

Ledipasvir/sofosbuvir: la combinazione a dose fissa nella nuova era dei trattamenti per l'epatite C

Ledipasvir/sofosbuvir: the fixed dose combination
in the new era of treatment for HCV

Alessia Ciancio¹

¹ SC Gastroepatologia DU, Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino, Università di Torino, Scuola di Medicina

Abstract

Interferon-based treatment is not suitable for many patients with hepatitis C virus (HCV) infection because of contraindications, other reasons for ineligibility and side-effects. The fixed dosed combination ledipasvir/sofosbuvir (LDV / SOF) is the first approved regimen that doesn't require administration with interferon or ribavirin. LDV / SOF is also the first single-pill approved for the treatment of chronic HCV genotype 1 in both treatment-naïve and treatment-experienced patients. The results of the phase III studies demonstrate the combination has been very well tolerated and SVR rates consistently above 90%. Objective of this review is to present clinical evidence of efficacy and safety of the combination LDV / SOF in different subgroups of patients with HCV.

Keywords

Ledipasvir; Sofosbuvir; HCV

Corresponding author

Alessia Ciancio
e-mail: alessiaciancio@libero.it

Disclosure

La presente review è stata realizzata con il supporto incondizionato di Gilead Sciences.

Introduzione

Negli ultimi anni il trattamento dei pazienti con infezione da virus dell'epatite C (HCV) si è notevolmente evoluto, tuttavia anche i regimi di più recente approvazione per i pazienti con HCV di genotipo 1 comprendono la co-somministrazione di interferone alfa (IFN) e ribavirina (RBV).

Gli svantaggi del trattamento con IFN sono ben noti e comprendono non solo regimi di lunga durata, ma anche l'insorgenza di gravosi effetti collaterali (astenia, mialgia, citopenia e depressione) e l'impossibilità, da parte di alcune categorie di pazienti, di ricevere il trattamento a causa di controindicazioni assolute all'utilizzo di IFN [1]. Sebbene l'avvento dei farmaci ad azione virale diretta di prima generazione (gli inibitori della proteasi boceprevir e telaprevir) abbia permesso di raggiungere elevati tassi di risposta virologica sostenuta, la loro somministrazione rimane vincolata alla presenza di IFN e RBV. Inoltre, il regime terapeutico a base di inibitori della proteasi risulta associato a una più alta frequenza di effetti collaterali e al conseguente abbandono del trattamento da parte dei pazienti, a una bassa barriera allo sviluppo di resistenza e a una ridotta efficacia nei pazienti *experienced* e nei pazienti cirrotici, che maggiormente necessitano di un trattamento antivirale.

Sofosbuvir (SOF), un analogo nucleotidico diretto dell'uridina che inibisce la polimerasi NS5B dell'epatite C, è il primo agente ad azione virale diretta (*Direct Antiviral Agent* – DAA) di seconda generazione a essere stato approvato. A seconda del genotipo del paziente, SOF può essere somministrato in associazione con IFN e RBV, o con altri DAA anche in assenza di IFN, con la possibilità di estendere il trattamento anche ai pazienti inelleggibili o intolleranti a IFN [2].

Ledipasvir (LDV) è un nuovo inibitore della polimerasi NS5A che ha dimostrato attività antivirale verso i genotipi 1a e 1b dell'HCV e verso la variante S282T del virus, l'unica che riduce la suscettibilità a SOF [1,3]. L'assenza di interazioni clinicamente significative tra SOF e LDV ha aperto la strada alla possibilità di co-somministrazione dei due farmaci. Per semplificare il regime e migliorare l'aderenza al trattamento, LDV e SOF sono stati combinati in una compressa a dose fissa da somministrare 1 volta al giorno [3] e nel 2014 la Food and Drug Administration e l'European Medicines Agency hanno approvato l'associazione a dosaggio fisso e somministrazione monogioraliera contenente LDV 90 mg + SOF 400 mg per il trattamento di pazienti adulti con infezione cronica da HCV [4,5].

Obiettivo della presente review è presentare le evidenze cliniche di efficacia e sicurezza della combinazione LDV/SOF nelle diverse tipologie di pazienti con HCV.

Efficacia clinica della combinazione LDV/SOF

HCV genotipo 1

L'efficacia della combinazione ledipasvir 90 mg + sofosbuvir 400 mg con o senza ribavirina è stata valutata in due studi clinici di fase II: lo studio ELECTRON [6] e lo studio LONESTAR [1].

Nello studio ELECTRON il trattamento per 12 settimane con LDV/SOF+RBV è risultato efficace nel raggiungere una SVR12 del 100% nei pazienti con HCV di genotipo 1 sia naïve che null responder (sia cirrotici che non) [6]. Il secondo studio, LONESTAR, ha coinvolto 100 pazienti con HCV di genotipo 1, di cui 60 naïve non cirrotici e 40 (di cui il 55% con cirrosi compensata) precedentemente trattati con un inibitore delle proteasi. I pazienti naïve sono stati randomizzati a ricevere LDV/SOF per 8 o 12 settimane o LDV/SOF+RBV per 8 settimane, mentre i pazienti *experienced* ricevevano LDV/SOF con o senza RBV per 12 settimane. I risultati hanno evidenziato una SVR12 maggiore del 95% in tutti i pazienti (100% in quelli che ricevevano LDV/SOF+RBV), indipendentemente dalla presenza di trattamenti precedenti o di cirrosi compensata [1].

