



Azienda Ospedaliera Brotzu

I nuovi farmaci per eradicare l'Epatite C

Dott.ssa Laura Mameli

**Centro Trapianti di Fegato e Pancreas
AO Brotzu**

Direttore Dott. Fausto Zamboni

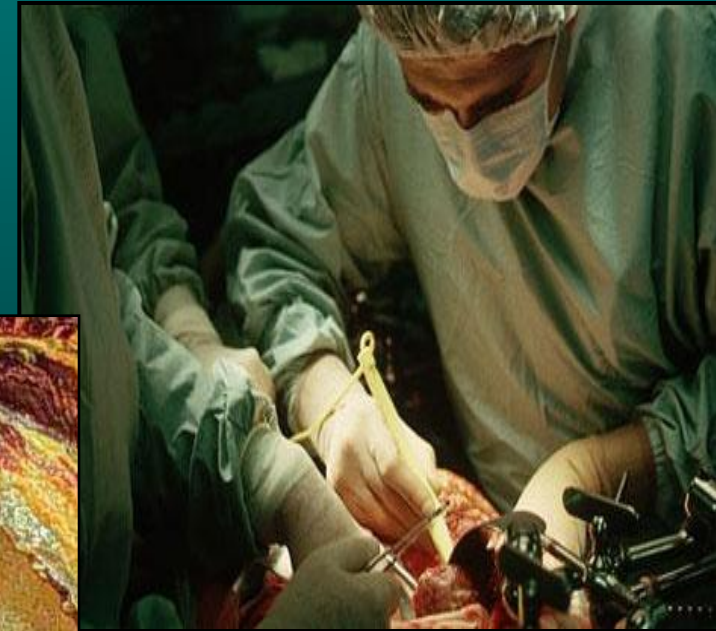
HCV e Trapianto di fegato

Negli ultimi 20 anni,
l'infezione da HCV è
stata la più comune
indicazione
al trapianto di fegato
*(Europa occidentale e
Nord America)*



Il Trapianto di fegato oggi

Grazie alle nuove terapie per la cura del virus dell'epatite C, si assiste ad un graduale calo della cirrosi HCV come indicazione all'OLT, mentre aumentano le indicazioni per NASH e cirrosi da alcol



Gastroenterology *2017*

Changes in the Prevalence of Hepatitis C Virus Infection, Nonalcoholic Steatohepatitis, and Alcoholic Liver Disease Among Patients With Cirrhosis or Liver Failure on the Waitlist for Liver Transplantation

David Goldberg, Ivo C. Ditah, Kia Saeian, Mona Lalehzari, Andrew Aronsohn, Emmanuel C. Gorospe, and Michael Charlton

Division of Gastroenterology, Department of Medicine, University of Pennsylvania

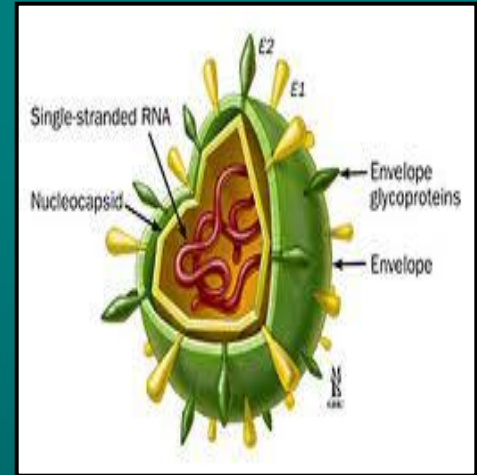
Gastroenterology *2017*

- Le nuove terapie antivirali usate per sconfiggere il virus dell'epatite C, hanno determinato una riduzione della percentuale di cirrosi HCV, mentre la steatoepatite non alcolica ha quasi triplicato la sua incidenza, superando l'HCV come principale causa di insufficienza epatica cronica nel 2014
- Contestualmente, i dati sulle liste d'attesa per trapianto di fegato hanno seguito un andamento analogo

