

QUADERNO

SUPPLEMENTO A READ FILES - ANNO XVI, N. 3/2015
Editore: © Effetti srl



DACLATASVIR, L'INNOVAZIONE NEL TRATTAMENTO ANTI-HCV

Con il commento degli esperti: *Alessio Aghemo, Francesca Ceccherini-Silberstein, Antonio Craxi, Stella De Nicola, Giovanni Di Perri, Carlo Federico Perno, Salvatore Petta, Massimo Puoti*

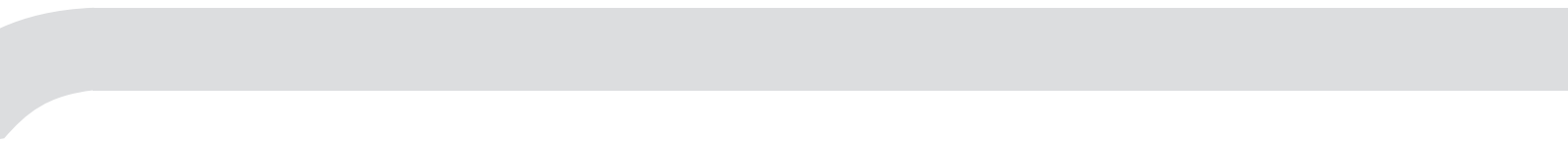
Caratteristiche di daclatasvir

Interazioni farmacologiche, approfondimenti virologici e di resistenza

Daclatasvir in combinazione con sofosbuvir

L'associazione di daclatasvir e altri DAA

Le raccomandazioni EASL per il trattamento dell'epatite C



INDICE

Il ciclo vitale di HCV	1
Daclatasvir: la molecola	3
Le interazioni farmacologiche Con il commento di Giovanni Di Perri	5
La farmaco-resistenza Con il commento di Francesca Ceccherini-Silberstein e Carlo Federico Perno	7
Lo studio registrativo Con il commento di Massimo Puoti	7
Il programma ALLY Con il commento di Salvatore Petta e Antonio Craxi	12
Le raccomandazioni EASL 2015 Con il commento di Stella De Nicola e Alessio Aghemo	12
Daclatasvir nei pazienti di genotipo 3	14

DACLATASVIR, L'INNOVAZIONE NEL TRATTAMENTO ANTI-HCV

L'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) rappresenta un rilevante problema sanitario a livello mondiale con più di 170 milioni di individui infetti e circa 4 milioni di nuovi casi d'infezione per anno. HCV è responsabile dello sviluppo di cirrosi e delle sue complicanze, quali scompenso epatico ed epatocarcinoma. Lo standard di cura dell'epatite C si è fondato per molti anni sulla combinazione di interferone peghilato e ribavirina, terapia caratterizzata da numerosi effetti collaterali, anche severi, e da una scarsa efficacia nei pazienti con genotipo 1 e 4 o con malattia avanzata. Ultimamente, l'armamentario terapeutico contro HCV si è arricchito con l'avvento degli antivirali ad azione diretta (DAA: *Direct-acting Antiviral Agents*) che, in combinazione tra loro, permettono di ottenere l'eradicazione del virus nella pressoché totalità dei pazienti trattati, anche in regimi senza interferone. Tra questi, daclatasvir è un nuovo e potente inibitore della proteina non strutturale NS5A di HCV, con attività pangenotipica che, grazie al particolare meccanismo d'azione, ha effetti additivi o sinergici quando usato in combinazione con altri farmaci, ottenendo elevati tassi di risposta virologica sostenuta.

In questo numero di **Quaderno in HCV** sono illustrate le caratteristiche farmacologiche di daclatasvir, le possibili interazioni farmacologiche, le resistenze e lo studio registrativo che ha portato all'autorizzazione e all'immissione in commercio in Europa, e di seguito anche in

Italia. Si rimanda inoltre al programma ALLY e in particolare al trattamento dei pazienti con genotipo 3 e alle linee guida EASL sul trattamento dei pazienti con epatite cronica C, aggiornate ad aprile 2015.

Il ciclo vitale di HCV

Il genoma di HCV è costituito da una molecola di RNA a singola catena la cui replicazione avviene nel citoplasma dell'epatocita. Dopo l'entrata di HCV nella cellula, il virus rilascia il suo genoma per dare avvio alla produzione di una poliproteina composta da circa 3.000 amminoacidi (Figura 1).

Il ciclo vitale di HCV

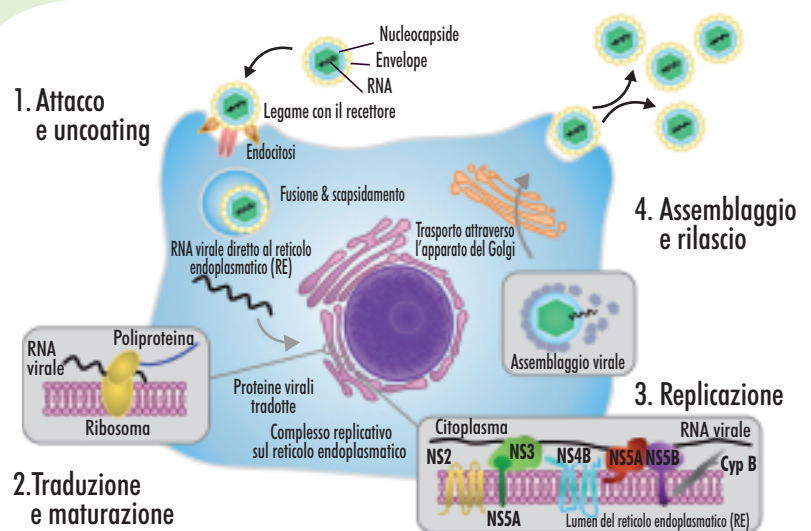


FIGURA 1.

Asselah and Marcellin. *Liver Int.* 2011;31(suppl 1):68; Scheel and Rice. *Nature Med.* 2013;19:837

Il ruolo di NS3, NS5A e NS5B nel ciclo vitale di HCV

	NS3	NS5A	NS5B
Ingresso			
Traduzione	✓		
Maturazione	✓	✓	
Complesso replicativo		✓	✓
Replicazione		✓	
Assemblaggio		✓	
Rilascio			

FIGURA 2.

LE PROTEINE NS3, NS5A E NS5B HANNO UN RUOLO SPECIFICO E CRUCIALE NEL CICLO VITALE DI HCV, CHE LE RENDE POTENZIALI TARGET D'AZIONE DEI NUOVI DAA

Durante la replicazione virale, la poliproteina viene scissa da enzimi virali e della cellula ospite in tre proteine che fungono da componenti strutturali della particella virale matura - una denominata core e due glicoproteine di superficie (E1 e E2) - ed in altre sette proteine non strutturali (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B). Ognuna di queste proteine ha uno specifico ruolo nel ciclo vitale del virus: nell'ingresso di HCV nella cellula ospite, nell'infezione, nella replicazione e nella maturazione delle particelle virali; per questo motivo alcune di queste proteine possono essere un potenziale target d'azione dei nuovi farmaci DAA (1-5) (Figura 2 e 3).

Tutte le proteine non strutturali di HCV interagiscono con le membrane cellulari dell'ospite direttamente come proteine leganti le membrane, oppure attraverso la proteina di ancoraggio alle membrane NS4A, creando forti interazioni, fondamentali per la replicazione del virus. Nello specifico, la fosfoproteina NS5A (composta da 447 aminoacidi) riesce a legarsi con diversi fattori cellulari e virali e con l'RNA del virus, facilitandone la replicazione e permettendo l'assemblaggio

Ciclo vitale di HCV e potenziali target farmacologici innovativi

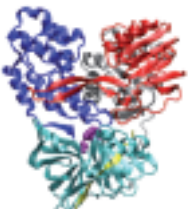

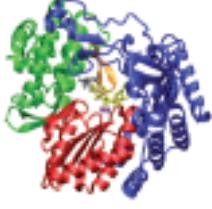
Target virali									
C	E1	E2	p7	NS2	NS3	NS4A	NS4B	NS5A	NS5B
									
NS3			NS5A			NS5B			
La proteasi serinica NS3/4A è essenziale per il processo post-traduzionale delle poliproteine di HCV			La fosfoproteina associata alla membrana multifunzionale è una componente essenziale del complesso replicativo di HCV RNA			NS5B è una RNA-polimerasi RNA-dipendente specifica per HCV			
Boceprevir, Telaprevir ABT-450/r, ACH-1625, TMC-435 (Simeprevir), BI-201335, Danoprevir/r, GS-9451 MK-5172			Daclatasvir, Ledipasvir ABT-267, PPI-668			Analoghi nucleos(t)idici Sofosbuvir, Mericitabina, IDX-184 Analoghi non-nucleosidici BI-207127, ABT-333 ABT-072, BMS-791325 Tegobuvir, Setrobuvir VX-222, Filibuvir			

FIGURA 3.

Pavlovsky JM, et al. *Gastroenterology* 2007;132:1979-98; Tellinghuisen TL, et al. *Nature* 2005;435:374-9; Gish R & Meanwell NA. *Clin Liver Dis.* 2011;15:627-39; Coelmont L, et al. *PLoS One* 2010;5:e13678

delle particelle virali e il rilascio delle stesse, difendendole al contempo dai processi di degradazione a livello cellulare (6,7) (Figura 4).

NS5A svolge la sua funzione interagendo con una chinasi dell'ospite, la fosfatidilinositolo-4-chinasi alfa (PI4KIIIalfa), con la quale, attraverso meccanismi di fosforilazione, regola il ciclo vitale del virus.