Per confermare i risultati degli studi di fase II, indagare il ruolo dell'aggiunta di RBV e stabilire la durata ottimale del trattamento, sono stati condotti tre studi di fase III: ION-1, ION-2 e ION-3 [7-9]. I risultati di questi tre studi hanno permesso di ottenere la registrazione della combinazione LDV/SOF nel trattamento di alcune categorie di pazienti adulti con epatite C cronica [3].

Studi di fase III

Lo studio ION-1 [7] è uno studio randomizzato in aperto che ha valutato l'efficacia di 12 o 24 settimane di trattamento con LDV/SOF con o senza RBV. Sono stati coinvolti 865 pazienti naïve con HCV di genotipo 1, di cui il 16% con cirrosi compensata. I risultati hanno mostrato, nei pazienti che erano stati trattati per 12 settimane, un tasso di SVR12 del 99% nel gruppo LDV/SOF e del 97% in quello LDV/SOF+RBV (Tabella I). Un tasso di SVR12 del 97% è stato inoltre riscontrato nei pazienti cirrotici che hanno assunto LDV/SOF per 12 e 24 settimane [7]. Lo studio ION-3 [9] randomizzato, in aperto, ha valutato la possibilità di ridurre a 8 settimane il trattamento con LDV/SOF con o senza RBV. 647 pazienti naïve con HCV di genotipo 1 non cirrotici, sono stati randomizzati a ricevere LDV/SOF per 8 o 12 settimane o LDV/SOF+RBV per 8 settimane. Il trattamento con LDV/SOF per 8 settimane è stato associato a un alto tasso di SVR12 (94%). Non sono stati evidenziati benefici aggiuntivi significativi né con l'aggiunta di RBV alla combinazione (SVR12 = 93%) né con l'estensione del trattamento a 12 settimane (SVR12 = 95%) (Tabella I). Inoltre, tra i pazienti che al basale presentavano HCV RNA < 6 milioni di UI/ml è stata evidenziata una SVR12 del 97% in coloro che erano stati trattati con LDV/SOF per 8 settimane, rispetto al 96% ottenuto con un trattamento di 12 settimane. Tale evidenza suggerisce la **possibilità di un trattamento abbreviato nei pazienti naïve, non cirrotici a bassa carica virale**.

L'efficacia della combinazione LDV/SOF nei pazienti experienced è stata valutata nello studio randomizzato in aperto ION-2 [8]. Lo studio è stato condotto su 440 pazienti con HCV di genotipo 1, di cui il 20% con cirrosi compensata, e che non avevano risposto a precedente terapia con IFN+RBV con o senza inibitore della proteasi. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere LDV/SOF con o senza RBV

	ION-1 [7]				ION-2 [8]				ION-3 [9]			
Trattamento	LDV/ SOF	LDV/ SOF+RBV	LDV/ SOF									
Durata (sett.)	12		24		12		24		8	12		
Pazienti	Naïve				Experienced				Naïve			
• n.	214	217	217	217	109	111	109	111	215	216	216	
SVR12 (%)	99	97	98	99	94	96	99	99	94	93	95	
Relapse (n.)	1	0	1	0	7	4	0	0	11	9	3	
SVR per sottogruppi (%)*												
• Genotipo 1a	99	100	100	100	95	95	99	99	93	92	95	
• Genotipo 1b	100	100	97	100	87	100	100	100	98	95	98	
• Senza cirrosi	100	100	99	100	95	100	99	99	-	-	-	
• Con cirrosi compensata	97	100	97	100	86	82	100	100	-	-	-	

Tabella I. Riassunto dei risultati degli studi registrativi di fase 3 ION-1, ION-2 e ION-3 [7-9].

* L'analisi per sottogruppi non include i pazienti persi al follow-up o ritirati dallo studio

per 12 o 24 settimane. Il tasso di SVR12 è risultato elevato in tutti e quattro i gruppi di trattamento (Tabella I) dimostrando l'efficacia della combinazione LDV/SOF anche nei pazienti che non avevano risposto efficacemente a una terapia a base di interferone [8].

Gli eventi avversi più frequenti osservati negli studi ION nei pazienti che assumevano la combinazione LDV/SOF sono risultati generalmente di lieve entità e comprendevano astenia, cefalea, insonnia, e nausea. L'anemia che è un effetto collaterale comune associato a RBV è stato riportato nello 0,5% dei pazienti in trattamento con LDV/SOF vs 9,2% nel braccio di trattamento con RBV [7-9].

I risultati degli studi ION dimostrano che un trattamento con una singola compressa, semplice sicuro e di breve durata, garantisce tassi di risposta elevati in pazienti naïve ed experienced, senza l'utilizzo di interferone e nella maggior parte dei casi senza ribavirina.

