

IL CONGRESSO

## Epatite C: l'assalto dei nuovi farmaci

Molto più efficaci delle precedenti terapia, ma dai costi ancora proibitivi

*Mario Pappagallo*

LONDRA - Nel mondo, ogni anno, l'epatite C uccide mezzo milione di persone. Più o meno, perché l'Organizzazione mondiale della Sanità (Oms), nonostante si prodighi, perde molti dati in buona parte del pianeta. Si stima, infatti, che siano 145-170 milioni gli infettati dal virus (Hcv) dell'epatite C a livello globale. È quanto divulga l'Oms. Ma se questi sono i numeri, i morti dovrebbero essere quasi il triplo. Almeno un milione e 200 mila, perché la mortalità, causata o concausata, da Hcv - laddove esistono servizi sanitari attivi e che assicurano cure anche costose - è attorno al 7-8%. Si immagini quindi l'aleatorietà del numero dei casi, e ancor più dei morti, nel cuore dell'Africa o nel Sud Est Asiatico. Il dato italiano serve come cartina di tornasole: oltre un milione e mezzo i malati, mille nuovi casi all'anno e 13 mila morti nell'arco dello stesso periodo.

**RACCOMANDAZIONI** A Londra, dove si è svolto l'ultimo congresso internazionale sul fegato, l'associazione scientifica degli specialisti europei in materia (Easl) ha presentato nove raccomandazioni principali (linee guida) per il trattamento dell'infezione da Hcv. Tra cui: aumentare il numero delle persone da controllare (screening), mitigare il danno al fegato per le persone colpite, utilizzare i trattamenti appropriati per l'infezione cronica. Che significa rallentare quei danni (fibrosi) che "uccidono" via via il fegato. Fino alla morte o al trapianto (per pochi dati i limitati donatori e i rigidi paletti per l'ok). La vera novità, non più sperimentale, è che oggi la scienza ha in mano i trattamenti vincenti: nuovi farmaci orali con meno effetti collaterali delle cure attualmente utilizzate e che sembrano poter eradicare il virus. Cioè in grado di cancellare la causa dell'infezione, anche in chi ha già il fegato gravemente danneggiato dalla malattia cronica. Il problema è che al momento la maggior parte dei pazienti non ha accesso a questi medicinali, in parte perché non ancora approvati dalle autorità regolatorie del farmaco (in Europa e quindi in Italia) e in parte perché ai costi con cui sono entrati nel "mercato" americano farebbero

“saltare il banco” dei servizi sanitari. Rischiano anche i malati statunitensi visti i distinguo delle assicurazioni. Ecco allora che, per non arrivare nuovamente a una medicina per ricchi e una per poveri, è obbligatorio trattare paletti tra aziende, economisti, pazienti, autorità regolatorie e scienza. Le linee guida sono il primo passo, cioè il punto di vista degli specialisti nella cura del fegato che, per coscienza e per giuramento ippocratico, non possono fare altro: finalmente ci sono armi vincenti ed è obbligatorio adottarle nei pazienti in cui funzionano (92-95% dei casi).

**IL VIRUS E I SUOI GENOTIPI** A 25 anni dalla comparsa del virus dell'epatite sulle riviste scientifiche internazionali (1989), si apre la via dei super farmaci in grado di curare l'infezione in quasi il 100 per cento dei casi e che promettono di eradicare del tutto il virus. Soprattutto, sono farmaci attivi anche senza l'ausilio dell'ormai “vecchio” interferone: poco amato dai pazienti per i gravi effetti collaterali (a volte vere “malattie” indotte) e per la relativa efficacia. Accettato fino a quando era l'unico rimedio, inaccettabile di fronte a soluzioni finalmente vincenti. Gli scienziati si erano accorti dell'esistenza dell'Hcv già negli anni '70, ma fino ad allora il virus veniva chiamato genericamente “non A non B”. Oggi la sua carta di identità è chiara: la famiglia di Hcv si chiama dei Flaviviridi, la sua “foto” è un singolo filamento di Rna (con un diametro compreso tra i 30 e i 60 nanometri, ossia milionesimi di millimetro), le sue impronte digitali sono al momento 6 genotipi diversi (ciascuno dei quali comprende a sua volta un certo numero di sottotipi, per un totale di 50).