Una volta scoperto il ruolo di questa proteina non strutturale nell'ambito dei complessi meccanismi che regolano il ciclo vitale del virus, NS5A è diventata un bersaglio importante nella cura dell'infezione da HCV. Gli inibitori di NS5A bloccano l'attività regolatoria che l'enzima esercita sulla replicazione, sull'assemblaggio e sul rilascio dei virioni infettanti, determinando così una rapida e potente soppressione della replicazione virale già dai primi giorni di somministrazione.

Le molecole dirette contro NS5A sono considerate, infatti, i più potenti composti anti-HCV perché svolgono la loro funzione sia sui nuovi complessi di replicazione sia sulla maturazione delle particelle virali, e possono essere pertanto molto efficaci nel raggiungimento degli obiettivi di cura dal virus. Gli inibitori NS5A di prima generazione sono daclatasvir, ledipasvir e ombitasvir (8,9).

Daclatasvir è un inibitore della fosfoproteina NS5A di HCV e si lega entro i primi 100 aminoacidi del dominio I terminale della proteina (10). La rapidità con cui daclatasvir riduce l'HCV RNA sierico - circa 2 log₁₀ entro le prime 6 ore dalla somministrazione - suggerisce che esso sia in grado di bloccare la sintesi dell'RNA virale, l'assemblaggio del virione ed il suo successivo rilascio (11).

Daclatasvir: la molecola

Daclatasvir è stato identificato come il primo composto dimerico ad azione completamente innovativa con una dimostrata potente attività inibitoria pangenotipica *in vitro* (10) (Figura 5).

Legandosi alla proteina NS5A, ne inibisce selettivamente l'attività, indispensabile

La proteina NS5A di HCV

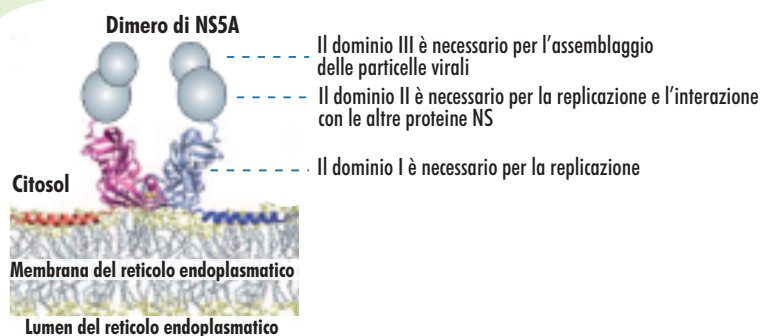


FIGURA 4.

DACLATASVIR BLOCCA L'ATTIVITÀ REGOLATORIA CHE NS5A ESERCITA SU REPLICAZIONE, ASSEMBLAGGIO E RILASCIO DEI VIRIONI INFETTANTI

nella replicazione virale. Nel replicone, le concentrazioni effettive del farmaco in grado di produrre il 50% dell'effetto massimale (EC₅₀) contro genotipi 1a, 1b, 2a, 3a, 4a e 5a sono state 50, 9, 71-103, 146, 12 e 33 pmol/L, rispettivamente (10,12,13). Peraltro, in aggiunta alla sua potente attività antivirale quando impiegato da solo, vi è un effetto additivo/sinergico quando usato in combinazione con gli inibitori della proteasi NS3/4A, con gli inibitori della RNA polimerasi NS5B e con interferone peghilato e ribavirina (14).

Daclatasvir ha come target una ben definita fun-

Struttura chimica di daclatasvir

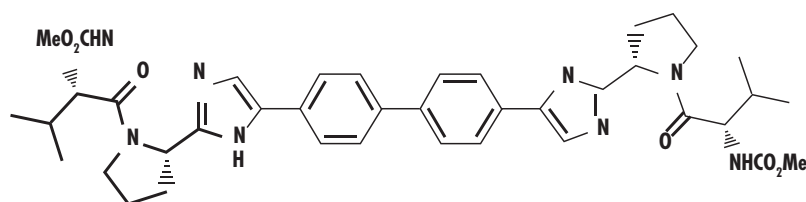


FIGURA 5.

Daclatasvir: profilo farmacocinetico

Farmacocinetica	Riassunto
Dosaggio giornaliero	<ul style="list-style-type: none"> • Emivita finale: ~12–15 ore • Dose singola PD: oltre 24 h (potenza) • ~99% di legame proteico nei soggetti HCV
Metabolismo* (principalmente mediato da CYP3A4)	<ul style="list-style-type: none"> • Inibitore tempo dipendente di CYP3A4 • Induttore debole di CYP3A4 • Substrato di P-gp • Inibitore moderato di P-gp e OATP1B1/B3 • Inibitore di BCRP da moderato a debole
Eliminazione (metabolismo epatico ed escrezione biliare diretta)	<ul style="list-style-type: none"> • ~88% della dose è escreta nelle feci • ~5% è escreta nelle urine

FIGURA 6.

* I prodotti medicinali forti induttori di CYP3A4 o P-gp possono portare a una minore esposizione e ad una perdita di efficacia di DCV

DOTATO DI RAPIDA E POTENTE ATTIVITÀ ANTIVIRALE, DACLATASVIR È METABOLIZZATO PRIMARIAMENTE DAL CYP3A4 ED È ESCRETO PRINCIPALMENTE NELLE FECI

zione della proteina NS5A che coinvolge il meccanismo di *down* regolazione della fosforilazione, inibendo quei processi che permettono al complesso proteico NS5A di replicare l'RNA virale attraverso una fosforilazione basale, modulando l'assemblaggio e la formazione di altre particelle

Daclatasvir: metabolismo ed eliminazione

- Il metabolismo non dipende da enzimi con polimorfismo genetico:
 - principalmente mediato da enzimi ossidativi, citocromo P450 (CYP3A4)¹
 - basso rapporto di estrazione previsto da PK (CL = 4.24 L/h)²

Dati in vitro	
Potenziale inibizione enzimatica	<ul style="list-style-type: none"> • Inibitore tempo-dipendente di CYP3A4¹ • Non inibitore di CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2B6 e 2C8³
Potenziale induzione enzimatica	<ul style="list-style-type: none"> • Induttore debole di CYP3A4¹ • Non induttore di CYP1A2, 2B6¹
Trasporto mediato da proteine	<ul style="list-style-type: none"> • Substrato P-gp¹ • Inibitore moderato di P-gp e OATP1B1/B3¹ • Inibitore di BCRP da moderato a debole¹ • Debole inibitore di MRP2¹

1. BMS data on file; 2. BMS data on file from CSR A1444044; 3. Amblard et al. *Bioorg Med Chem Lett.* 2013;23:2031; 4. BMS data on file from ADME CSR A1444006; 5. Jiang et al. *J Chromatogr A.* 2012;1245:117

FIGURA 7.

virali attraverso una iperfosforilazione (15).

Dopo somministrazione orale, daclatasvir è rapidamente assorbito raggiungendo il picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) in un tempo medio di 1-2 ore. L'emivita media del farmaco in pazienti con infezione da HCV cronica che ricevono dosi multiple di daclatasvir (60 mg una volta al giorno) è di 12-15 ore, mentre la C_{max} media è di 1726 ng/mL, la C_{min} media è di 255 ng/mL e l'AUC di 15.121 ng.h/mL (16). La C_{min} media risulta superiore ai valori di EC₉₀: per il genotipo 1a è pari a 0,283 ng/mL e per il genotipo 1b 0,036 ng/mL; la C_{min} media supera l'EC₉₀ già dopo la prima dose. Lo *steady state* viene raggiunto dopo 3-4 giorni di assunzione di una dose giornaliera del farmaco.

Un pasto leggero non riduce l'esposizione al farmaco, mentre l'assunzione di 60 mg di daclatasvir dopo un pasto ricco di grassi riduce la C_{max} e l'AUC del 28% e del 23%, rispettivamente; tuttavia non vi sono limitazioni circa l'assunzione del farmaco in rapporto ai pasti. Circa il 99% di daclatasvir nel plasma è legato alle proteine plasmatiche, la stima del volume di distribuzione allo *steady state* è di 47 L e la sua concentrazione nel fegato è 2 volte maggiore rispetto a quella plasmatica (16).

Daclatasvir è un inibitore della glicoproteina P (P-gp), del trasportatore polipeptidico di anioni organici (OATP) 1B1 e, *in vitro*, dei trasportatori renali OAT 1 e 3 e dei trasportatori di cationi organici (OCT) 2, ma è improbabile che abbia un effetto clinicamente significativo sui substrati di tali trasportatori (17).

Daclatasvir è metabolizzato primariamente dall'isoenzima 3A del citocromo P450 (CYP), soprattutto dal CYP3A4. Non è stata riscontrata la presenza in circolo di metaboliti in quantità superiore al 5% della concentrazione del farmaco progenitore. L'eliminazione del farmaco avviene attraverso l'escrezione biliare e la secre-

zione intestinale: l'88% della dose viene eliminata nelle feci (53% come invariata) mentre il 5% viene escreto nelle urine, soprattutto come farmaco immodificato (Figura 6 e 7).

Nei soggetti con valori di *clearance* della creatinina di 60, 30 e 15 mL/minuto, trattati con una singola dose orale di daclatasvir 60 mg, è stato stimato che l'AUC del farmaco non legato aumenti del 18%, 39% e 51%, rispettivamente, rispetto a quella nei soggetti con normale funzione renale. Nei soggetti con malattie renali allo stadio terminale che richiedono dialisi, l'AUC di daclatasvir totale (legato e non legato) aumenta del 27% e l'AUC di daclatasvir non legato aumenta del 20%, rispetto a soggetti con normale funzione renale. Tuttavia, la regolazione del dosaggio di daclatasvir non è considerata necessaria nei pazienti con compromissione renale (18).

