

SICUREZZA ED INTERAZIONI DEI DAAs PER LA TERAPIA DELL'EPATITE C

A cura della Dott.ssa Mariarosanna De Fina

Background

L'infezione da virus dell'epatite C (CHC), rappresenta un grave problema di salute pubblica, sia in termini epidemiologici che clinici [1]. Essa è una delle principali cause di malattie epatiche croniche che determina complicanze come la cirrosi e l'epatocarcinoma (HCC).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che circa 170 milioni di persone siano infette da HCV, ovvero circa il 3% della popolazione mondiale [2].

Nei paesi industrializzati tale virus è responsabile del 70% dei casi di epatite cronica, del 40% di cirrosi epatica, del 60% di epatocarcinomi e del 30% dei trapianti di fegato.

In Italia la prevalenza dell'infezione correla fortemente con l'età e mostra un gradiente geografico dal Nord al Sud Italia, raggiungendo picchi particolarmente elevati in soggetti di età avanzata nel Meridione (oltre il 30% in soggetti di età superiore ai 60 anni) [3].

Studi epidemiologici hanno analizzato la prevalenza in Italia della patologia, ipotizzando un gradiente Nord - Sud; secondo una revisione sistematica condotta nel 2011, la prevalenza media della epatite C nell'Italia settentrionale è del 1,6%, in quella centrale del 6,1% e al Sud del 7,3%, con una media nazionale del 5,2% [3].

Esistono 6 genotipi di HCV, che si presentano con frequenze differenti a seconda delle zone geografiche. In Italia è prevalente il genotipo 1 (in particolare 1b), che si riscontra nel 50% delle persone infette. Anche i genotipi 2, 3, 4, generalmente più comuni in aree geografiche dove la prevalenza dell'infezione è elevata (Paesi Asiatici, Est Europa, Egitto, etc.), mostrano una frequenza in aumento in Italia a causa dei flussi migratori.

La storia naturale dell'epatite cronica da virus C si dimostra spesso evolutiva con alti tassi di morbilità e mortalità dovuti al notevole aumento dei casi di cirrosi epatica ed epatocarcinoma (HCC) [4].

Le principali alterazioni istologiche della CHC sono rappresentate da un'attività infiammatoria che può evolvere in una fibrosi epatica progressiva, indipendentemente dal genotipo e dalla carica virale. La fibrosi evolve in cirrosi nel 10-40% dei pazienti con epatite cronica da HCV. Tra i pazienti cirrotici l'incidenza annuale di HCC è pari al 1-4%, mentre l'incidenza cumulativa a 5 anni risulta pari al 17% nei Paesi Occidentali e del 33% in Giappone. Tra i pazienti che presentano HCC la prevalenza di positività ad HCV varia dal 64% al 75%. Il trattamento antivirale appare, ad oggi, l'unico modo per prevenire queste forme in quanto è in grado di determinare un rallentamento nella progressione della fibrosi nei soggetti trattati e, soprattutto, in quelli che raggiungono l'eradicazione virale.

Strategie terapeutiche

Negli ultimi 10 anni c'è stato un cambiamento radicale nelle possibilità di trattamento per i pazienti con infezione da HCV [5-6].

A partire da gennaio 2014, l'Agenzia Europea per i medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) hanno approvato nuovi DAAs (Directly Acting Antivirals), che agiscono su varie fasi del ciclo vitale di HCV:

- Sofosbuvir (Gilead), inibitore nucleosidico della RNA polimerasi NS 5B;
- Simeprevir (Janssen-Cilag), inibitore nucleosidico della RNA polimerasi NS3/4A;
- Daclatasvir (BMS) inibitore della proteina NS5A;
- Sofosbuvir + Ledipasvir (Gilead), associazione preconstituita. Ledipasvir è un inibitore della proteina NS 5A;
- Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir (Viekirax) da associare quando necessario con Dasabuvir (Exviera) (AbbVie). Paritaprevir condivide il meccanismo d'azione con Ritonavir, mentre Ombitasvir appartiene alla stessa classe di Daclatasvir e Ledipasvir. Dasabuvir, invece, è inibitore non nucleosidico della RNA polimerasi NS5B.
- Grazoprevir/Elbasvir agisce sulle proteine NS3/4A e NS5A con o senza l'associazione con ribavirina nel trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C genotipo 1 e 4 nei pazienti adulti.

Oggi in Italia i DAAs sono commercializzati come farmaci singoli: Sofosbuvir (Sovaldi®), Simeprevir (Olysio®), Daclatasvir (Daklinza®), Dasabuvir (Exviera®); o come associazioni: Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®); Paritaprevir + Ombitasvir + Ritonavir (Viekirax®) Grazoprevir + Elbasvir (Zepatier®).