Pazienti naïve ed experienced con cirrosi compensata

I pazienti con HCV cirrotici rappresentano una popolazione tra le più bisognose di cure e nelle quali spesso le terapie a base di interferone sono inefficaci o controindicate. Lo studio registrativo di fase III ION-1 [7] aveva preso in esame anche i pazienti con cirrosi compensata, che rappresentavano il 16% dell'intera coorte (n. totale = 865 pazienti). Come illustrato in precedenza, lo studio ha confrontato quattro regimi terapeutici: LDV/SOF con o senza RBV per 12 o 24 settimane. I tassi di SVR nei pazienti cirrotici sono stati del 97% per la combinazione LDV/SOF indipendentemente dalla durata del trattamento e del 100% con l'aggiunta di RBV [7] (Tabella I).

Lo studio di fase II SIRIUS [10], randomizzato in doppio-cieco, ha valutato l'efficacia e la sicurezza della combinazione LDV/SOF in pazienti con HCV di genotipo 1 con cirrosi compensata che avevano fallito una precedente terapia a base di interferone (IFN+RBV o IFN+RBV+ inibitore della proteasi telaprevir/boceprevir). 155 pazienti sono stati randomizzati a ricevere LDV/SOF per 24 settimane oppure LDV/SOF+RBV per 12 settimane. Il tasso di SVR12 è risultato simile in entrambi i gruppi di trattamento (96% nei pazienti trattati per 12 settimane e 97% in quelli trattati per 24 settimane) (Tabella II). LDV/SOF con o senza RBV si è dimostrato sicuro e ben tollerato con l'insorgenza di effetti collaterali (tra i più comuni debolezza, emicrania, prurito, insonnia, nausea a fatica) di entità lieve o moderata.

Gli studi di fase II e III condotti su LDV/SOF hanno incluso più di 500 pazienti con cirrosi compensata; uno degli studi [11] ha preso in esame i dati di questi pazienti per valutare l'efficacia e la sicurezza della combinazione. Sono stati inclusi nell'analisi un totale di 513 pazienti naïve ed experienced (69%) con HCV di genotipo 1 con cirrosi compensata e che avevano ricevuto uno dei seguenti trattamenti: LDV/SOF per 12 (23%) o 24 (26%) settimane o LDV/SOF+RBV per 12 (40%) o 24 (11%) settimane. I risultati hanno evidenziato un tasso di SVR12 globale del 96% (95% per i trattamenti di 12 settimane e 98% per quelli di 24 settimane). Il dettaglio dei tassi ottenuti nei 4 bracci di trattamenti è riportato in Tabella II.

Trattamento	SIRIUS [10]		Bourliere [11]							
	LDV/SOF	LDV/SOF+RBV	LDV/SOF	LDV/SOF+RBV	LDV/SOF	LDV/SOF+RBV	LDV/SOF	LDV/SOF+RBV		
Durata (sett.)	24	12	12	12	24	24	24	24		
Pazienti	Experienced		Naïve		Experienced		Naïve		Experienced	
n.	78	77	118		204		133		58	
SVR12 (%)	97	96	96	90	98	96	97	98	100	100
Relapse (n.)	2	3	18							

Tabella II. Riassunto dei risultati degli studi condotti su LDV/SOF con e senza RBV nei pazienti con HCV di genotipo 1 e cirrosi compensata [10,11]

	Child-Pugh-Turcotte B		Child-Pugh-Turcotte C	
Trattamento	LDV/SOF+RBV			
Durata (sett.)	12 (n. = 30)	24 (n. = 29)	12 (n. = 23)	24 (n. = 26)
Genotipo (%)				
• 1a	63	76	65	69
• 4	3	0	9	0
Pz experienced (%)	73	66	48	69
Trattamento completato (%)	100	86	91	85
SVR12 (%)	87	89	86	90
Recidiva (n.)	3	1	1	1

Tabella III. Riassunto delle caratteristiche dei pazienti e dei principali risultati dello studio SOLAR-1 [12]

Pazienti naïve ed experienced con cirrosi scompensata

I pazienti con HCV e malattia epatica avanzata, in particolar modo cirrosi scompensata, presentano prognosi infausta e opzioni terapeutiche limitate. Lo studio prospettico di fase II SOLAR-1 [12] ha valutato l'efficacia e la sicurezza della combinazione LDV/SOF+RBV in pazienti con cirrosi scompensata in attesa di trapianto epatico. 108 pazienti naïve ed experienced con HCV di genotipo 1 o 4 e classe Child-Pugh-Turcotte B (punteggio 7-9) o C (punteggio 10-12), sono stati randomizzati a ricevere LDV/SOF+RBV per 12 o 24 settimane. In Tabella III sono riportate le caratteristiche dei pazienti stratificati per classe Child-Pugh-Turcotte (CPT). I risultati preliminari hanno riportato una SVR12 dell'87% nei pazienti trattati per 12 settimane e dell'89% nei pazienti trattati per 24; come riportato in Tabella III tassi simili sono stati evidenziati nelle due classi CPT. La risposta virologica è stata inoltre associata in entrambe le classe a un miglioramento dei punteggi MELD e CPT e della concentrazione plasmatica di albumina, oltre a una riduzione dei livelli di bilirubina [12].