L'infezione da HCV oggi

❖ Tuttavia, ci sono ancora milioni di pazienti infetti

❖ È necessario migliorare lo screening per identificare i pazienti con HCV e per rafforzare il trattamento prima che la cirrosi si sviluppi o prima che lo scompenso epatico si manifesti



❖ il rischio d'insorgenza del carcinoma epatocellulare è molto elevato anche dopo la guarigione virale

21 Marzo 2017

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) comunica che sono stati ridefiniti i criteri di trattamento per la terapia dell'Epatite C cronica. Elaborati nell'ambito del Piano di eradicazione dell'infezione da HCV in Italia, consentiranno di trattare tutti i pazienti per i quali è indicata e appropriata la terapia.

Gli 11 criteri, elencati di seguito, sono scaturiti dal dialogo con le Società scientifiche e sono stati condivisi con la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Nuovi Criteri di trattamento per HCV

- **Criterio 1:** Pazienti con cirrosi in classe di Child A o B e/o con HCC con risposta completa a terapie resettive chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapianto epatico nei quali la malattia epatica sia determinante per la prognosi
- **Criterio 2:** Epatite ricorrente HCV-RNA positiva del fegato trapiantato in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione
- **Criterio 3:** Epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV-correlate (*sdr crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B, IR*)
- **Criterio 4:** Epatite cronica con fibrosi METAVIR F3 (o corrispondente Ishak)
- **Criterio 5:** In lista per trapianto di fegato con cirrosi MELD <25 e/o con HCC all'interno dei criteri di Milano con la possibilità di una attesa in lista di almeno 2 mesi
- **Criterio 6:** Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Nuovi Criteri di trattamento per HCV

- **Criterio 7:** Epatite cronica con fibrosi METAVIR F2 (o corrispondente Ishak) e/o comorbilità a rischio di progressione del danno epatico [*coinfezione HBV o HIV, malattie croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento, obesità, emoglobinopatie e coagulopatie congenite*]
- **Criterio 8:** Epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-F1 (o corrispondente Ishak) e/o comorbilità a rischio di progressione del danno epatico
- **Criterio 9:** Operatori sanitari infetti.
- **Criterio 10:** Epatite cronica o cirrosi epatica in paziente con insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico
- **Criterio 11:** Epatite cronica nel paziente in lista d'attesa per trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo

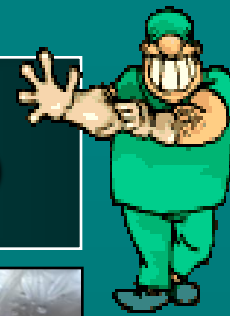
HCV e trapianto di fegato



Perché è così importante sconfiggere il virus dell'epatite C?