In base ai risultati degli studi clinici attualmente disponibili i regimi terapeutici a base di questi farmaci sembrano consentire la guarigione, definita come Risposta Virologica Sostenuta (SVR) a 12 settimane dalla conclusione della terapia, in un'alta percentuale dei casi (dal 70% al 90%), variabile a seconda del genotipo, del grado di fibrosi e della progressione dell'epatopatia [7].

I DAAs consentono di trattare efficacemente anche i genotipi più difficili ed i pazienti maggiormente compromessi, compresi quelli non-responder, intolleranti ad Interferone o che non possono assumerlo per la presenza di controindicazioni [7]. Durante il trattamento con i DAAs esiste la possibilità di selezionare varianti virali resistenti, che possono rendersi responsabili di un fallimento terapeutico. Al fine di definire una strategia terapeutica, occorre valutare l'anamnesi farmacologica del singolo paziente in rapporto alla sua condizione clinica, e nel caso di fallimento terapeutico, risulta utile l'isolamento delle varianti resistenti e la caratterizzazione delle mutazioni.

L'utilizzo dei nuovi DAAs è subordinato alla corretta definizione del genotipo e del sottotipo virale. A questo proposito si consiglia l'utilizzo di test di nuova generazione, che abbiano come target due regioni genomiche

di HCV simultaneamente e in caso di risultato ambiguo, di ricorrere al sequenziamento NS5B o al test di resistenza genotipica [8].

Prescrivibilità

I DAAs di II generazione commercializzati in Italia, sono collocati in classe di rimborsabilità A, PHT; a tutti è stato riconosciuto il requisito dell'innovatività terapeutica, e, ad eccezione del Simeprevir (Olysio®), incidono sul fondo degli innovativi istituito dalla Legge n.190/2014. L'AIFA, con determinazione n.1638 del 30/12/2014 (G.U. n.44 del 23/02/2015), ha attribuito il requisito della innovatività terapeutica potenziale alla specialità medicinale Olysio (Simeprevir). Attraverso l'emanazione di differenti Determine (n.495/2015, n.544/2015, n.633/2015) l'AIFA ha definito il regime di rimborsabilità e il prezzo dei nuovi DAAs. Attraverso la Determina n. 500/2017 (G.U. n. 75 del 30/03/2017) sono stati identificati Criteri di eleggibilità al trattamento. Per approfondimenti si consulti [AIFA Epatite C](#) [9]. La prescrizione a carico del SSN è limitata ai Centri specifici individuati dalle Regioni, e avviene tramite la compilazione di un piano terapeutico web-based che definisce i criteri di eleggibilità.

Effetti avversi riportati nelle schede tecniche dei singoli farmaci

Gli effetti avversi noti sono riportati in tabella 1. Casi di riattivazione dell'infezione da Virus dell'Epatite B (HBV), occasionalmente fulminanti, sono stati riportati durante il trattamento con DAA in pazienti HCV/HBV coinfecti [10-11].

TABELLA 1. EFFETTI AVVERSI NOTI DEI DAAs		
	Molto Comune	Comune
Sofosbuvir (Sovaldi®)	riduzione dell'emoglobina, insonnia, cefalea, nausea, aumento della bilirubinemia, affaticamento, irritabilità [12] bradicardia severa e blocco cardiaco (se co-somministrato con altro daa e amiodarone) [13]	rinfaringite, anemia, depressione, disturbo dell'attenzione, dispnea da sforzo, tosse, disturbi addominali, stipsi, dispepsia, alopecia, cute secca, prurito, artralgia, dorsalgia, spasmi muscolari, mialgia, piressia, astenia [12].
Simeprevir (Olysio®)	dispnea, nausea, rash, prurito [14]	stipsi, bilirubinemia aumentata, reazioni di fotosensibilizzazione [14-15].
Daclatasvir (Daklinza®)	anemia, cefalea, nausea, affaticamento [16]. bradicardia severa e blocco cardiaco (se co-somministrato con altro daa e amiodarone) [13].	appetito ridotto, insonnia, irritabilità, capogiro, emicrania, vampata di calore, dispnea da sforzo, tosse, congestione nasale, diarrea, vomito, dolore addominale, malattia da reflusso gastro-esofageo, costipazione, secchezza delle fauci, flatulenza, eruzione cutanea, alopecia, prurito, cute secca, artralgia, mialgia [15].
Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®)	cefalea, affaticamento [17]. bradicardia severa e blocco cardiaco (se co-somministrato con altro daa e amiodarone) [13].	eruzione cutanea [17].
Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir (Viekirax®) + Dasabuvir (Exviera®)	nausea, prurito, astenia, affaticamento [18].	anemia [18]. scompenso epatico e insufficienza epatica [19]
Grazoprevir/Elbasvir (Zepatier®)	cefalea, affaticamento [20].	diminuzione dell'appetito, insonnia, ansia, depressione, capogiro, nausea, diarrea, stipsi, dolore nella zona superiore dell'addome, dolore addominale, bocca secca, vomito, prurito, alopecia, astenia, irritabilità [20].