Pazienti naïve ed experienced in post-trapianto epatico

L'infezione da HCV rappresenta la principale indicazione per il trapianto di fegato, tuttavia la recidiva post-trapianto è molto frequente ed è generalmente aggressiva, con una rapida progressione a cirrosi e

	F0-F3 (n. = 111)		CPT A (n. = 51)		CPT B (n. = 52)		CPT C (n. = 9)	
Genotipo (%)								
• 1a	72		67		73		78	
• 1b	27		33		25		22	
• 4	1		0		2		0	
Pz experienced (%)	78		90		85		89	
Durata trattamento (sett.)	12	24	12	24	12	24	12	24
Pazienti (n.)	55	56	26	25	26	26	5	4
Trattamento completato (%)	100	91	92	100	88	85	100	75
SVR12 (%)	96	98	96	96	85	83	60	67

Tabella IV. Riassunto delle caratteristiche dei pazienti e dei principali risultati dello studio condotto su pazienti con HCV in post-trapianto e stratificati per la gravità del danno epatico [13]

scompenso epatico. In queste categorie di pazienti le terapie a base di interferone sono state associate a bassi tassi di risposta ed elevata tossicità. L'efficacia e la sicurezza di LDV/SOF è stata valutata in uno studio di fase II che ha coinvolto 223 pazienti naïve ed experienced in post-trapianto con HCV di genotipo 1 e 4 [13]. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere LDV/SOF+RBV per 12 o 24 settimane (Tabella IV). Secondo i risultati preliminari dell'analisi il trattamento è risultato ben tollerato ed efficace e sono stati evidenziati alti tassi di SVR12 in tutti i gruppi di pazienti, indipendentemente dalla durata del trattamento (Tabella IV). Tassi di risposta inferiori sono stati osservati nei pazienti con malattia epatica più avanzata, ma poiché la casistica è molto limitata risulta impossibile trarre delle conclusioni. La SVR 12 in base alla stadiazione della malattia è stata: 96-98% nei soggetti F0-F3, 96% nei Child A, 83-85% nei Child B e 60-67% nei Child C. I più comuni eventi avversi sono stati: astenia, anemia, cefalea e nausea. Si sono verificati 9 eventi avversi in corso di studio e 5 decessi dovuti a emorragia digestiva, perforazione intestinale, complicazioni cardiache, progressione della cirrosi e leucoencefalite [13].

Pazienti con recidiva dopo regime SOF+RBV

I pazienti con HCV di genotipo 1 che vanno incontro a recidiva dopo il trattamento con SOF+RBV, potrebbero essere trattati con successo con LDV/SOF. È questa la conclusione di un piccolo studio pilota di fase II [14] che ha coinvolto 14 pazienti con HCV di genotipo 1, di cui il 50% con malattia epatica avanzata (punteggio 3 o 4 al *Knodell Histology Activity Index*), che presentavano recidiva dopo 24 settimane di trattamento con SOF+RBV. I pazienti sono stati ri-trattati con LDV/SOF per 12 settimane. Tutti i pazienti, compresi i 7 con malattia epatica avanzata, hanno riportato una risposta virologica sostenuta (100%) e il trattamento è risultato ben tollerato, con l'insorgenza di 4 eventi avversi di grado 3 e nessun evento avverso di grado 4 [14].

Questi risultati suggeriscono che **il paziente che ha fallito a un precedente trattamento con un regime a base di SOF, può essere ritrattato con successo con la combinazione LDV/SOF.**

Pazienti non responder ai DAA di prima generazione

La combinazione LDV/SOF sembrerebbe essere efficace anche nei pazienti con HCV di genotipo 1 che non hanno risposto a una precedente terapia con DAA di prima generazione (boceprevir e telaprevir). Come riportato nello studio di fase II ION-2 [8], infatti, la SVR12 dopo trattamento di 12 o 24 settimane con LDV/SOF con o senza RBV, è elevata anche nei pazienti che erano già stati trattati con PEG+RBV+inibitore della proteasi di prima generazione (93,9% e 96,9% nei regimi di 12 settimane e 98% e 100% nei regimi di 24 settimane) [8]. Lo studio di fase II LONESTAR [1], già descritto in precedenza, comprendeva 40 pazienti precedentemente trattati con DAA di prima generazione (boceprevir o telaprevir), di cui 27 non responder. Anche in questa popolazione di pazienti il trattamento per 12 settimane con LDV/SOF con o senza RBV è stato associato a un tasso di SVR12 pari a 100% e 95%, rispettivamente. Infine, come illustrato in precedenza, anche lo studio SIRIUS ha analizzato la risposta a 24 settimane di trattamento con LDV/SOF o 12 settimane con LDV/SOF+RBV in pazienti che non avevano risposto a precedente terapia sequenziale con PEG+RBV e PEG+RBV+inibitore della proteasi [10]. In particolare, su 155 pazienti, 59 erano stati trattati con PEG+RBV+telaprevir e 37 con PEG+RBV+boceprevir, in entrambi i gruppi il tasso di SVR12 è stato superiore al 96%.