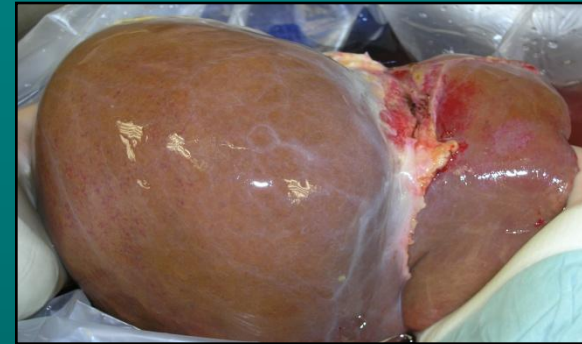


HCV e trapianto di fegato



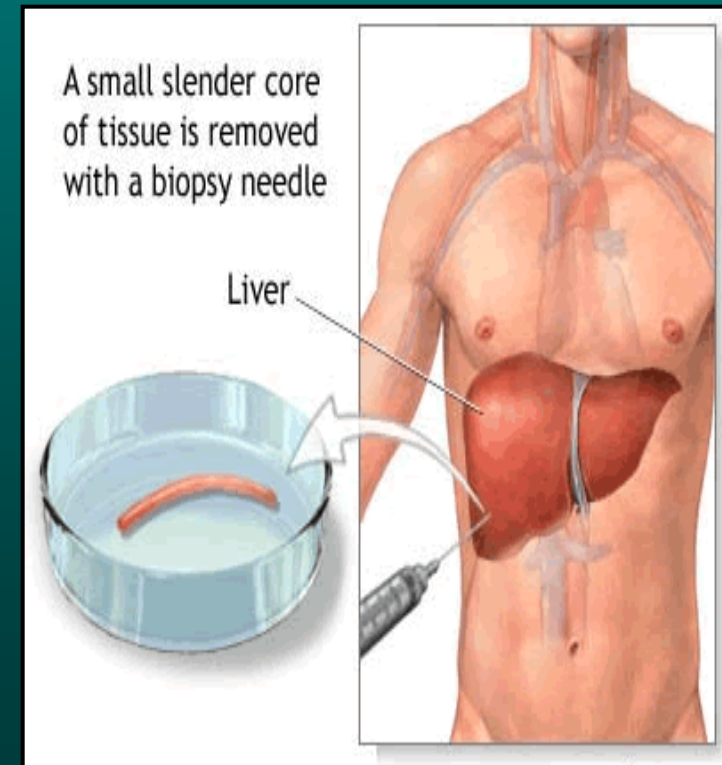
→ REINFEZIONE DA HCV

il virus HCV reinfetta il fegato trapiantato



→ RECIDIVA DA HCV

presenza di un danno del fegato trapiantato da virus dell'epatite C, si sviluppa nel 75-80% dei casi e in genere si manifesta entro 1-6 mesi dall'OLT (diagnosi: biopsia epatica)



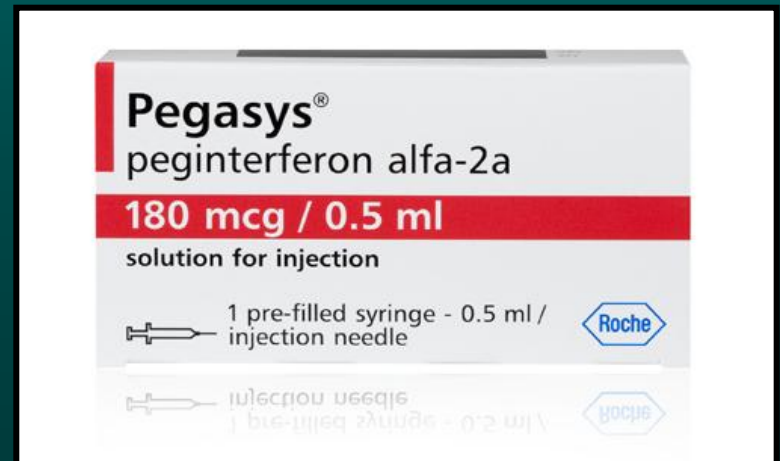
HCV e trapianto di fegato



- Rapida progressione dell'Epatite HCV dopo il trapianto
- Circa il 20-30% dei pz sottoposti ad OLT per HCV sviluppa una cirrosi HCV relata dopo 5 anni.
- Una piccola percentuale di trapiantati HCV (che va dal 1% al 9%), può sviluppare un'epatite fibrosante colestatica che tende a evolvere rapidamente verso l'insufficienza epatica (danno citopatico diretto del virus HCV)
- Pertanto la sopravvivenza del graft e del pz HCV è significativamente ridotta se confrontata con altre indicazioni

Farmaci antivirali per l'eradicazione del virus HCV

Fino a circa 3 anni fa, gli unici farmaci antivirali utilizzati per il trattamento della recidiva di HCV post OLT erano l'interferone peghilato in associazione alla ribavirina



INTERFERONE PEGHILATO e RIBAVIRINA



- Le probabilità di guarigione con il trattamento a base di interferone e ribavirina cambiavano a seconda del genotipo
- Estremamente complesso era l'impiego di IFN e riba nei pazienti trapiantati: elevati valori viremici, la condizione di immunosoppressione che peggiorava gli effetti collaterali di IFN e riba, maggiore esposizione al rigetto
- In Italia la percentuale di guarigione dell'epatite C dopo il trapianto oscillava tra il 18 e il 33%.