Interazioni Farmacologiche

Esistono numerose potenziali interazioni che devono essere considerate prima di iniziare il trattamento con DAAs per la cura della CHC [21]. Note sono le interazioni tra DAAs di seconda generazione con gli enzimi citocromo P450 (CYP450) dipendenti; trasportatori di farmaci, ed altri farmaci di uso comune, così come con fitoterapici. Le interazioni note con Citocromo P450, Glicoproteina P, BRCP, OATP ed OCTP sono riportate in tabella 2. Per maggiori approfondimenti si consiglia la consultazione della pagina [hep drug interactions](#) [22].

TABELLA 2. INTERAZIONI NOTE CON DAAs

	CITOCROMO P450		GLICOPROTEINA P		BRCP		OATP	
	CYP3A						1B1, 1B3, 2B1	OCT1
	INDUTTORI	INIBITORI	INDUTTORI	INIBITORI	INDUTTORI	INIBITORI	INDUTTORI	INIBITORI
PRINCIPIO ATTIVO								
SOFOSBUVIR	Δ	Δ	RIDUZIONE	AUMENTO	Δ	AUMENTO	Δ	Δ
SIMEPREVIR	#	#	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ
DACLATASVIR	Δ	#	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ
LEDIPASVIR	Δ	Δ	RIDUZIONE		AUMENTO	Δ	Δ	Δ
3D	#	#	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ
GRAZOPREVIR	RIDUZIONE	AUMENTO	RIDUZIONE	#	Δ	Δ	Δ	AUMENTO
# Co-Somministrazione non raccomandata; Δ Dati non disponibili; 3D (Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir); BRCP (breast cancer resistance protein); OATP (Organic Anion-transporting polypeptide); OCT (Organic Cation Transporter)								

Bibliografia

- [1]. Iannazzo S., Colombatto P., Ricco G., Oliveri F., Bonino F., Brunetto M.R., A cost-effectiveness model to personalize antiviral therapy with genotype 1 chronic hepatitis C, *Digestive and Liver Disease*, 2015; 249-254.
- [2]. Martins T., Narciso-Schiavon J.L., De Lucca Schiavon L.; Epidemiology of hepatitis C virus infection. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 2011; 57: 105-110.
- [3]. Marascio et al., Update an epidemiology of HCV in Italy: focus on Calabria Region. *BCM Infections Disease*, 2014; 14 :S2.
- [4]. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 134:416–23.
- [5]. Ming-Lung Y., Ming-Lun Y, et al., Huge gap between clinical efficacy and community effectiveness in the treatment of chronic hepatitis C, *Medicine*, 2015, 94:1-13.
- [6]. Younossi Z., Henry L.; The impact of the new antiviral regimens on patient reported outcomes and health economics of patients with chronic hepatitis C, *Digestive and Liver Disease*, 2014: S186-S196.
- [7]. WHO, Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. 2016.
- [8]. AISF, Documento di indirizzo dell'Associazione Italiana per lo studio del Fegato per l'uso razionale di antivirali diretti di seconda generazione nelle categorie di pazienti affetti da epatite C cronica ammesse alla rimborsabilità in Italia. Maggio 2016.
- [9]. Agenzia Italiana del Farmaco
- [10]. [HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treatment Hepatitis C](#)
- [11]. [Nota Importante sulla Sicurezza dei DAA](#)
- [12]. [Riassunto Caratteristiche Sofosbuvir®](#)
- [13]. [Nota Informativa Importante AIFA](#)
- [14]. [Riassunto Caratteristiche Simeprevir®](#)
- [15]. Focaccia R., Ferreira de Mello R., Montes P.S., Conti F.M.; Management of Hepatitis C Infection with Direct Action Antiviral Drugs (DAA), *Arch Hepat Res*, 2016, 1: 009-017.
- [16]. [Riassunto Caratteristiche Daklinza®](#)
- [17]. [Riassunto Caratteristiche Harvoni®](#)
- [18]. [Riassunto Caratteristiche Viekirax®](#)
- [19]. [Nota Informativa Importante sul trattamento con Viekirax®](#)
- [20]. [Riassunto Caratteristiche Zepatier®](#)
- [21]. Hill L., Hepatitis C Virus Direct-Acting Antiviral Drug Interactions and Use in Renal and Hepatic Impairment. *Top Antivir Med*, 2015, 23: 92-6.
- [22]. [Hep Drug Interactions.](#)