Pazienti con coinfezione HIV/HCV

I pazienti con coinfezione HIV/HCV non sono più considerati una popolazione speciale di pazienti in quanto gli studi condotti con regimi terapeutici privi di IFN hanno mostrato tassi di risposta virologica simili a quelli riportati nei pazienti monoinfetti. Negli studi PHOTON 1 e 2, per esempio, la combinazione SOF+RBV ha mostrato risposte virologiche nei pazienti con HIV coinfectati con HCV simili a quelle riportate negli studi su pazienti con HCV monoinfetti [15]. Il tasso di recidiva riscontrato nei pazienti con genotipo 1 e 4 era di circa del 17% [15] e ciò ha suggerito che forse in queste tipologie di pazienti potesse essere appropriata l'aggiunta di un altro DAA per questo motivo

Lo studio di fase III ION-4 ha valutato l'efficacia e la sicurezza di LDV/SOF nel trattamento di pazienti HIV/HCV coinfeziti [16]. A 335 pazienti con HCV di genotipo 1 e 4 sia naïve che experienced (20% con cirrosi compensata) con coinfezione da HIV e in corso di trattamento antiretrovirale, è stato somministrato LDV/SOF per 12 settimane. Il tasso di SVR12 globale è stato del 96%; tassi simili sono stati riscontrati nei pazienti non cirrotici (96%), cirrotici (94%), naïve (95%) ed experienced (97%). Il trattamento con LDV/SOF è risultato ben tollerato, non sono state osservate variazioni nella conta dei CD4, nei livelli di HIV RNA e nei parametri renali e non sono state riportate interruzioni della terapia a causa di eventi avversi [16].

HCV genotipo 3

L'efficacia della combinazione LDV/SOF nei pazienti con HCV di genotipo 3 è stata valutata in due studi di fase II. Lo studio ELECTRON-2 [17] ha coinvolto 50 pazienti naïve con HCV di genotipo 3, con e senza cirrosi, che sono stati randomizzati a ricevere LDV/SOF o LDV/SOF+RBV per 12 settimane. Il tasso di SVR12 è stato del 64% nei pazienti che avevano ricevuto LDV/SOF, mentre con l'aggiunta di RBV il tasso di SVR12 è stato del 100%.

Il secondo studio ha valutato l'efficacia del trattamento con LDV/SOF+RBV per 12 settimane in 50 pazienti experienced con HCV di genotipo 3, di cui il 44% cirrotico [18]. In generale il tasso di SVR12 è stato dell'82%, nei pazienti con cirrosi la risposta virologica è stata minore rispetto ai non cirrotici (73% vs 86%) a suggerimento del fatto che in questa particolare tipologia di pazienti potrebbe essere utile estendere il periodo di trattamento.

Non essendo disponibili dati più consistenti la combinazione LDV/SOF nei pazienti con genotipo 3 è attualmente raccomandata per un periodo di 24 settimane in associazione con RBV [3].

HCV genotipo 4

La combinazione LDV/SOF induce un alto tasso di SVR12 nei pazienti, sia naïve che experienced, con HCV di genotipo 4, così come riportato dallo studio SYNERGY [19]. L'analisi ha valutato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con LDV/SOF in 21 pazienti trattati per 12 settimane e nei quali la SVR12 è stata del 95%. LDV/SOF è inoltre risultato ben tollerato e non è stato associato a nessun evento avverso di grado 3 o 4. Sarà necessario attendere i risultati di studi più ampi per confermare l'efficacia della combinazione in questa popolazione di pazienti.

Discussione

Dal 1986, anno di pubblicazione dei primi risultati di efficacia su IFN-alfa, il trattamento dei pazienti con infezione cronica da HCV si è notevolmente evoluto: grazie ai nuovi farmaci e alle nuove combinazioni che sono state immesse sul mercato negli anni è stato infatti possibile raggiungere tassi di risposta sempre maggiori, anche nei pazienti con cirrosi (Figura 1 e 2). Tuttavia, fino all'avvento dei DAA di seconda generazione gli unici trattamenti disponibili per l'HCV richiedevano la somministrazione di interferone e ribavirina, terapia gravata da numerosi effetti collaterali.

Con sofosbuvir per alcuni pazienti è iniziata una nuova era di trattamenti libera da IFN, ma la vera innovazione nel trattamento dei pazienti con HCV di genotipo 1 è rappresentata dalla recente registrazione della combinazione a dosaggio fisso LDV/SOF che negli studi registrativi di fase III, a fronte di una singola somministrazione giornaliera, ha dimostrato un tasso di risposta virologica sostenuta superiore al 90% [7-9]. Inoltre, accanto a un miglioramento nel corso degli anni del tasso di risposta al trattamento, vi è stata una progressiva riduzione della durata della terapia (Figura 1 e 2): a partire dalle 24 settimane con IFN, fino alle 8 settimane con LDV/SOF che sembrerebbero necessarie