IFN peghilato + Ribavirina + Boceprevir o telaprevir

Nel 2011 sono stati commercializzati i primi antivirali ad azione diretta (DAA) appartenenti alla classe degli inibitori delle proteasi: boceprevir e telaprevir

Sono da utilizzare in associazione con IFN e ribavirina nei pz con epatite C genotipo 1 (con l'esclusione di pz con cirrosi scompensata)

Limitato utilizzo a causa degli effetti collaterali importanti che si aggiungono a quelli dell'interferone e della ribavirina

Antivirali ad azione diretta (DAA)

Da gennaio 2014 sono stati commercializzati in Europa una lunga serie di nuovi DAA:



SOFOSBUVIR → *inibitore nucleosidico della RNA polimerasi NS 5B, cioè si tratta di un farmaco in grado di bloccare l'azione dell'enzima che il virus dell'epatite C usa per replicare il suo RNA*

Nel giugno 2014, in seguito alla negoziazione tra AIFA e Gilead, quest'ultima ha reso disponibile il farmaco per uso compassionevole per 1200 pazienti

In Italia Sofosbuvir (Sovaldi®), il primo DAA commercializzato (GU n. 283 del 5 dicembre 2014), disponibile per l'acquisto dal 7/01/2015

Antivirali ad azione diretta (DAA)

SIMEPREVIR → che appartiene alla stessa classe di boceprevir e telaprevir

DACLATASVIR → inibitore della proteina NS 5A

SOF + LEDIPASVIR → (inibitore della proteina NS 5A)

PARITAPREVIR/RITONAVIR/OMBITASVIR da associare quando necessario a **DASABUVIR** → Paritaprevir condivide il meccanismo d'azione con simeprevir ed è busterato con ritonavir; ombitasvir appartiene alla stessa classe di daclatasvir e ledipasvir. Dasabuvir è un inibitore non nucleosidico della RNA polimerasi NS 5B



Antivirali ad azione diretta (DAA)



→ In base ai risultati degli studi clinici attualmente disponibili i regimi terapeutici a base di questi farmaci sembrano consentire la guarigione (SVR) in un'alta percentuale di casi (dal 70% ad oltre il 90%), variabile a seconda del genotipo, del grado di fibrosi e della progressione della epatopatia

→ Inoltre, tali regimi sembrano essere al tempo stesso più tollerabili e sicuri rispetto a quelli contenenti gli inibitori delle proteasi della precedente generazione (boceprevir e telaprevir)

Antivirali ad azione diretta (DAA)

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.

Ciò consente di trattare efficacemente anche i genotipi più difficili ed i pazienti maggiormente compromessi compresi quelli che non hanno risposto a regimi a base di interferone o che non lo tollerano o non possono assumerlo per la presenza di controindicazioni



L'esperienza del Centro trapianti di Cagliari

In epoca di IFN e riba → guarigione in quasi il 40% circa dei pazienti sottoposti ad OLT per cirrosi da HCV (*in Italia la percentuale di guarigione dell'epatite C dopo il trapianto oscillava tra il 18 e il 33%*)

20 pz hanno beneficiato del programma Compassionevole:
SVR 70% (*6 pz relapser al termine del trattamento*)

34 pz trattati dopo il trapianto (*28 pz + 6 pz relapser al SOF*):
SVR 100%

10 pz trattati nel pre OLT: **SVR 100%**



Grazie



per

l'attenzione