

La sperimentazione di nuove molecole antivirali nei pazienti trapiantati di fegato con recidiva HCV

Ivan Gardini

Presidente Associazione EPAC onlus

In Italia si eseguono mediamente circa 1.000 trapianti di fegato ogni anno. La qualità degli interventi eseguiti sono lusinghieri e ci pongono al vertice mondiale in questa particolare e delicata disciplina chirurgica.

Non meno del 50% dei pazienti sono trapiantati per cirrosi causate da agenti virali, quali HCV e HBV.

Mentre per l'HBV esistono protocolli consolidati per controllare la reinfezione, la recidiva da HCV è praticamente universale, ovvero avviene nel 100% dei trapianti HCV-relati.

Questa situazione impatta sfavorevolmente su numerosi fronti: riduzione della durata dell'organo trapiantato, riduzione della qualità della vita del paziente, talvolta necessità di ritrapianto nel breve-medio periodo, necessità di usare trattamenti antivirali scarsamente efficaci poiché mal tollerati e gravati da notevoli effetti collaterali, con ulteriore riduzione della QoL.

Tutto ciò impone decisioni di natura etica non facili da prendere per le equipe mediche, soprattutto in virtù di una mancanza cronica di organi da trapiantare tale da dover ricorrere a criteri di "selezione", ottimizzando le risorse disponibili.

L'eradicazione virale definitiva è attualmente l'obiettivo principale che risolve il problema alla radice. Purtroppo i trattamenti terapeutici disponibili (interferone peghilato + ribavirina), se assunti ai regimi standard, sono spesso mal tollerati dai pazienti. A causa dei notevoli effetti collaterali, i dosaggi sono ribassati e talvolta sospese le terapie, con la conseguente riduzione della compliance che risulta nettamente inferiore rispetto al paziente non trapiantato. Non trascurabili sono anche le possibili interazioni con i farmaci immunosoppressori, laddove una eventuale incompatibilità dei principi attivi potrebbe dare luogo a eventi inattesi e peggioramenti dello stato di salute del paziente.

I pazienti HCV positivi trapiantati e/o in attesa di trapianto, nutrono quindi forti aspettative sulle cd. "**nuove molecole**" Inibitori della proteasi o della polimerasi ed altri agenti terapeutici o qualsiasi altra tecnica in corso di sperimentazione che in linea teorica può incrementare le probabilità di eradicazione virale in una fase pre-trapianto o post-trapianto.

Sempre in linea teorica e da un punto di vista etico e sociale, il sottogruppo dei pazienti HCV positivi dovrebbe avere la priorità nella elaborazione dei trials da parte delle aziende farmaceutiche, poiché categoria particolarmente vulnerabile e svantaggiata a causa della recidiva e spesso con aspettative di vita inferiori rispetto ad altri sottogruppi, quali coinfetti, non responders, relapsers, ecc.

La realtà è ben diversa. Le fasi della sperimentazione clinica di una nuova molecola (o di una molecola per la quale è necessario ampliare l'indicazione terapeutica) sono regolamentate da rigidi protocolli nazionali e internazionali, che implicano tra

l'altro il coinvolgimento di commissione etiche, l'arruolamento di un certo numero di pazienti ed altri vincoli volti a garantire la massima sicurezza per il paziente.

Se da una parte queste procedure rappresentano una garanzia per milioni di persone, dall'altra penalizzano sottogruppi di pazienti particolarmente bisognosi, soprattutto se numericamente "poco appetibili" per il bilancio di una azienda farmaceutica. Il paziente che rientra in sottogruppi più bisognosi di altri spesso è anche portatore di problematiche che entrano in conflitto con strategie di marketing aziendale consolidate: ad esempio è risaputo come i pazienti "complicati" abbassino le percentuali di successo terapeutico, ma anche il riscontro di effetti collaterali particolarmente gravi (incluso il decesso) durante la sperimentazione clinica possono portare ad una significativa perdita di immagine per l'azienda e diffidenza sul prodotto in sperimentazione, sfiducia da parte dei pazienti (e anche degli investitori), e possibili rallentamenti nella progressione delle stesse sperimentazioni. In altre parole, per una azienda farmaceutica, la sperimentazione sui sottogruppi di pazienti particolarmente a rischio viene percepita come un pericolo dal quale stare alla larga.

Esiste tuttavia una realtà oggettiva e concreta sulla quale molti medici convergono: le nuove molecole per HCV procurano farmaco resistenza a tal punto da rendere davvero dubbioso il loro utilizzo sui trapiantati o pazienti in lista di attesa HCV+.

In qualità di pazienti riteniamo importante esplorare e dibattere questo argomento che ci tocca molto da vicino. Presupposti di partenza sono:

- L'esistenza di pazienti trapiantati di fegato motivati a sottoporsi a sperimentazioni cliniche e medici disponibili ad assisterli con tutte le cautele del caso. Sono perlopiù pazienti consapevoli di essere sicuramente destinati entro qualche anno a un ritrapianto nella migliore delle ipotesi, al decesso nella peggiore.
- La normativa vigente di riferimento è il Decreto 8 maggio 2003 "**Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica**" (uso compassionevole) e gli studi definiti <<**expanded access**>> ovvero protocolli di accesso allargato.
- L'Attività di sensibilizzazione a livello Europeo già posta in essere da gruppi organizzati di pazienti soprattutto infetti da HIV (E-CAB, ICAB).

L'obiettivo è quello di capire quali attività o proposte di modifica della normativa vigente siano praticabili per attivare corridoi e protocolli sperimentali più snelli e veloci e contemporaneamente mantenere alto lo standard di tutela dei pazienti e soddisfare le esigenze di tutti gli attori coinvolti: pazienti, medici, aziende farmaceutiche, Autorità regolatorie.

Il principio ispiratore è che le regole possono essere sempre migliorate se le modifiche possono aumentare concretamente la sopravvivenza e la qualità della vita dei cittadini-pazienti.