La C_{max} e l'AUC di daclatasvir totale sono ridotte nei soggetti con insufficienza epatica lieve, moderata o grave, ma l'insufficienza epatica non ha avuto un effetto clinicamente significativo sulle concentrazioni di daclatasvir libero. Pertanto, l'aggiustamento del dosaggio non è necessario nei pazienti con compromissione della funzione epatica, anche se tale valutazione non è stata effettuata in pazienti con cirrosi scompensata (18). Il profilo di farmacocinetica di daclatasvir non subisce modifiche negli anziani mentre non è stata valutato nei bambini. Il sesso e la razza possono influenzare la *clearance* e la distribuzione di daclatasvir, anche se in misura clinicamente non significativa (18).

Le interazioni farmacologiche

Daclatasvir è un inibitore tempo dipendente del CYP3A4 avendo, al contempo, una blanda azione inducente.

Quando il farmaco viene somministrato in concomitanza con forti inibitori del CYP3A4, il dosaggio di daclatasvir dovrebbe essere ridotto (ad esempio, in caso di concomitante assunzione di atazanavir/ritonavir, boceprevir, claritromi-

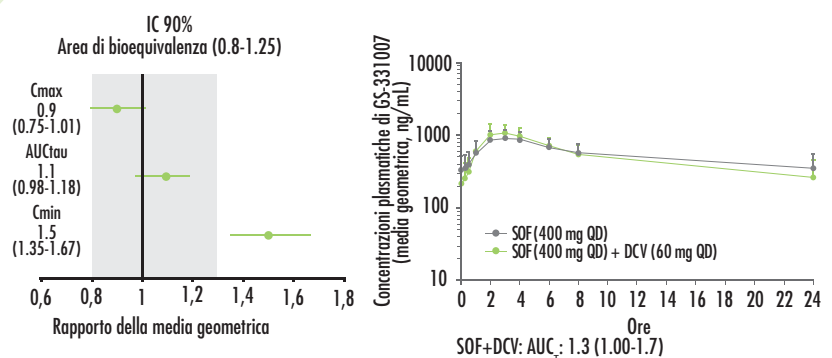
cina, regimi contenenti cobicistat, ketoconazolo, telaprevir e telitromicina), o quantomeno deve essere usato con cautela (come per i calcio-antagonisti ed eritromicina) (18,19).

La somministrazione concomitante di potenti induttori di CYP3A4 o di P-gp, come fenitoina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, rifampicina, rifabutina, rifapentina, desametasone e l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) è controindicata poiché l'AUC di daclatasvir può essere ridotta in misura sufficiente a causarne la perdita di efficacia (18). Il dosaggio di daclatasvir dovrebbe invece essere aumentato quando somministrato in concomitanza con moderati induttori del CYP3A4 o della P-gp, come efavirenz (18,19).

Daclatasvir inibisce P-gp, OATP 1B1, OCT1; è quindi necessaria cautela quando daclatasvir è utilizzato insieme a dei farmaci substrato di OATP 1B1 e OCT1 oppure BCRP (es. dabigatran etexilato, digossina, statine, ecc.), in modo particolare se tali farmaci presentano uno stretto range terapeutico (18) (Figura 7).

Negli studi di farmacocinetica, la cosomministrazione di daclatasvir con sofosbuvir non ha com-

Daclatasvir: assenza di interazioni farmacologiche significative con sofosbuvir (SOF)



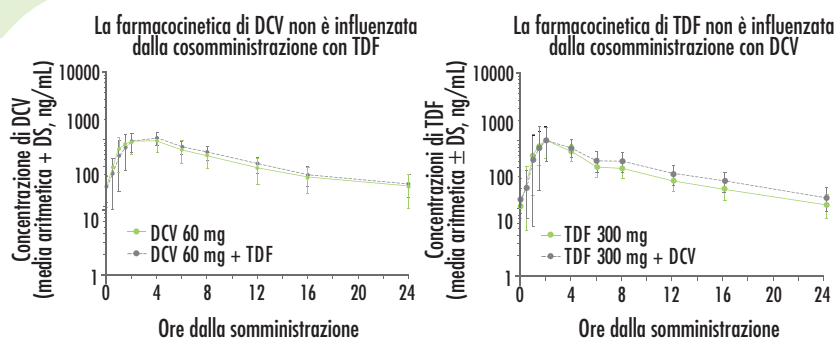
DCV non è influenzato dalla cosomministrazione con SOF
 DCV aumenta in maniera modesta l'esposizione di SOF

FIGURA 8.

Eley et al. 8th Intl Workshop on Clinical Pharmacology of Hepatitis Therapy, 2013. Oral presentation 014 PK

LA MANCANZA DI RELAZIONE TRA TOSSICITÀ O INTOLLERANZA ED ESPOSIZIONE FARMACOCINETICA ATTRIBUISCE AL FARMACO IL PREGIEVOLE ATTRIBUTO DELLA MANEGGEVOLEZZA

Daclatasvir: assenza di interazioni farmacologiche significative con tenofovir (TDF)



La cosomministrazione di DCV 60 mg e TDF 300 mg non ha un effetto clinicamente significativo sull'esposizione farmacocinetica di entrambi i farmaci

FIGURA 9.

Bifano et al. Antivir Ther. 2013

portato alcuna significativa interazione tra i farmaci (18), come dimostrato dalle curve di concentrazione plasmatica e dai dati sull'esposizione di Figura 8 (10, 20, 21).

La somministrazione concomitante di 60 mg al giorno di daclatasvir con 20 mg di omeprazolo non ha influenzato l'esposizione complessiva a daclatasvir (22).

Gli studi di farmacocinetica in volontari sani hanno dimostrato che l'uso di daclatasvir 60 mg una volta al giorno, in associazione con farmaci antiretrovirali per l'HIV, non determina interazioni significative (23,24) (Figura 9).

Tuttavia, in caso di cosomministrazione con atazanavir/ritonavir, si raccomanda di ridurre a 30 mg/die la dose di daclatasvir, e di portarla a 90 mg/die in caso di somministrazione con efavirenz, mentre non sono richieste modifiche nel dosaggio di daclatasvir quando somministrato con tenofovir (24).

L'USO DI DACLATASVIR IN ASSOCIAZIONE A FARMACI COMUNEMENTE IMPIEGATI PER TRATTARE L'HIV NON DETERMINA INTERAZIONI FARMACOLOGICHE SIGNIFICATIVE

Le interazioni farmacologiche

Giovanni Di Perri

Clinica di Malattie Infettive, Università degli Studi di Torino, Ospedale Amedeo di Savoia, ASL TO2, Torino

L'uso in associazione plurifarmacologica e la frequente necessità di conciliarsi con altre terapie ha determinato anche per i nuovi DAA anti-HCV una ovvia attenzione per quanto concerne le interazioni farmacologiche. Nell'iter di sviluppo dei nuovi antivirali anti-HCV lo studio delle interazioni farmacologiche ha avuto uno spazio particolarmente ridotto, soprattutto caratterizzato da analisi su volontari sani e solo in qualche caso è stato validato da esperienze cliniche. Da ciò ne consegue che al momento ci si affida in misura prevalente a criteri probabilistici, ovvero a previsioni di interattività basate su similarità strutturali con molecole dal profilo metabolico già caratterizzato.

In questo panorama riconosciamo ai due poli opposti rispettivamente sofosbuvir, caratterizzato da una sostanziale inerzia interattiva (in analogia agli N/NtRTI antiretrovirali), e paritaprevir in coformulazione con ritonavir (RTV) ed ombitasvir, la cui interattività è essenzialmente dettata dalla presenza di RTV nella posizione di booster. In posizione intermedia troviamo due substrati dell'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, ovvero daclatasvir (DCV) e simeprevir (SMV). Nonostante la principale analogia metabolica, il rispettivo profilo di ammissibilità all'uso clinico in specifiche circostanze è alquanto diverso; ad esempio in caso di cosomministrazione con antiretrovirali (NNRTI e PI/r) entrambi subiscono gli opposti effetti relativi all'induzione ed all'inibizione dell'isoenzima in questione, ma nel caso di DCV gli effetti sono compensabili in maniera e misura simmetriche con correzioni di dosaggio, laddove nel caso di SMV gli stessi correttivi non sono contemplati. Ciò che principalmente caratterizza DCV è quindi la mancanza di relazione fra tossicità od intolleranza ed esposizione farmacocinetica, il che attribuisce al farmaco il pregevole attributo della maneggevolezza, proprietà al momento particolarmente preziosa in un contesto ancora caratterizzato da significativa carenza di dati.

Non sono state segnalate interazioni clinicamente significative quando daclatasvir è stato somministrato con ciclosporina o tacrolimus (25).

Daclatasvir 60 mg non ha mostrato interazioni quando usato in combinazione con contraccettivi orali quali etinilestradiolo, norelgestromina e norgestrel in donne sane (26) (Figura 10).

La farmaco-resistenza

Le sostituzioni aminoacidiche che conferiscono resistenza a daclatasvir nel replicone sono state localizzate nella regione N-terminale di NS5A (10,27,28).

Le sostituzioni che conferiscono farmaco-resistenza primaria nel genotipo 1b si trovano a livello del residuo aminoacidico 31 (L31F/V) e 93 (Y93H/N). La combinazione delle sostituzioni L31V e Y93H conferisce una resistenza a daclatasvir 8336 volte superiore rispetto alle 23 e 19 volte delle singole varianti (27). Le sostituzioni che conferiscono farmaco-resistenza primaria nel genotipo 1a sono la M28T, Q30E/H/R, L31M/V e Y93C/H/N (27). Nel replicone genotipo 1a, la variante Y93N e la Q30E conferiscono una resistenza a daclatasvir di 47.017 e 24.933 volte, rispettivamente.