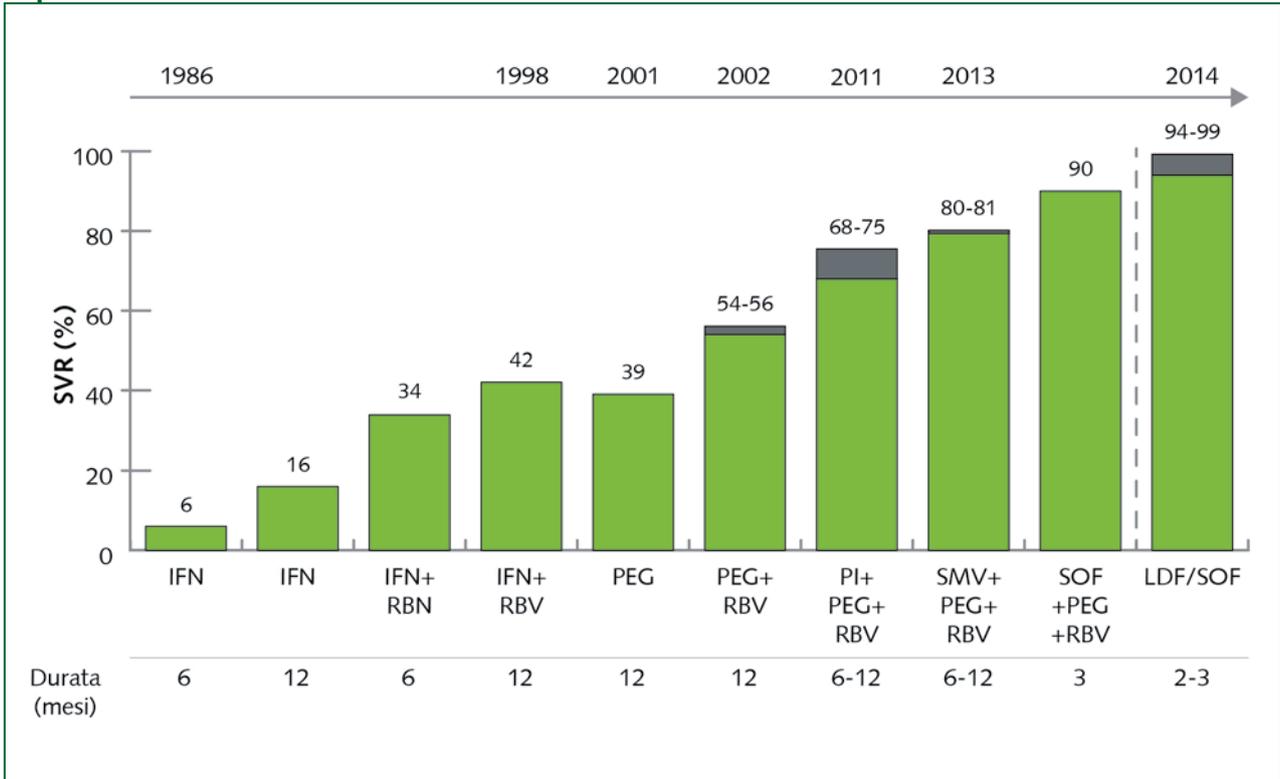


Figura 1. Tasso di SVR in pazienti naïve HCV di genotipo 1 [7-9,20-36]

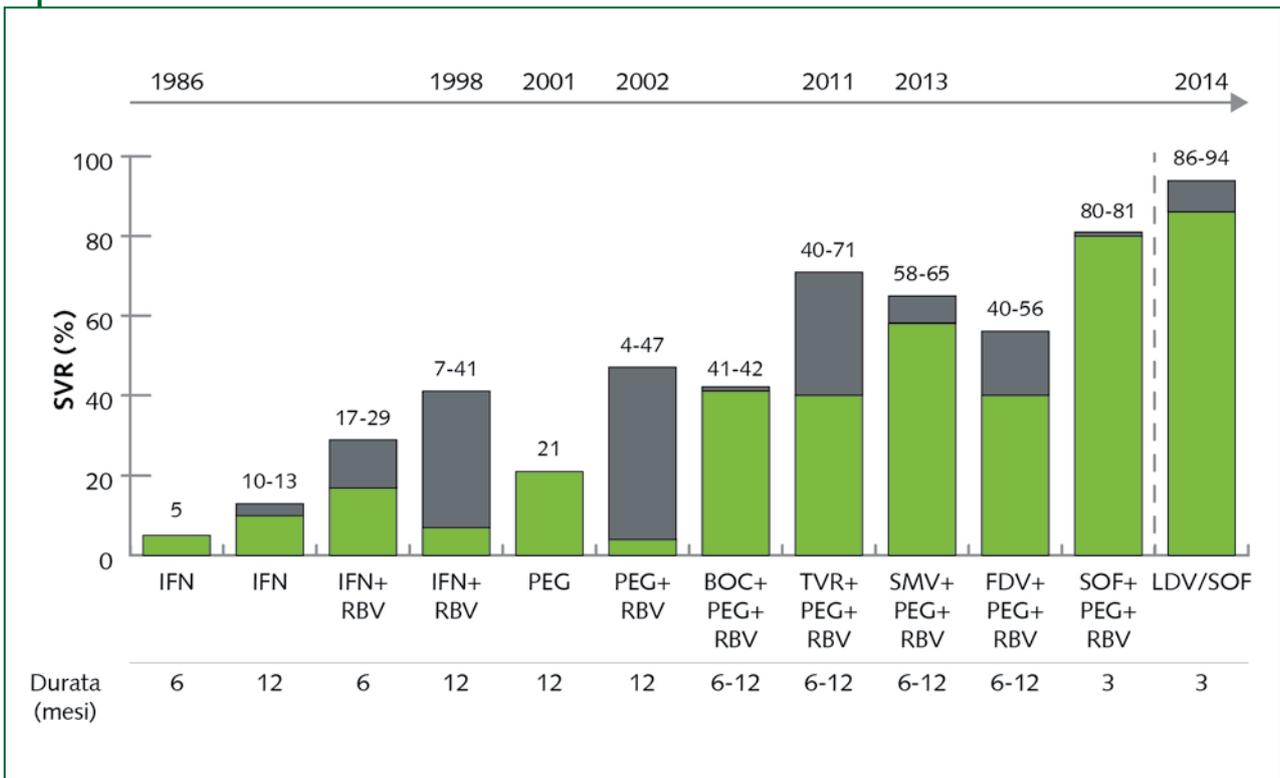


Figura 2. Tasso di SVR in pazienti naïve ed experienced con HCV di genotipo 1 con fibrosi/cirrosi [7-9,20-36]