I genotipi di Hcv sono distribuiti in modo diverso a seconda delle aree geografiche. In Italia il genotipo prevalente è quello di tipo 1, che infetta circa il 60% dei soggetti. Nel caso specifico, poi, il genotipo 1 presenta 2 sottotipi: l'1a (maggiormente presente negli Stati Uniti con il 72%) e l'1b (maggiormente presente in Europa con il 70% dei casi). La differenza nel patrimonio genetico porta a una differenza anche nella risposta alla terapia. Rispetto al genotipo 1, per esempio, il 2 e il 3 sono più facilmente trattabili con i farmaci attualmente disponibili.

**SPERIMENTAZIONI** Carta d'identità completata, ad ogni genotipo la sua cura. È il messaggio che arriva da Londra per una vittoria completa sull'epatite C. Lunga la serie di studi di fase III, l'anticamera della richiesta di ingresso in commercio. Fra questi quattro distinti studi (Sapphire I e II, Turquoise II, Pearl III) che hanno coinvolto circa 2 mila pazienti. Ricerche in cui sono stati valutati i risultati di un nuovo schema di cura chiamato “3D” basato sulla combinazione di tre farmaci, senza interferone. Interessante quello, con pillole e niente interferone, condotto esclusivamente su pazienti con cirrosi (epatite C, genotipo 1), sia nuovi alla terapia sia già trattati. «La ricerca ha valutato l'efficacia e la sicurezza del trattamento di 12 e di 24 settimane. Il tasso di cura (risposta virologica sostenuta) è arrivato fino al 95%», spiega Fred Poordad dell'University of Texas Health Science Center di San Antonio, ricercatore principale del Turquoise II. Il tasso di interruzione della cura

dovuto a eventi avversi è stato dell'1,9% e del 2,3% nel trattamento di 12 e in quello di 24 settimane. Presentato anche Pearl III, condotto su 419 pazienti con epatite C cronica, genotipo 1b, nuovi ai trattamenti e senza cirrosi. La risposta è arrivata fino a quasi il 100%. La registrazione della cura sarà avviata entro il secondo trimestre dell'anno ed è prevedibile che all'inizio del 2015 sia approvata. Si tratta della vera svolta: eradicare il virus prima che compaia la cirrosi e prima che si avvii la costosa macchina di controlli, ricoveri, assenza dal lavoro, terapie dagli effetti collaterali a volte drammatici. Altro studio di fase II, ma altamente promettente e sempre sotto il segno dell'interferon-free, è il Cosmos che ha dimostrato l'efficacia della molecola simeprevir, associata al sofosbuvir, in pazienti mai trattati o senza risposta alle precedenti cure. Virus «azzerato» in soli tre mesi. E dice Antonio Gasbarrini, epatologo del Gemelli di Roma: «I risultati sono del tutto simili anche nel gruppo di pazienti con malattia avanzata e cirrosi. Si tratta di risultati di efficacia definitivi, cioè di eliminazione del virus». L'approvazione del farmaco ha ottenuto dall'Agenzia europea (Ema) l'iter accelerato: il sì è previsto a fine 2014, in Italia (Aifa) per i primi del 2016. Sono tutti antivirali ad azione diretta (Daa). «Una rivoluzione - commenta Jean-Michel Pawlotsky, che ha coordinato le linee guida Easl - per tutti i pazienti, anche per quelli che non rispondevano alle terapie tradizionali».

**TERAPIE TRADIZIONALI** Che vale la pena ricordare. Dalla fine degli anni '90 la cura dell'epatite C si basa sulla combinazione di due farmaci antivirali (duplice terapia): l'interferone pegilato alfa o peginterferone-alfa (somministrato una volta la settimana per iniezione sottocutanea) e la ribavirina, sotto forma di compresse da assumere quotidianamente. La durata del trattamento può variare da 24 a 72 settimane, a seconda del genotipo e della carica virale del paziente. Purtroppo, oltre il 50% dei malati non ricava significativi benefici dal trattamento. In particolare in quelle persone infettate da Hcv genotipo 1 (dominante in Italia) e 4 (dominante in Egitto). E, particolare non irrilevante, gli effetti collaterali dell'interferone a volte sono talmente gravi da rappresentare malattia nella malattia con tutte le conseguenze immaginabili. Anche nei costi complessivi dell'epatite C cronica. Storia passata secondo gli esperti riuniti a Londra. Si cambia tutto e si va verso l'eliminazione del virus stesso grazie ai nuovi super farmaci. Costi permettendo però.