In presenza di varianti principali di resistenza a livello del replicone, è stato dimostrato che il genotipo 1b presenta la più alta barriera di resistenza verso gli inibitori di NS5A come daclatasvir. Tale profilo di resistenza decresce secondo quest'ordine: 1b > 4a ≥ 5a > 6a ~ 1a > 2a, sino al genotipo 2a che ha la barriera più bassa (29). I repliconi di HCV con sostituzioni aminoacidiche che conferiscono resistenza a daclatasvir rimangono completamente sensibili all'interferone e agli altri DAA con diverso meccanismo d'azione, come NS3/4a o gli inibitori di NS5B (18).

DACLATASVIR È CARATTERIZZATO DA ATTIVITÀ PANGENOTIPICA E DA RESISTENZA FENOTIPICA VARIABILE TRA I DIVERSI GENOTIPI E SOTTOTIPI 1A E 1B

Interazioni farmacologiche con daclatasvir

Farmaco concomitante	Effetto di DCV sulla farmacocinetica di altri farmaci	Effetto sulla farmacocinetica di DCV	Considerazioni cliniche
HAART TDF	← Nessuno →	← Nessuno →	<ul style="list-style-type: none"> Nessuna interazione clinicamente rilevante Ridurre a 30 mg QD con ATV/r (300/100 mg QD) Aumentare a 90 mg QD con EFV (600 mg QD)
ATV/r	← Nessuno →	↑	
EFV	← Nessuno →	↓	
Omeprazolo	← Nessuno →	← Nessuno →	Nessuno
Contraccettivi orali	← Nessuno →	← Nessuno →	Nessuno
Immunosoppressori	← Nessuno →	← Nessuno →	Nessuno
Altri DAA SOF	← Nessuno →	← Nessuno →	Nessuno

FIGURA 10.

I breakthrough virologici sono più comuni nei pazienti di genotipo 1a trattati con daclatasvir, rispetto a quelli di genotipo 1b, e le sostituzioni che conferiscono maggiore resistenza a daclatasvir sono coerenti con quelle trovate *in vitro* (28).

Lo studio registrativo

Daclatasvir è stato approvato in Europa in combinazione con altri farmaci antivirali per il trattamento dei pazienti con infezione cronica C. Attualmente, il suo impiego è indicato in combinazione con sofosbuvir con o senza ribavirina e con interferone peghilato e ribavirina.

Studio AI444040

Lo studio AI444040 (30) - in aperto, randomizzato, di fase II - ha valutato l'efficacia e la sicurezza di 24 settimane di daclatasvir (DCV) 60 mg una volta al giorno in associazione con sofosbuvir (SOF), inibitore della polimerasi NS5B, 400 mg una volta al giorno con o senza ribavirina (RBV) somministrata per via orale due volte al giorno. Lo studio è stato poi ampliato per valutare l'efficacia dello stesso regime di trattamento per 12 o 24 settimane in pazienti con genotipo 1. In generale, RBV è stata usata nei pazienti con in-

Approfondimenti virologici e di resistenza

Francesca Ceccherini-Silberstein e Carlo Federico Perno

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Chirurgia, Università di Roma "Tor Vergata"

Daclatasvir è un inibitore della fosfoproteina NS5A di HCV, che assieme a ledipasvir e ombitasvir appartiene alla classe di inibitori NS5A di prima generazione. A differenza degli altri due farmaci, daclatasvir, legandosi in una regione molto conservata del dominio I terminale della proteina, mostra un'attività tendenzialmente pangenotipica, con potente attività inibitoria verso la gran parte dei genotipi maggiori di HCV (Figura 11).

Dopo l'entrata di HCV nella cellula, il virus rilascia il suo genoma, costituito da una molecola di RNA a singola catena a polarità positiva, per dare avvio alla produzione di una poliproteina composta da circa 3000 amminoacidi, che poi viene scissa da enzimi virali e cellulari in 3 proteine strutturali (una denominata core e due glicoproteine di superficie E1 e E2), ed in altre sette proteine non strutturali (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B). Ognuna di queste proteine non strutturali ha un ruolo particolare durante il ciclo di replicazione, che avviene interamente nel citoplasma dell'epatocita. Ad oggi la proteasi NS3, la fosfoproteina NS5A e la polimerasi NS5B rappresentano importanti target dell'azione dei farmaci antivirali diretti (DAA). Nello specifico, gli inibitori di NS5A hanno diverse attività antivirali, agendo sulla fosfoproteina che regola sia la replicazione dell'RNA virale che l'assemblaggio e il rilascio dei virioni infettanti; ciò determina una rapida e potente soppressione della replicazione virale, già nei primissimi giorni di somministrazione. Le molecole dirette contro NS5A sono considerate, infatti, i più potenti composti anti-HCV perché svolgono la loro funzione sia sui nuovi complessi di replicazione che sulla maturazione delle particelle virali, e possono essere pertanto molto efficaci nel raggiungimento degli obiettivi di cura del virus. Non a caso, gli inibitori di NS5A sono sempre presenti nei principali schemi terapeutici anti-HCV, e altre molecole della stessa classe sono in avanzata via di sviluppo.

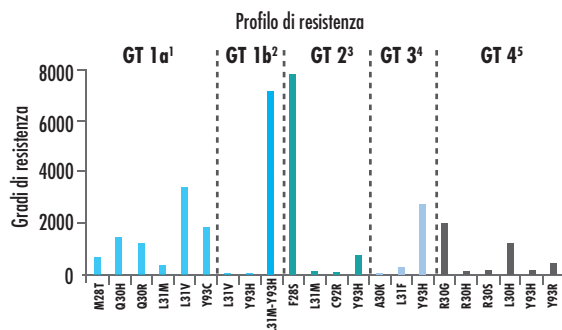
Anche gli inibitori di NS5A sono soggetti a sviluppo di resistenza, tramite la selezione di ceppi di HCV mutati in NS5A. Ad oggi, diverse sostituzioni aminoacidiche (28T, 30E/H/R, 31M/V, 58D e 93C/H/N) sono state associate a resistenza a daclatasvir. In particolare, studi in vitro hanno mostrato una resistenza fenotipica alquanto variabile tra i diversi genotipi e sottotipi 1a e 1b, come sottolineato nella Figura 11. La stessa mutazione può infatti determinare resistenze modeste in alcuni genotipi, e molto marcate in altri. Essendo daclatasvir, assieme a sofosbuvir (inibitore della polimerasi NS5B), un farmaco con caratteristiche tendenzialmente pangenotipiche, questo elemento di diversità (di attività e resistenza) tra genotipi e sottotipi va tenuto in alta considerazione nella scelta terapeutica, come anche nel monitoraggio durante la terapia. Per esempio, i breakthrough virologici sono più comuni nei pazienti di genotipo 1a trattati con daclatasvir rispetto a quelli di genotipo 1b, e le sostituzioni riscontrate nei pazienti in fallimento sono coerenti con quelle trovate in vitro con maggiore resistenza a daclatasvir. Nell'insieme, la letteratura su daclatasvir indica che tale farmaco rappresenta un elemento di notevole importanza negli schemi terapeutici prossimi, particolarmente in quei pazienti portatori di genotipi difficili (esempio il genotipo 3) oppure in situazioni di notevole complessità (come i pazienti con coinfezione da HIV).

Attività di daclatasvir in vitro e suo profilo di resistenza in accordo ai diversi genotipi di HCV

Attività inibitoria¹

GT	EC ₅₀
1a (H77)	50 ± 13 pM
1b (Con1)	9 ± 4 pM
2a (JFH)	71 ± 17 pM
3a	146 ± 34 pM
4a	12 ± 4 pM
5a	33 ± 10 pM

EC₅₀ = concentrazione efficace a inibire la replicazione virale del 50%



1. Gao M, et al. *Nature*. 2010;456:96; 2. Fridell RA, et al. *Hepatology*. 2011;54:1924; 3. Fridell RA, et al. *J Virol*. 2011; 85:7312; 4. Wang C, et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:611; 5. Wang C, et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:1588.

FIGURA 11.

fezione da genotipo 1 ad una dose giornaliera di 1000 o 1200 mg in base al peso corporeo e ad una dose fissa giornaliera di 800 mg nei pazienti con infezione da genotipo 2 o 3. Sono stati arruolati pazienti naïve con infezione da genotipo 1, 2, o 3 e pazienti con genotipo 1 che hanno fallito una precedente triplice terapia con interferone peghilato (Peg-IFN)+RBV e inibitore della proteasi NS3/4A (telaprevir o boceprevir).

In **Figura 12** sono riassunte le caratteristiche demografiche al basale dei pazienti arruolati nello studio. Complessivamente, 211 pazienti hanno partecipato alla sperimentazione: 44 pazienti con genotipo 2 o 3 e 167 con genotipo 1 di cui 126 naïve e 41 che avevano fallito una precedente terapia comprendente inibitori delle proteasi. Di questi ultimi: 19 (46%) presentavano polimorfismi NS3 associati a resistenza a telaprevir o boceprevir. Sebbene la cirrosi fosse un criterio di esclusione, nei trattati vi erano anche dei pazienti con fibrosi significativa.

Obiettivo primario dello studio per tutti i gruppi di trattamento era la risposta virologica sostenuta, definita come HCV RNA <25 UI/mL alla 12^a settimana post-trattamento (SVR12).

In **Figura 13** il disegno dello studio. I pazienti naïve al trattamento con genotipo 1 hanno assunto una terapia di 12 o 24 settimane a base di DCV e SOF con o senza RBV. Uno dei bracci di studio includeva un periodo di trattamento di 7 giorni con SOF in monoterapia, seguito da 23 settimane di terapia di associazione con DCV e SOF. I pazienti con genotipo 1 precedentemente trattati con inibitori delle proteasi e i pazienti naïve al trattamento con infezione da genotipo 2 o 3 hanno assunto 24 settimane di terapia a base di DCV e SOF, con o senza RBV. Uno dei bracci di trattamento nel gruppo con infezione da genotipo 2 o 3 includeva 7 giorni di trattamento con SOF in monoterapia.