al raggiungimento di SVR12 pari al 97% in pazienti naïve non cirrotici con HCV RNA < 6 milioni di UI/ml [3,9].

La combinazione fissa LDV/SOF è stata approvata dall'FDA e dall'EMA per il trattamento dei pazienti con HCV sia naïve che experienced. La durata del trattamento dipende dalla presenza di cirrosi e dall'eventuale fallimento di un precedente trattamento a base di IFN+RBV o IFN+RBV+inibitore della proteasi. Nei pazienti naïve non cirrotici con HCV RNA > 6 milioni di UI/ml il trattamento per 12 settimane con LDV/SOF è associato a SVR12 del 100% [7], mentre nei pazienti cirrotici 12 e 24 settimane con LDV/SOF sono associate a SVR12 = 97% [7]. Nei pazienti experienced con e senza cirrosi invece il raggiungimento di SVR12 intorno al 99% si ottiene con il trattamento di 24 settimane [8].

I risultati di alcuni studi clinici di fase II hanno dimostrato l'efficacia di 24 settimane di trattamento con LDV/SOF in associazione con RBV nei pazienti con cirrosi scompensata e nei pazienti che hanno recidiva di HCV post-trapianto, in entrambe le categorie sono stati raggiunti risposte virologiche intorno al 90%, ma la casistica risulta troppo esigua per trarre conclusioni [12,13]. Inoltre, il trattamento con LDV/SOF sarebbe efficace anche nel ritrattamento di pazienti con HCV in recidiva dopo precedente terapia con SOF+RBV [14] e in coloro che non avevano risposto a terapia con DAA di prima generazione [1,8,10]. Infine, è stato dimostrato un buon profilo di efficacia e sicurezza di LDV/SOF anche nei pazienti con coinfezione HIV/HCV con tassi di SVR12 del 96% e assenza di interazioni farmacologiche con la terapia antiretrovirale [16].

I dati clinici a supporto dell'utilizzo di LDV/SOF nei pazienti con HCV di genotipo 3 sono ancora limitati: è stata studiata l'efficacia di 12 settimane con LDV/SOF+RBV in pazienti naïve ed experienced con e senza cirrosi [17,18], ma non sono ancora disponibili dati di efficacia relativa in confronto a regimi di 24 settimane con SOF+RBV. Anche nei pazienti con genotipo 4 i dati sono ancora incompleti, sebbene incoraggianti [19], sarà pertanto necessario attendere i risultati di nuovi studi per confermare l'efficacia in questa popolazione di pazienti. L'efficacia di LDV/SOF nei confronti dei genotipi 2, 5 e 6, invece, non è ancora stata studiata [3].

Conclusioni

L'avvento dei farmaci ad azione virale diretta (DAA) di seconda generazione ha dato il via a una nuova era di trattamenti liberi da IFN rendendo la terapia dell'HCV più efficace, conveniente e tollerata. Mentre il tasso di abbandono del trattamento a base di IFN era molto elevato a causa della lunga durata della terapia e dell'insorgenza di eventi avversi, i regimi liberi da IFN sarebbero infatti associati non solo a outcome clinici migliori, ma anche a maggiore aderenza. La combinazione a dose fissa LDV/SOF è il primo regime a singola compressa in monosomministrazione giornaliera per il trattamento dei pazienti con HCV di genotipo 1 approvato per l'uso senza IFN e RBV [3,4]. La terapia *single-pill* a monosomministrazione giornaliera semplifica notevolmente il regime di trattamento dei pazienti con HCV di genotipo 1 e permette ad alcune categorie di pazienti cicli di terapia di sole 8 settimane [3]. Inoltre, il tasso di risposta virologica > 90% riscontrato nei pazienti trattati con LDV/SOF può per la prima volta far parlare non solo di trattamento, ma di cura dell'HCV.

Implicazioni per future ricerche

Sarebbero auspicabili studi clinici sui genotipi 2, 5 e 6 nei quali l'efficacia della combinazione LDV/SOF non è ancora stata valutata.

La review in breve

Quesito clinico	Illustrare una panoramica sulle evidenze cliniche di efficacia e sicurezza della combinazione a dose fissa ledipasvir/sofosbuvir nel trattamento dei pazienti con HCV
Tipo di review	Narrativa
Conclusioni	La terapia <i>single-pill</i> a monosomministrazione giornaliera LDV/SOF semplifica notevolmente il regime di trattamento dei pazienti con HCV di genotipo 1 e permette ad alcune categorie di pazienti cicli di terapia di sole 8 settimane, senza l'uso di IFN e RBV. Inoltre, il tasso di risposta virologica > 90% riscontrato nei pazienti trattati con LDV/SOF può per la prima volta far parlare non solo di trattamento, ma di cura dell'HCV.
Aree grigie	Assenza di dati più consistenti sull'efficacia della combinazione LDV/SOF nei pazienti con genotipo 3.

