

Savino Bruno
Professore Straordinario di Medicina Interna
Humanitas University Medicine, Rozzano, Milano

Grazoprevir/elbasvir: i dati presentati al Congresso EASL confermano l'efficacia nella maggior parte dei pazienti, anche senza associazione di ribavirina

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 essenzialmente di tipo metodologico e nasce dall'evidenza che, stante la loro estrema efficacia, le nuove molecole antivirali sono state studiate inizialmente in termini di sicurezza ed efficacia in studi che includevano piccoli numeri di pazienti e molto spesso sovrapponendo differenti categorie degli stessi sia in termini di precedenti trattamenti che in termini di stadio di malattia. Pertanto la loro affidabilità in termini statistici 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 inoltre anche categorie mai precedentemente studiate quali i 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). La mole dei dati generata ha quindi permesso di ritenere che i risultati ottenuti riguardo all'utilizzo di grazoprevir/elbasvir in termini di efficacia e sicurezza siano affidabili e 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 anche un ciclo di 8 settimane ma il target ottimale è di 12 settimane. Inoltre, la ribavirina nella maggior parte dei casi non è necessaria con enormi vantaggi in termini di aderenza, tollerabilità e riduzione di effetti collaterali.

Grazoprevir ed elbasvir, utilizzate in combinazione ma somministrate in un'unica pillola, rappresentano un passo avanti verso una terapia semplificata: quali sono i vantaggi terapeutici per i pazienti con un regime estremamente semplice come questo?

I vantaggi sono diversi: tanto per cominciare assumere una sola pillola al giorno, a confronto delle 2-8 pillole giornaliere richieste con altre terapie, è un beneficio enorme per il paziente in quanto l'aderenza al trattamento aumenta considerevolmente. Inoltre, gli effetti collaterali sono ridotti al minimo in quanto questa coppia di farmaci è gravata da un ridotto numero di interazioni con altri farmaci rispetto a ad altre terapie. Infine, nella maggior parte dei casi grazoprevir/elbasvir è una combinazione terapeutica estremamente efficace anche senza l'associazione della ribavirina.

Due studi importanti di fase 3 presentati a Vienna, gli studi C-EDGE TN e C-EDGE TE, confermano efficacia e sicurezza di grazoprevir/elbasvir in pazienti naive ed experienced, con risposte SVR12 molto elevate.

Lo studio C-EDGE TN è uno studio di fase 3 con grazoprevir/elbasvir per 12 settimane nei pazienti naive (TN) con infezione cronica da HCV genotipo 1, 4 o 6, in cui sono stati valutati 316 pazienti, nei quali sono state raggiunte risposte SVR12 del 95%.

Lo studio C-EDGE TE è uno studio di fase 3 con grazoprevir/elbasvir +/- ribavirina per 12 settimane nei pazienti pretrattati con infezione da HCV genotipo 1, 4 o 6 che hanno avuto un precedente fallimento terapeutico a peginterferone/ribavirina. Lo studio ha incluso 420 pazienti e sono state raggiunte risposte SVR12 che vanno dal 92% al 97%.

Quali sono invece i vantaggi delle nuove terapie, in particolare della combinazione grazoprevir/elbasvir, per i pazienti “difficili” come quelli con cirrosi o che hanno avuto un precedente fallimento terapeutico?

Come ho specificato sopra, sono state investigate l'efficacia e la sicurezza di grazoprevir ed elbasvir in tutte le categorie di pazienti anche nei cirrotici con malattia compensata che hanno precedentemente fallito altre terapie comprese quelle con gli inibitori della proteasi di prima generazione. Praticamente in tutti i gruppi di pazienti studiati, particolarmente difficili da trattare, il ciclo breve di 12 settimane ha funzionato senza la necessità di associare la ribavirina. In un solo gruppo è stata necessaria l'aggiunta della ribavirina garantendo però sempre un trattamento di sole 12 settimane .

Come vi dicevo, nello studio C-EDGE TE di fase 3, di efficacia e sicurezza con grazoprevir/elbasvir con o senza ribavirina per 12 settimane nei pazienti con HCV genotipo 1, 4, o 6 che avevano in precedenza fallito peginterferone/ribavirina, e che ha incluso più di 400 pazienti, le risposte SVR12 sono risultate molto alte e comprese tra il 92% e il 97%.

Mentre nello studio C-SALVAGE di fase 2, che ha valutato l'efficacia di grazoprevir/elbasvir + ribavirina per 12 settimane in 79 pazienti con infezione cronica da HCV genotipo 1 con e senza cirrosi dopo fallimento a peginterferone/ribavirina e a terapie con i nuovi DAAs inibitori di proteasi boceprevir, telaprevir e simeprevir, le risposte SVR12 sono risultate del 96%. Si tratta di un risultato entusiasmante considerato che questa tipologia di pazienti è una tipologia molto difficile da trattare.