In **Figura 14** sono riportati i tassi di risposta nei pazienti con genotipo 1.

Complessivamente, il 99% dei pazienti con genotipo 1 ha raggiunto SVR12 (98% genotipo 1a e 100% genotipo 1b). I tassi di risposta variavano dal 95% al 100% ed erano simili nei pazienti naïve e nei pazienti con precedente fallimento a terapia a base di boceprevir o telaprevir (**Figura 15**).

124 pazienti naïve con genotipo 1 rispetto ai 126 totali (98,4%) pazienti trattati per 12 o 24 settimane hanno raggiunto SVR12. Per loro non è stato osservato alcun beneficio incrementale con l'aggiunta di RBV e neppure con l'estensione della te-

Caratteristiche demografiche e cliniche al basale nei pazienti naïve

	Genotipi 2 e 3			Genotipo 1				
	B LI SOF+DCV (n=16)	D DCV+SOE (n=14)	F DCV+SOE+RBV (n=14)	A LI SOF+DCV (n=15)	C DCV+SOE (n=14)	E DCV+SOE+RBV (n=15)	G DCV+SOE (n=41)	H DCV+SOE+RBV (n=41)
Età, mediana anni	51	50	52	56	54	54	55	54
Maschi, n (%)	11 (69)	6 (43)	5 (36)	7 (47)	9 (64)	7 (47)	20 (49)	21 (51)
Razza ^a , n (%)								
Caucasica	16 (100)	10 (71)	12 (86)	11 (73)	11 (79)	12 (80)	33 (81)	33 (81)
Nera	0	2 (14)	0	4 (27)	3 (21)	2 (13)	5 (12)	7 (17)
HCV RNA, media log ₁₀ IU/mL (DS)	6.5 (0.7)	6.8 (0.5)	6.6 (0.6)	6.5 (0.5)	6.6 (0.3)	6.7 (0.6)	6.2 (0.5)	6.4 (0.6)
HCV genotipo ^b , n (%)								
1a	0	0	0	11 (73)	10 (71)	11 (73)	34 (83)	33 (80)
1b	0	0	0	4 (27)	4 (29)	4 (27)	7 (17)	8 (20)
2	9 (56)	8 (57)	9 (64)	0	0	0	0	0
3	7 (44)	6 (43)	5 (36)	0	0	0	0	0
IL28B (rs12979860) CC, n (%)	8 (50)	5 (36)	7 (50)	4 (27)	8 (57)	4 (27)	9 (22)	15 (37)
Punteggio METAVIR per la fibrosi ^c , n (%)								
F0 o F1: assente o minima	6 (38)	6 (43)	6 (43)	4 (27)	6 (43)	6 (40)	15 (37)	13 (32)
F2 o F3: moderata	7 (44)	7 (50)	6 (43)	8 (53)	7 (50)	6 (40)	19 (46)	22 (54)
F4: clinicamente significativa	3 (19)	1 (7)	2 (14)	3 (20)	1 (7)	2 (13)	6 (15)	5 (12)

^a "Altre" comprendono le seguenti: D, n=2; F, n=2; E, n=1; G, n=3; H.

^b I genotipi 2 e 3 sono indicati per i gruppi B, D e F e i genotipi 1a e 1b per i gruppi A, C, E e G-J.

^c Il punteggio METAVIR (in una scala tra F0 e F4, con i punteggi maggiori che indicano un grado di fibrosi elevato) è stato ricavato dal punteggio del FibroTest, come classificato nel sito web www.BioPredictive.com.

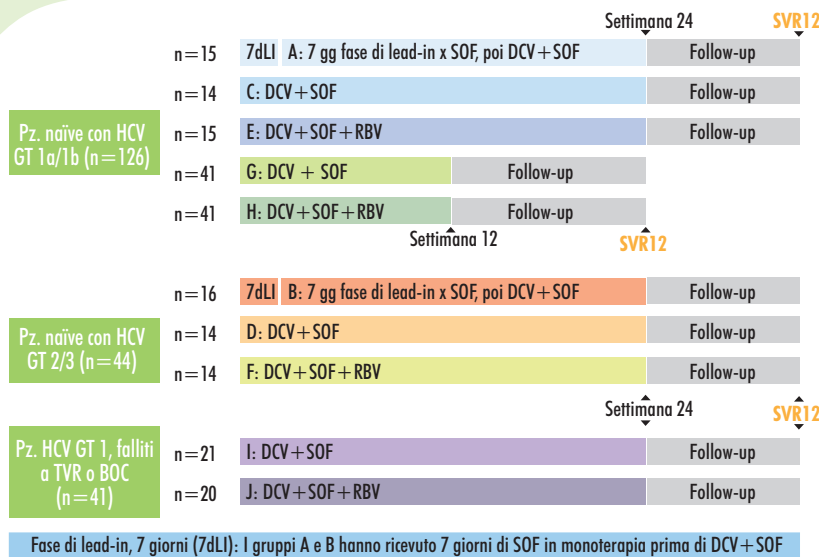
I pazienti con punteggio F4 non dovevano avere evidenza di cirrosi alla biopsia epatica. Dati non disponibili per un paziente del gruppo E, un paziente del gruppo G e un paziente nel gruppo H.

FIGURA 12.

Sulkowski MS et al. N Engl J Med; 2014 370:211-21

TRA I PAZIENTI INCLUSI NELLO STUDIO REGISTRATIVO, ANCHE SOGGETTI CON PRECEDENTE FALLIMENTO TERAPEUTICO A BOCEPREVIR O TELAPREVIR E CON FIBROSI SIGNIFICATIVA

Disegno dello studio A1444040



RBV: 1000-1200 mg/die in base al peso (GT 1); 800 mg/die (GT 2/3).

GT = genotipo, DCV = daclatasvir, SOF = sofosbuvir, RBV = ribavirina, TVR = telaprevir, BOC = boceprevir, SVR = risposta virologica sostenuta

FIGURA 13.

Sulkowski MS et al. N Engl J Med; 2014; 370:211-21

rapia per altre 12 settimane dopo i primi tre mesi. Un polimorfismo NS5A-A30K è stato osservato in 10 dei 123 (8%) pazienti naïve con genotipo 1, e in 3 dei 40 (8%) pazienti con genotipo 1 che avevano fallito un precedente trattamento con boceprevir o telaprevir; ad ogni modo, tutti i pazienti hanno ottenuto SVR12. Da notare che i tassi di risposta dei pazienti naïve con genotipo 1 sottoposti a 12 settimane di terapia con DCV in associazione a SOF erano paragonabili a quelli dei trattati per 24 settimane, così come erano simili tra loro i tassi di SVR12 nei sottogruppi trattati con o senza RBV.

In **Figura 16** sono riportati i tassi di risposta nei pazienti naïve di genotipo 2 o 3. Il 91% dei pazienti naïve genotipo 2 o 3 ha raggiunto SVR12, (92% genotipo 2, 89% genotipo 3).

Dei due pazienti con genotipo 3 che non

Daclatasvir in combinazione con sofosbuvir

Massimo Puoti

Struttura Complessa Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Niguarda Ca' Granda, Milano

Il vasto programma degli studi registrativi di daclatasvir nelle ultime fasi si è focalizzato sulla possibilità di combinare daclatasvir con sofosbuvir.

I dati del primo studio di fase II, A1444-040 sono stati pubblicati nel 2014 sul New England Medical Journal.

Lo studio ha visto l'arruolamento di 211 pazienti trattati con sofosbuvir e daclatasvir con e senza ribavirina per 12 o 24 settimane, dei quali 44 con infezione da genotipo 2 e 3. Non erano presenti soggetti con cirrosi istologica, ma 32 soggetti presentavano valori pre-trattamento di Fibrotest (una combinazione di parametri ematochimici utilizzata per definire lo stadio di fibrosi) nel range della cirrosi epatica.

I tassi di risposta sono risultati uniformemente elevati superando il 95% in tutti i pazienti con infezione da genotipo 1 indipendentemente dal sottotipo virale, dall'uso di ribavirina, dal valore di Fibrotest, dalla storia di precedente fallimento a triplice terapia con interferone peghilato-ribavirina e telaprevir o boceprevir ed alla durata del trattamento, arrivando al 92% nei soggetti con infezione da genotipo 2 ed all'89% da genotipo 3 trattati per 24 settimane.

Questi risultati hanno confermato la grande flessibilità della combinazione di sofosbuvir e daclatasvir e la sua efficacia in tutti i genotipi, che si estende anche ai soggetti con storia di fallimento ad inibitori di NS3.

I dati ottenuti in questo studio sono stati confermati in tre studi registrativi di fase III ALLY-1, ALLY-2 ed ALLY-3 che hanno visto l'arruolamento di soggetti problematici con cirrosi avanzata ed anche scompensata pre- e post-trapianto, con coinfezione da HIV e con infezione da genotipo 3. Le percentuali di risposta superiori al 90% sono state confermate in tutti questi gruppi di pazienti quando trattati per 12 settimane con l'eccezione dei soggetti con cirrosi epatica da HCV genotipo 3 per i quali si sta completando uno studio che prevede un trattamento con ribavirina prolungato a 16 settimane.

hanno ottenuto SVR12, un paziente ha manifestato breakthrough virologico durante il trattamento: l'HCV RNA era diventato non rilevabile alla 3^a settimana di trattamento, nuovamente rilevabile alle settimane 8 e 10, nonostante abbia nuovamente negativizzato alla 12^a settimana prima dell'aggiunta della terapia di salvataggio a base di Peg-IFN+RBV. Questo paziente ha poi raggiunto SVR24 dopo 24 settimane di terapia con Peg-IFN+RBV.