**COSTI** Perché se le cifre che circolano restano tali, i nuovi trattamenti rischiano di rimanere un privilegio per pochi. Anche se bastano solo tre mesi per cancellare il virus dall'organismo. Quindi cura a termine, ma a prezzi considerati esagerati dalle assicurazioni americane. «Prezzi che – riflette Antonio Gasbarrini – potrebbero mettere ko i sistemi sanitari mentre già i primi pazienti facoltosi li comprano spendendo 60mila euro al mese. Soltanto per l'unico farmaco già approvato sono stati spesi negli Usa 2,4 miliardi di dollari per appena 31mila pazienti. Visto che un trattamento di 12 settimane costa 80 mila dollari. Senza considerare che per una

terapia combinata, spesso più efficace, si spenderanno anche 130 mila dollari. Questo negli Usa». Ma sarà sostenibile in Italia? Roma, città che da sola conta circa 140 mila casi di epatite C, potrà permettersi una terapia da 130 mila dollari?. «No – risponde Gasbarrini -. Già molti malati che seguono, se facoltosi, comprano quel farmaco (anche se ancora non approvato in Europa e, quindi, in Italia) pagandolo di tasca propria 60 mila euro al mese, e in qualche caso non c'è neanche una risposta alla terapia. Per le terapie combinate, più efficaci, si spenderà ancora di più. Prezzi non sostenibili neanche per Paesi più ricchi dell'Italia». Attualmente l'Aifa sta trattando il prezzo del primo farmaco della nuova generazione, ma a breve ne arriveranno molti altri. E gli studi presentati a Londra parlano sempre di abbinamento dei nuovi medicinali. Secondo Gasbarrini l'unica soluzione è che le aziende accettino di praticare prezzi più bassi. «Spero che durante le contrattazioni le aziende capiscano che devono abbassare i prezzi - dice -, inoltre le istituzioni potrebbero decidere un "budget per patologia", una certa cifra per paziente: per esempio intorno ai 30 mila euro per restare in una logica di costo-efficacia. Altrimenti si rischia di spendere tutto il budget sanitario su una sola malattia». Anche perché l'Italia di epatitici C ne ha più di altri in Europa. E Alessio Aghemo, epatologo del Policlinico di Milano, uno dei curatori delle linee guida dell'Easl per la cura dell'epatite C, (inviata anche all'Aifa), rilancia la proposta di Gasbarrini: «Siamo il Paese europeo con la più alta prevalenza della malattia e possiamo far pesare l'alto numero di pazienti per spuntare prezzi più bassi e curare tutti. Studi dimostrano che guarire i malati, anche quelli con la forma lieve, è costo-efficace e porta a risparmi nel giro di dieci anni».

**DIFFUSIONE** In Italia si stima che il 3% della popolazione, circa un milione e mezzo di persone, sia infetto. E forse sono anche un milione e 700 mila. «E si ritiene che la metà di questi non sappia di esserlo», precisa Aghemo. I numeri sono «una pesante eredità della "pandemia" degli anni '60 e '70, quando le persone si infettavano soprattutto a seguito di trasfusioni di sangue infetto e uso di strumentazione medica non adeguatamente sterilizzata (un tempo, per esempio, si usava bollire gli aghi per disinfettarli). Oggi in gran parte il contagio è legato all'uso di droghe iniettabili e una piccola parte è ancora legata a piccole procedure chirurgiche, soprattutto interventi estetici. Piercing e tatuaggi sono a rischio se realizzati senza seguire le corrette norme igieniche». In Italia è partita la procedura di negoziazione per la prima delle nuove super molecole, il sofosbuvir (quella da 80 mila dollari negli Usa), che dovrebbe arrivare alla definizione del prezzo e della rimborsabilità entro giugno di quest'anno. «Arriveremo prima di Gran Bretagna e Spagna. Possiamo fare gli apripista per un cambiamento di rotta: prezzo più basso per curare tutti», sottolinea Aghemo. Infatti, riflette, «da un punto di vista medico andrebbero trattati tutti i pazienti. Da un punto di vista sanitario in questa fase si potrebbe scegliere di trattare i casi più gravi, finché c'è un solo farmaco. Se dovessimo ragionare in un'ottica di

sanità pubblica le nuove terapie andrebbero fatte a tutti, agendo sulla contrattazione per ridurre il prezzo. Se lo farà l'Italia, anche gli altri seguirebbero il nostro esempio».

19 aprile 2014 | 15:56  
© RIPRODUZIONE RISERVATA