l'HCV di genotipo 1, il più temibile, perché più refrattario ai trattamenti e perché rappresenta il 60% delle infezioni globali. Aggiunto alla terapia standard con interferone pegilato e ribavirina, boceprevir riesce a raddoppiare e addirittura triplicare la percentuale di guarigione dei pazienti”.

Boceprevir agisce direttamente sulla struttura attraverso la quale il vi-



Molecola del virus dell'epatite C

rus, una volta pervenuto all'interno dell'organismo, replica se stesso nelle cellule epatiche. La struttura bersaglio, individuata nel RNA, è denominata regione NS-3: boceprevir inibisce le proteasi, ovvero gli enzimi di questa regione che permettono al virus di replicarsi. Boceprevir impedisce la replicazione del virus sostituendosi alle proteasi: in tal modo il virus cessa di replicarsi e quindi non può più sopravvivere.

L'indicazione di questo farmaco è il trattamento dell'infezione da epatite C cronica di genotipo 1, in associazione con peginterferone alfa e ribavirina, in pazienti adulti con malattia epatica compensata che

non sono stati trattati in precedenza o che non hanno risposto a precedente terapia. Il farmaco va somministrato alla dose di quattro pastiglie ogni otto ore: questa modalità d'assunzione può essere disagiata per il paziente ma, dal punto di vista degli effetti collaterali, boceprevir non comporta ulteriori complicanze rispetto alla terapia standard, anche se ne può potenziare gli effetti collaterali, come l'anemia. Il farmaco è molto ben tollerato, non provoca disturbi, se non una fastidiosa ma non preoccupante disgeusia, ovvero la sensazione di un sapore metallico in bocca. Si tratta di effetti collaterali che vanno valutati alla luce della brillante risposta terapeutica che l'aggiunta di boceprevir alla terapia standard è riuscita a raggiungere, e che possono essere gestiti senza particolari problematiche. Lo schema terapeutico prevede una prima fase, della durata di quattro settimane, per valutare se l'interferone pegilato e la ribavirina funzionano efficacemente; se questo avviene, l'aggiunta di boceprevir è sicura,



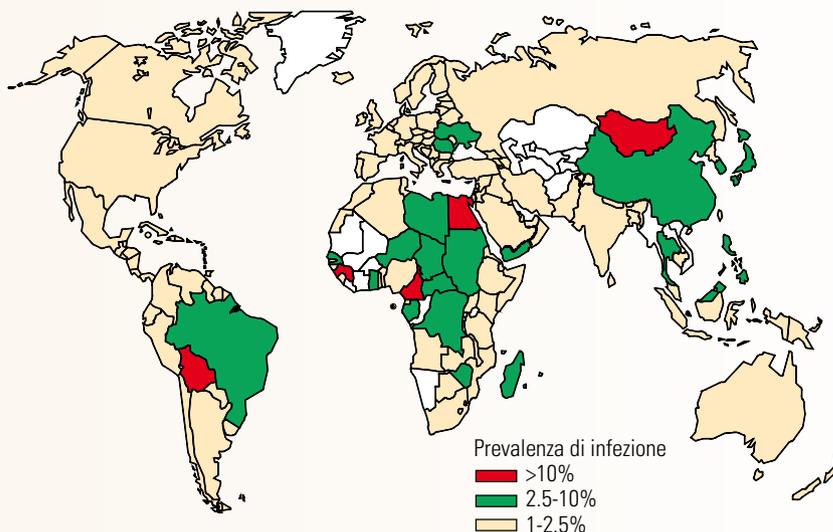
Replicazione virale

poiché riduce al massimo l'impatto della possibilità che il virus si organizza per resistere alla terapia, sviluppando delle mutazioni.

► Le evidenze dei trial clinici

L'aggiunta di boceprevir alla terapia standard è stata oggetto di due trial di fase III, nei quali differenti tipologie di pazienti affetti da infezione cronica da epatite C di genotipo 1 sono stati sottoposti al regime di *lead-in* per quattro settimane: ovvero sono stati trattati per 4 settimane con 1.5 mcg/kg/settimana di peginterferone alfa-2b (P) e una dose sperimentale di ribavirina (R) pari a 600-1400 gm/die, per poi assumere anche 800 mg di boceprevir tre volte al giorno per 44 settimane.

HCV SPRINT-2, studio controllato, randomizzato e in doppio cieco, ha aruolato 1.097 pazienti mai trattati in precedenza (Poordad F et al, *N Engl J Med* 2011, 364:1195-206). L'endpoint primario era determinare in che misura l'aggiunta di boceprevir al SOC incrementava il numero di pazienti che raggiungevano una Risposta Virologica Sostenuta (SVR) rispetto alla terapia duplice; HCV RESPOND-2, studio controllato parallelo, randomizzato e in doppio cieco, ha incluso 403 pazienti adulti che avevano sperimentato altre terapie senza successo (Bruce R et al, *N Engl J Med* 2011, 364:1207-17). L'endpoint primario era determinare in che misura l'aggiunta di boceprevir al SOC incrementava significativamente il tasso di SVR in questo tipo di pazienti.



Prevalenza dell'infezione HCV nel mondo (<http://www.epatitec.info>)

Per SVR s'intende il raggiungimento di un HCV-RNA non più individuabile a 24 settimane dopo la fine del trattamento.

Entrambi gli studi hanno incluso tre bracci di trattamento: un braccio con risposta-terapia guidata (RGT), in cui i pazienti con virus non rilevabile (HCV-RNA) all'ottava settimana di trattamento erano idonei per una durata più breve della terapia, un braccio di trattamento a 48 settimane e un braccio di controllo in cui i pazienti hanno ricevuto un trattamento a 48 settimane con sola SOC.

Nello specifico, i pazienti adulti con epatite C cronica da HCV di genotipo 1 che non hanno risposto a un primo trattamento con la terapia standard sono dunque ancora in grado di raggiungere la risposta virologica sostenuta (SVR) se trattati una seconda volta con boceprevir

aggiunto alla terapia standard.

Nel corso di HCV SPRINT-2 si è osservata la guarigione nel 66% dei soggetti che avevano ricevuto boceprevir per 44 settimane rispetto al 38% dei pazienti trattati con placebo. Durante HCV RESPOND-2, il tasso di guarigione è stato del 67% dei pazienti trattati con boceprevir per 44 settimane rispetto al 21% dei soggetti cui era stato somministrato placebo.

www.qr-link.it/video/0512



Puoi visualizzare il video di approfondimento anche con smartphone/iphone attraverso il presente QR-Code