Nel secondo paziente, il valore HCV-RNA è diventato rilevabile alla 2^a settimana di trattamento ed è rimasto tale fino alla settimana 24 di fine terapia. Tuttavia, alla 4^a settimana post-trattamento, il valore di HCV RNA è aumentato a 158.603 UI/mL. Un polimorfismo NS5A-A30K è stato rilevato al basale e anche al momento della recidiva.

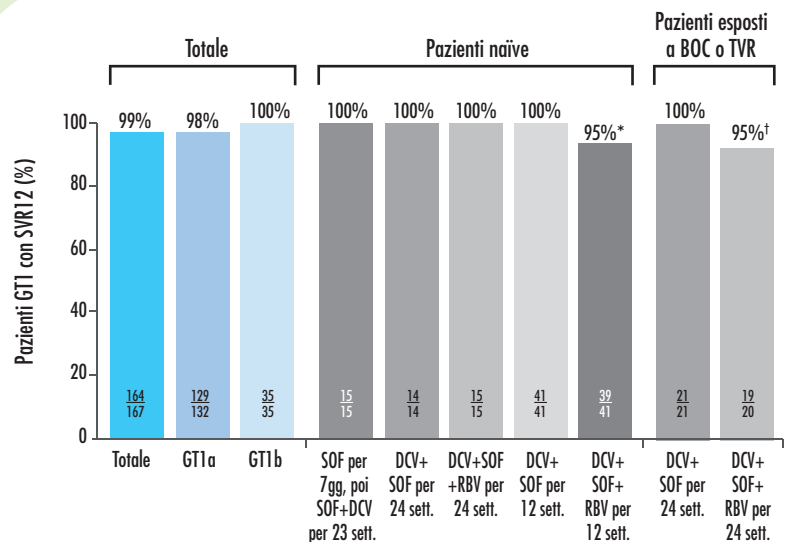
Entrambi questi due pazienti di genotipo 3, classificati come non responder a 12 settimane, erano stati assegnati a un trattamento che includeva 7 giorni di monoterapia con sofosbuvir. I tassi di SVR per regime di trattamento, per i pazienti con infezione di genotipo 2 o 3 combinati, variavano dall'86% al 100% ed erano simili nei sottogruppi trattati con o senza RBV (Figura 16).

Gli eventi avversi più comuni (con una frequenza pari o superiore al 25% in qualsiasi gruppo di trattamento) sono stati: affaticamento, cefalea e nausea. L'evento avverso più comune è stato l'affaticamento, segnalato in circa un terzo dei pazienti.

La maggior parte degli eventi avversi è stata d'intensità da lieve a moderata. Dieci pazienti hanno manifestato eventi avversi gravi, tra cui gastroenterite, colite, ictus, insufficienza renale acuta da disidratazione, frattura dell'avambraccio, ansia e dolore pleurico, esacerbazione di psoriasi e ipokaliemia.

Due pazienti hanno interrotto il farmaco in studio a causa di eventi avversi, uno

Tassi di SVR12 nei pazienti con genotipo 1



SVR12=risposta virologica sostenuta (HCV RNA <25 IU/mL) alla settimana 12 dopo la fine del trattamento.

* Dati di HCV RNA mancanti per un paziente che ha raggiunto la risposta virologica sostenuta alla settimana 24 dopo la fine del trattamento e per un paziente perso al follow-up.

†Dati di HCV RNA mancanti per un paziente che ha raggiunto la risposta virologica sostenuta alla settimana 24 dopo la fine del trattamento.

FIGURA 14.

Endpoint primario: SVR12 nei pazienti falliti ai PI, (mITT)

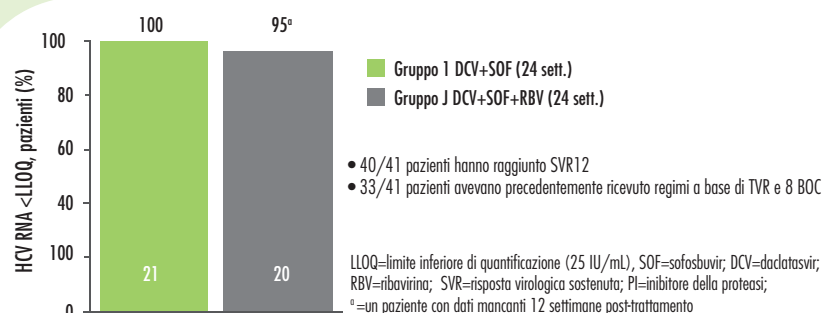
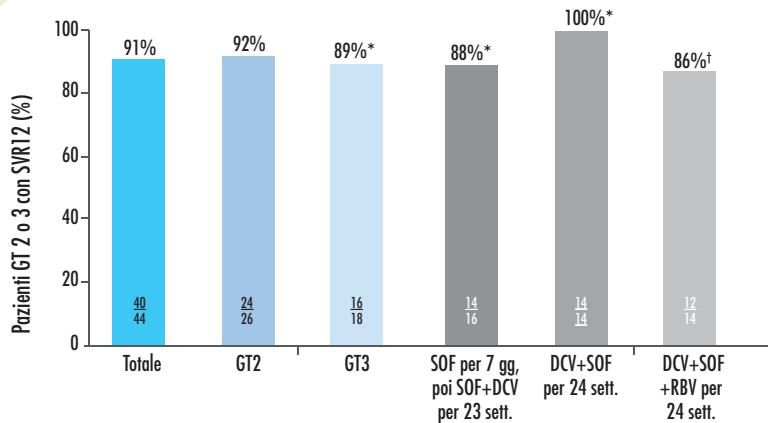


FIGURA 15.

Sulkowski MS et al. N Engl J Med; 2014 370:211-21

QUESTI RISULTATI HANNO CONFERMATO LA GRANDE FLESSIBILITÀ DI DACLATASVIR E SOFOSBUVIR E LA SUA EFFICACIA IN TUTTI I GENOTIPI, CHE SI ESTENDE ANCHE AI CASI DI FALLIMENTO AD INIBITORI DI NS3

Tassi di SVR12 nei pazienti naïve con genotipo 2 o 3



SVR12=risposta virologica sostenuta (HCV RNA <25 IU/mL) alla settimana 12 dopo la fine del trattamento.

* Un paziente con infezione da genotipo 3 non è stato classificato come SVR12. Aveva avuto HCV RNA non rilevabile alle settimane 3 di trattamento ma aveva HCV RNA rilevabile alle settimane 8 e 10 ed era stato definito breakthrough virologico come da protocollo; l'HCV RNA è diventato non rilevabile prima della aggiunta della terapia di salvataggio con Peg-interferone e ribavirina alla settimana 12 e il paziente ha ottenuto SVR24 dopo la terapia di salvataggio di 24 settimane. Un altro paziente ha avuto recidiva virologica (HCV RNA non era rilevabile alla settimana 24 [fine del trattamento] ma era rilevabile alla settimana 4 dopo la fine del trattamento). In questo paziente, era stato riscontrato un polimorfismo NSSA-A30K al basale e alla recidiva. Entrambi i pazienti sono stati assegnati al trattamento con SOF per 7 giorni, poi SOF+DCV per 23 settimane.

† Dati di HCV RNA mancanti per un paziente che ha raggiunto la risposta virologica sostenuta alla settimana 24 dopo la fine del trattamento.

FIGURA 16.

I TASSI DI SVR12 NEI PAZIENTI CON GENOTIPO 2 O 3 COMBINATI VARIANO DALL'86% AL 100% SENZA DIFFERENZE NEI SOTTOGRUPPI TRATTATI CON O SENZA RIBAVIRINA

per fibromialgia e uno per ictus. Le anomalie di laboratorio più comuni di grado 3 e 4 sono state bassi livelli di fosforo ed elevati livelli di glucosio. La dose di RBV è stata ridotta in 5 pazienti per anemia.

Il programma ALLY

Si è recentemente concluso il programma di studio di fase III ALLY, concepito con il fine di valutare l'efficacia e la sicurezza di DCV in associazione con SOF per il trattamento dell'epatite cronica C in popolazioni particolari con importanti esigenze insoddisfatte. Queste popolazioni comprendono pazienti in attesa di trapianto di fegato o già sottoposte a trapianto (ALLY 1), pazienti con coinfezione da HIV (ALLY 2) e pazienti con infezione da

genotipo 3 (ALLY 3) (31,32,33). ALLY 1 è uno studio non randomizzato, in aperto in pazienti con genotipo da 1 a 6, naïve o precedentemente trattati con cirrosi da HCV, eleggibili a trapianto di fegato e pazienti trapiantati di fegato da ≥ 3 mesi per HCV.

Lo schema di trattamento prevede l'impiego di DCV+SOF+RBV per 12 settimane in entrambi le classi di pazienti esaminate (31). ALLY 2 è uno studio randomizzato, in aperto in pazienti con coinfezione HCV/HIV, naïve o pretrattati per HCV di genotipo da 1 a 6. I pazienti naïve sono trattati con DCV+SOF per 8 o 12 settimane mentre i pazienti esperien- ced hanno ricevuto DCV+SOF per 12 settimane (32).

ALLY 3 (A1444-218) è uno studio non randomizzato in aperto che valuta l'efficacia di DCV 60 mg una volta al giorno in combinazione con SOF 400 mg una volta al giorno per 12 settimane in pazienti con genotipo 3 naïve (n=101) o con pregresso fallimento a SOF o aliposporivir (n=51). I risultati dello studio confermano che il regime DCV+SOF permette di ottenere un tasso complessivo di cura dell'89% senza l'uso di RBV (33).

Le raccomandazioni EASL 2015

Le nuove raccomandazioni dell'Associazione Europea per lo Studio del Fegato (EASL) per il trattamento dei pazienti con epatite cronica C (34) rappresentano un valido strumento di supporto per tutti i clinici che gestiscono pazienti affetti da questa patologia.