Bibliografia

1. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2014; 383: 515-23; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62121-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62121-2)
2. Sovaldi. Riassunto delle caratteristiche di prodotto
3. Harvoni. Riassunto delle caratteristiche di prodotto
4. U.S Food and Drug Administration. FDA approves first combination pill to treat hepatitis C. FDA News Release, ottobre, 2014. Disponibile su: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm418365.htm> (ultimo accesso marzo 2015)
5. European Medicine Agency. Harvoni recommended for the treatment of chronic hepatitis C. Press Release, 26/09/2014
6. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, et al. Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology* 2014; 146: 736-43; <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.11.007>
7. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1889-98; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1402454>
8. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1483-93; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1316366>
9. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1879-88; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1402355>
10. Bourlière M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, et al. Ledipasvir/sofosbuvir fixed-dosed combination is safe and efficacious in cirrhotic patients who have previously failed protease-inhibitor based triple therapy. 65th Annual Meeting of America Association for the Study of Liver Disease. Boston, 2014: Abstract LB-6
11. Bourlière M, Sulkowski M, Omata M, et al. An integrated safety and efficacy analysis of >500 patients with compensated cirrhosis treated with ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin. 65th Annual Meeting of America Association for the Study of Liver Disease. Boston, 2014: abstract 82
12. Flamm SL, Everson GT, Charlton MR, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with decompensated cirrhosis: preliminary results of a prospective, multicenter study. 65th Annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, 2014: abstract 239

13. Reddy KR, Everson GT, Flamm SL, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with post-transplant recurrence: preliminary results of a prospective, multicenter study. 65th Annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, 2014: Abstract 8
14. Osinusi A, Kohli A, Marti MM, et al. Re-treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection after relapse: an open-label pilot study. *Ann Intern Med* 2014; 161: 634-8; <http://dx.doi.org/10.7326/M14-1211>
15. Rockstroh JK, Puoti M, Rodriguez-Torres M, et al. Sofosbuvir and ribavirin therapy for the treatment of HIV/HCV coinfecting patients with HCV G 1-4 infection: the PHOTON-1 and -2 trials. 65th Annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, 2014: Abstract 195
16. Naggie S, Cooper C, Saag M, et al. Ledipasvir/sofosbuvir for 12 weeks in patients coinfecting with HCV and HIV-1: ION-4. The annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Seattle, 2015: abstract 152LB
17. Gane EJ, Hyland RH, Anet D, et al. Sofosbuvir/ledipasvir fixed dose combination is safe and effective in difficult-to-treat populations including genotype-3 patients, decompensated genotype-1 patients, and genotype-1 patients with prior sofosbuvir treatment experience. 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). Londra, 2016: abstract 06
18. Gane EJ, Hyland RH, An D, et al. High efficacy of LDV/SOF regimens for 12 weeks for patients with HCV genotype 3 or 6 infection. 65th Annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, 2014: abstract LB-11
19. Kapoor R, Kohli A, Sidharthan S, et al. treatment of hepatitis C genotype 4 with ledipasvir and sofosbuvir for 12 weeks: results of the SYNERGY trial. 65th Annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, 2014: abstract 240
20. Strader DB, Wright T, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-71; <http://dx.doi.org/10.1002/hep.20119>
21. Incivo. Riassunto delle caratteristiche di prodotto
22. Victrelis. Riassunto delle caratteristiche di prodotto
23. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199811193392101>
24. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998; 352: 1426-32; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07124-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07124-4)
25. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06102-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06102-5)
26. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa020047>
27. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-55; <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-140-5-200403020-00010>
28. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009; 361: 580-93; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0808010>
29. Pegasys – Riassunto delle caratteristiche di prodotto
30. Pegintron – Riassunto delle caratteristiche di prodotto

31. Jacobson I, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-1, a phase III trial. 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Amsterdam, 2013: abstract 1425
32. Manns M, Marcellin P, Poordad FP, et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-2, a phase III trial. 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Amsterdam, 2013: abstract 1413
33. Ferenci P, Asselah T, Foster GR, et al. Falaprevir plus pegylated interferon alfa2a and ribavirin in chronic HCV genotype-1 treatment-naïve patients: Final results from STARTVERSO1, a randomized, placebo-controlled phase III trial. 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Amsterdam, 2013: abstract 1416
34. Fontaine H, Hezode C, Dorival C, et al. SVR12 rates and safety of triple therapy including Telaprevir or Boceprevir in 221 cirrhotic non-responders treated in the French early access program (ANRS CO20-CUPIC). 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Amsterdam, 2013: abstract 60
35. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 1878-87; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1214853>
36. Lawitz E, Wyles D, Davis M, et al. Sofosbuvir + peginterferon + ribavirin for 12 weeks achieves 90% SVR12 in genotype 1, 4, 5, or 6 HCV infected patients: The NEUTRINO study. 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Amsterdam, 2013: abstract 1411