Tali raccomandazioni riconoscono la necessità di trattare tutti i soggetti affetti da una epatopatia HCV-correlata al fine di eradicare quanto prima il virus e prevenire così l'evoluzione del danno epatico verso la cirrosi e le sue complicanze come scompenso epatico, HCC e morte.

Tuttavia, tali raccomandazioni assegnano una priorità di trattamento in base ai livelli di fibrosi epatica, al rischio di progressione dell'epatopatia,

L'associazione di daclatasvir e altri DAA

Salvatore Petta e Antonio Craxi

Sezione di Gastroenterologia e Epatologia, Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (Di.Bi.M.I.S.),
Università degli Studi di Palermo

L'elevata barriera genetica di DCV, nonché la sua potente attività antivirale rendono tale farmaco un attuale punto di riferimento per regimi terapeutici di combinazione senza interferone non solo in gruppi di pazienti "facili da trattare", ma anche in quelli per i quali i regimi attualmente disponibili mostrano un profilo di risposta non ottimale. A tale proposito gli studi ALLY ci hanno fornito indicazioni rilevanti sul profilo di efficacia dell'associazione DCV+SOF e sulle strade da seguire per migliorarne la performance terapeutica.

Lo studio ALLY 1 indica come 12 settimane di terapia con DCV+SOF+RBV siano estremamente efficaci nei soggetti con cirrosi in Child A e B, ma non in quelli in Child C. Tali dati potrebbero suggerire come in quest'ultima categoria di pazienti un prolungamento del trattamento a 24 settimane, se possibile con RBV, potrebbe essere utile nel determinare un aumento della probabilità di SVR. Lo studio ALLY 2 mostra ottimi tassi di SVR in pazienti coinfezati trattati con DCV+SOF per 12 settimane, seppure con efficacia subottimale nei pazienti cirrotici. Tali dati potrebbero suggerire nel cirrotico coinfezato HCV/HIV, come nel monoinfezato, di aggiungere la RBV o di estendere il trattamento a 24 settimane per aumentarne l'efficacia. Infine, lo studio ALLY 3 sui pazienti con infezione da HCV genotipo 3 trattati per 12 settimane con DCV+SOF mostra tassi di SVR ancora subottimali nel paziente cirrotico, suggerendo la necessità di prolungare la terapia a 24 settimane ed eventualmente aggiungere ribavirina con un prevedibile incremento della SVR come dimostrato negli studi di real life.

Considerando gli altri studi che stanno ulteriormente valutando l'efficacia dell'associazione di DCV con altri DAA, un commento merita lo studio IMPACT sull'associazione DCV/SOF/SMV. Per quanto i dati ad oggi disponibili siano relativi alla SVR4, tale studio riporta eccellenti tassi di SVR in pazienti con cirrosi in Classe A e B di Child e senza uso di RBV. Tali dati appaiono molto promettenti, ed alcuni aspetti meritano di essere valutati come ad esempio l'efficacia di tale regime come terapia di salvataggio in pazienti che non hanno risposto a regimi di combinazione senza IFN con DAA di ultima generazione.

alla presenza di manifestazioni extra-epatiche e alla probabilità di trasmissione del virus. Il trattamento antivirale è prioritario nei pazienti con fibrosi avanzata o cirrosi compensata (METAVIR F3 ed F4) o scompensata, purché con uno score di Child-Pugh-Turcotte non superiore a 12.

Allo stesso tempo hanno priorità di cura, indipendentemente dallo stadio di fibrosi, i soggetti con coinfezione con HIV o HBV, le persone che sono in attesa o che sono appena state sottoposte a trapianto di fegato, quelle con manifestazioni cliniche extra-epatiche o con affaticamento debilitante, così come quelle a maggior rischio di trasmissione del virus per abitudini o stili di vita a rischio.

Al contrario, i pazienti con malattia assente o lieve (stadio F0-F1) possono rinviare il trattamento purché mantengano periodici controlli clinici e di laboratorio tesi a identificare l'eventuale progressione

GLI STUDI ALLY SONO CONDOTTI IN PAZIENTI PROBLEMATICI CON CIRROSI AVANZATA, NEL PRE- E POST-TRAPIANTO, NEI SOGGETTI CON COINFEZIONE DA HIV O CON GENOTIPO 3

della malattia. Le linee guida EASL sanciscono definitivamente il ruolo dei regimi di terapia dei soli DAA senza interferone. Tali regimi, infatti, si caratterizzano per elevata efficacia virologica, facilità d'impiego e ottima tollerabilità.

In [Figura 17](#) sono riassunti i regimi di trattamento suggeriti per i diversi genotipi virali.

Le stesse raccomandazioni EASL riconoscono che il miglior regime terapeutico senza interferone per i pazienti con genotipo 3 è costituito dall'associazione di SOF+DCV con o senza RBV.

Daclatasvir nei pazienti di genotipo 3

Fino al recente passato, la terapia dell'epatite C si è basata unicamente sulla combinazione di due farmaci antivirali: l'interferone peghilato somministrato una volta alla settimana per via sottocutanea e la ribavirina da assumere quotidianamente. Questa combinazione di farmaci, in base al genotipo e allo stadio di malattia, si è rivelata variamente efficace, gravata da ridotta tollerabilità e

dal rischio di possibili effetti collaterali. Per queste ragioni, la comunità scientifica ma soprattutto quella dei pazienti, guarda con grande speranza

L'INFEZIONE DA GENOTIPO 3 CARATTERIZZA PAZIENTI AD ALTA PRIORITÀ DI TRATTAMENTO CHE FINO AD OGGI NON HANNO BENEFICIATO DI ELEVATE POSSIBILITÀ DI SVR

Le raccomandazioni EASL per il trattamento dell'epatite C

Stella De Nicola e Alessio Aghemo

UO Gastroenterologia ed Epatologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore di Milano, Università degli Studi di Milano

La necessità di aggiornare le raccomandazioni EASL per il trattamento dell'epatite C nasce dall'arrivo in commercio di nuove molecole antivirali e di nuovi regimi di combinazione (sofosbuvir/ledipasvir e paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir) che vanno ad aggiungersi a quelli già analizzati da EASL nel 2014 (sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir). L'introduzione in commercio di questi farmaci ha drammaticamente modificato il trattamento dell'epatite C che è adesso in grado di offrire possibilità di guarigione (SVR) elevate praticamente in tutte le tipologie di pazienti. A causa della necessità di personalizzare la cura sulla base del genotipo virale, del precedente trattamento, della severità di malattia e delle interazioni farmacologiche che caratterizzano alcuni regimi è necessario produrre revisioni critiche della letteratura che siano in grado di guidare il clinico indicando qual è, per ogni tipo di paziente, il regime ideale contro l'epatite C in termini di efficacia e sicurezza. Le raccomandazioni EASL rimangono pertanto un necessario supporto al clinico specialmente nella gestione di sottogruppi di pazienti, come quelli con malattia epatica evoluta o precedente fallimento terapeutico, nei quali non tutti i regimi disponibili ottengono pari efficacia. Daclatasvir, un potente inibitore della proteina NS5A di HCV, è, insieme a sofosbuvir un inibitore della polimerasi NS5B di HCV, l'unico farmaco con attività pangenotipica ossia in grado di bloccare la replicazione virale dei 7 genotipi di HCV circolanti nel mondo.

Nelle raccomandazioni EASL, daclatasvir è raccomandato in associazione con sofosbuvir, come ottimale terapia antivirale per tutti i genotipi virali e per tutti i gradi severità di malattia con un grado di evidenza che varia da A1 a B1 (Figura 17). Questa combinazione offre elevata sicurezza ed efficacia anche in pazienti con malattia di fegato decompensata, in cui i rischi di effetti collaterali legati a tossicità epatica di alcuni farmaci contro HCV possono essere significativi. Daclatasvir in combinazione con sofosbuvir emerge come la migliore opzione terapeutica nei pazienti con genotipo virale 3. Un genotipo caratterizzato dalla trasmissione tramite uso di sostanze stupefacenti endovena negli anni '70-'80 e più rapida progressione della fibrosi epatica.

L'infezione da genotipo 3 caratterizza quindi un gruppo di pazienti ad alta priorità di trattamento che fino ad oggi non hanno beneficiato di elevate possibilità di SVR, specialmente in presenza di cirrosi e precedente fallimento a terapie basate sull'interferone. In questi pazienti il tasso di guarigione con 24 settimane di sofosbuvir + ribavirina è di circa il 60%. Le raccomandazioni EASL pertanto non supportano sofosbuvir e ribavirina come terapia ottimale nei pazienti HCV 3 con cirrosi, ma raccomandano 24 settimane di sofosbuvir più daclatasvir più ribavirina come la terapia di prima scelta in questi pazienti. La necessità di trattare i pazienti con 24 settimane e ribavirina si applica solo ai pazienti con cirrosi, in quanto nei pazienti con malattia lieve-moderata 12 settimane totali senza ribavirina offrono possibilità di SVR maggiori del 90%.

ai nuovi farmaci antivirali (DAA) che, combinati tra loro, ottengono tassi di risposta virologica sostenuta nella gran parte dei pazienti trattati senza la necessità di impiegare l'interferone e con l'obiettivo di ridurre sempre più la durata dei trattamenti, anche nei pazienti con malattia avanzata. Tuttavia, con il tempo, è stato confermato che il genotipo 3 rimane tra i più difficili da guarire, probabilmente a causa del fatto che i pazienti affetti da tale genotipo virale, presentano un minor tasso di eliminazione del virus dagli epatociti, pur in presenza di un efficiente blocco nella produzione del virus esercitato dai DAA.

Il genotipo 3 è molto diffuso (15%-30%) in Europa occidentale, in particolare tra chi ha fatto uso di stupefacenti per via iniettiva; interferendo con il metabolismo lipidico e glucidico, determina inoltre un grado più elevato di steatosi e una più rapida progressione del danno epatico con più alta incidenza di HCC.

Esiste inoltre un importante incremento dei rischi associati a un ritardato trattamento dei pazienti con genotipo 3 ed è, per tali ragioni, che diventa prioritario avere farmaci in grado di ottenere elevate risposte virologiche proprio nei pazienti con infezione da questo genotipo virale.

Purtroppo alcuni DAA quali simeprevir, paritaprevir e dasabuvir non sono attivi contro il genotipo 3, mentre ledipasvir *in vitro* è considerato meno potente rispetto a daclatasvir. Al contrario, è stato dimostrato che daclatasvir, potente inibitore della proteina NS5A del virus dell'epatite C con attività

EASL2015: regimi di trattamento raccomandati

Regime di trattamento	Genotipo virale di HCV
SOF+RBV	2 e 3
SOF/LDV ± RBV	1, 4, 5, e 6
Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir+dasabuvir±RBV	1
SOF+SIM±RBV	1 e 4
SOF+DCV±RBV	Tutti
Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir±RBV	4

*Da RCP di daclatasvir: nella tabella dei regimi raccomandati e durata del trattamento per la terapia di associazione con Daklinza® non è presente il GT2.

FIGURA 17.

DACLATASVIR È RACCOMANDATO IN ASSOCIAZIONE A SOFOSBUVIR COME TERAPIA ANTIVIRALE OTTIMALE PER TUTTI I GENOTIPI VIRALI E PER TUTTI I GRADI DI GRAVITÀ DI MALATTIA

antivirale pangenotipica, quando usato in combinazione con sofosbuvir, è il miglior trattamento antivirale *all oral* per i pazienti con genotipo 3.

Gli studi clinici sin qui prodotti hanno dimostrato che daclatasvir presenta elevata potenza antivirale ed efficacia clinica anche nelle popolazioni più difficili da trattare ed è un buon alleato - grazie al suo diverso meccanismo di azione ed al suo effetto additivo o sinergico - nei regimi di combinazione completamente orali senza interferone.

BIBLIOGRAFIA

- 1) **Moradpour D, Penin F, Rice CM.** Replication of hepatitis C virus. *NatRev Microbiol.* 2007;5:453-463.
- 2) **Blight KJ, Kolykhalov AA, Rice CM.** Efficient initiation of HCV RNA replication in cell culture. *Science.* 2000;290:1972-1974.
- 3) **Lohmann V, Körner F, Koch J, et al.** Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science.* 1999;285:110-113.
- 4) **Lee C.** Discovery of hepatitis C virus NS5A inhibitors as a new class of anti-HCV therapy. *Arch Pharm Res.* 2011;34:1403-1407.
- 5) **Reed KE, Rice CM.** Overview of hepatitis C virus genome structure, polyprotein processing, and protein properties. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2000;242:55-84.
- 6) **Foster TL, Belyaeva T, Stonehouse NJ, et al.** All three domains of the hepatitis C virus nonstructural NS5A protein contribute to RNA binding. *J Virol.* 2010;84:9267-9277.
- 7) **Scheel TK, Rice CM.** Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nat Med.* 2013;19:837-849.
- 8) **Fridell RA, Qiu D, Valera L, et al.** Distinct functions of NS5A in hepatitis C virus RNA replication uncovered by studies with the NS5A inhibitor BMS-790052. *J Virol.* 2011;85:7312-7320.
- 9) **Pawlotsky JM.** New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology.* 2014;146:1176-92.
- 10) **Gao M, Nettles RE, Belema M, et al.** Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature.* 2010;465:96-100.
- 11) **Guedj J, Dahari H, Rong L, et al.** Modeling shows that the NS5A inhibitor daclatasvir has two modes of action and yields a shorter estimate of the hepatitis C virus half-life. *Proc NatlAcadSci USA.* 2013;110:3991-6.
- 12) **Wang C, Valera L, Jia L, et al.** In vitro activity of daclatasvir on hepatitis C virus genotype 3 NS5A. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(1):611-613.
- 13) **Wang C, Jia L, Huang H, et al.** In vitro activity of BMS-790052 on hepatitis C virus genotype 4 NS5A. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:1588-1590.
- 14) **Pelosi LA, Voss S, Liu M.** Effect on hepatitis C virus replication of combinations of direct-acting antivirals, including NS5A inhibitor daclatasvir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:5230-9.
- 15) **Lemm JA, O'Boyle D, Liu M, et al.** Identification of hepatitis C virus NS5A inhibitors. *J Virol.* 2010;84:482-491.
- 16) **Nettles RE, Gao M, Bifano M, et al.** Multiple ascending dose study of BMS-790052, a nonstructural protein 5A replication complex inhibitor, in patients infected with hepatitis C virus genotype 1. *Hepatology.* 2011;54:1956-65.
- 17) **Furihata T, Matsumoto S, Fu Z, et al.** Different interaction profiles of direct-acting anti-hepatitis C virus agents with human organic anion transporting polypeptides. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:4555-64.
- 18) European Medicines Agency. Daklinza (daclatasvir dihydrochloride): summary of product characteristics. 2014. Disponibile all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf. Ultimo accesso: 11 giugno 2015.
- 19) **Bifano M, Hwang C, Oosterhuis B, et al.** Assessment of pharmacokinetic interactions of the HCV NS5A replication complex inhibitor daclatasvir with antiretroviral agents: ritonavir-boosted atazanavir, efavirenz and tenofovir. *Antivir Ther.* 2013;18:931-40.
- 20) **Lee C.** Daclatasvir: potential role in hepatitis C. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:1223-33.
- 21) **Eley T, You X, Huang SP, et al.** Evaluation of Drug Interaction Potential Between Daclatasvir and Sofosbuvir. 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of Hepatitis Therapy 2013. Oral Presentation O14 PK
- 22) **Bifano M, Connolly S, Hwang C, et al.** The effect of coadministration of the proton-pump inhibitor omeprazole on the pharmacokinetics of daclatasvir in healthy subjects. *EASL 2013.* Abstract #794.
- 23) **Bifano M, Hwang C, Oosterhuis B.** Assessment of HIV ARV Drug Interactions with the HCV NS5A Replication Complex Inhibitor BMS 790052 demonstrates a Pharmacokinetics Profile which supports co-administration with Tenofovir Disoproxil Fumarate, Efavirenz, and Atazanavir/ritonavir. *CROI 2012.* Abstract #618.
- 24) **Bifano M, Hwang C, Oosterhuis B, et al.** Assessment of pharmacokinetic interactions of the HCV NS5A replication complex inhibitor daclatasvir with antiretroviral agents: ritonavir-boosted atazanavir, efavirenz and tenofovir. *Antivir Ther.* 2013;18:931
- 25) **Bifano M, et al.** BMS-790052 Has No Effect on the Pharmacokinetics of a Combined Oral Contraceptive Containing Ethinyl Estradiol and Norgestimate in Healthy. *AASLD 2011.* Poster #1340.

- 26) **Bifano M, Sevinsky H, Bedford RD, et al.** Coadministration of BMS790052 and 650032 does not result in a clinically meaningful pharmacokinetic interaction in healthy subjects. AASLD 2010. Abstract #827
- 27) **Fridell RA, Qiu D, Wang C, et al.** Resistance analysis of the hepatitis C virus NS5A inhibitor BMS-790052 in an in vitro replicon system. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:3641-50.
- 28) **Fridell RA, Wang C, Sun JH, et al.** Genotypic and phenotypic analysis of variants resistant to hepatitis C virus non-structural protein 5A replication complex inhibitor BMS-790052 in humans: in vitro and in vivo correlations. *Hepatology.* 2011;54:1924-35.
- 29) **Wang C, Jia L, O'Boyle DR 2nd, et al.** Comparison of daclatasvir resistance barriers on NS5A from hepatitis C virus genotypes 1 to 6: implications for cross-genotype activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:5155-63.
- 30) **Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al.** Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211-21
- 31) A Phase 3 Evaluation of Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin in Genotype 1-6 Chronic Hepatitis C Infection Subjects With Cirrhosis Who May Require Future Liver Transplant and Subjects Post-Liver Transplant. Disponibile all'indirizzo web: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02032875>. Ultimo accesso: 31 agosto 2015.
- 32) A Phase 3 Evaluation of Daclatasvir Plus Sofosbuvir in Treatment-naïve and Treatment-experienced Chronic Hepatitis C (Genotype 1, 2, 3, 4, 5, or 6) Subjects Coinfected With Human Immunodeficiency Virus (HIV). Disponibile all'indirizzo: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02032888?term=NCT02032888>. Ultimo accesso: 31 agosto 2015.
- 33) **Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, et al.** All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase 3 study. *Hepatology.* 2015;61(4):1127-35.
- 34) EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of Hepatology* 2015 online edition. Disponibile all'indirizzo: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf> Ultimo accesso: 31 agosto 2015.



Supplemento a ReAd^{files} Anno 16 Numero 3/2015

Direttore Responsabile: F. Tacconi

Coordinamento Scientifico: Alessio Aghemo, Francesca Ceccherini-Silberstein, Antonio Craxì, Stella De Nicola, Giovanni Di Perri, Carlo Federico Perno, Salvatore Petta, Massimo Puoti

Redazione: A. Invernizzi, M. Luciani

Progetto grafico: effetti srl

Impaginazione: G. Mazzetti

Direzione, amministrazione:

Via Gallarate, 106 - 20151 Milano, Tel. 02/3343281

Stampa: Magicgraph (Busto Arsizio, VA)

*Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano
n. 73 del 06-02-2007*

Quaderno in HIV edito da **effetti** ©2015 - Tutti i diritti di riproduzione, traduzione e adattamento parziale o totale, con qualunque mezzo, sono riservati.

Realizzato con il contributo non condizionato di

