

LE INFEZIONI IN MEDICINA

*The Official Journal
of the Italian Society of Infectious
and Tropical Diseases*



is Indexed in EMBASE/Excerpta Medica,
Pubmed/Medline/Index Medicus, Scopus,
Ebsco, SCImago, Scirus, Google Scholar

A quarterly journal
on etiology, epidemiology,
diagnosis and therapy
of infections

Speciale 2 - 2020

LE INFEZIONI IN MEDICINA

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE ITALIAN SOCIETY OF INFECTIOUS AND TROPICAL DISEASES

A quarterly journal covering the etiological, epidemiological, diagnostic, clinical and therapeutic aspects of infectious diseases

Speciale 2 - 2020



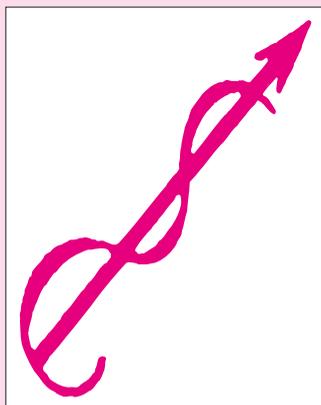
Edizioni Internazionali srl
Divisione EDIMES
Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia

Via Riviera 39 - 27100 Pavia
Phone +39 0382/526253
Fax +39 0382/423120
e-mail: edint.edimes@tin.it

Registrazione
Trib. di Milano n. 506
del 6/9/2007

Editorial office
Department of Medicine
and Surgery
University of Salerno, Italy
Largo Città di Ippocrate s.n.c.
84131 Salerno, Italy
Phone +39 089 672420
Fax +39 089 2144269
e-mail: info@infzmed.it
website: www.infzmed.it

Journal Manager and Publisher
P.E. Zoncada



SOMMARIO

Verso una politica sanitaria 5 **di screening e linkage to care** **per l'eliminazione** **dell'infezione da epatite C** **in Italia**

Loreta A. Kondili
Francesco S. Mennini
Massimo Andreoni
Sergio Babudieri
Ivan Gardini
Alessandro Rossi
Francesco P. Russo
Felice A. Nava
Stefano Vella

Stato dell'arte 29 **dell'eliminazione** **dell'HCV in Italia** **Passato-Presente-Futuro**

Loreta A. Kondili

LE INFEZIONI IN MEDICINA

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE ITALIAN SOCIETY OF INFECTIOUS AND TROPICAL DISEASES

A quarterly journal covering the etiological, epidemiological, diagnostic, clinical and therapeutic aspects of infectious diseases

EDITOR IN CHIEF

Silvano Esposito

Professor of Infectious Diseases, Department of Medicine,
University of Salerno, Italy

CO-EDITORS

Massimo Andreoni

Department of Infectious Diseases, University of Rome, "Tor Vergata", Rome, Italy

Giovanni Di Perri

Department of Infectious Diseases, University of Turin, Italy

Massimo Galli

Department of Infectious Diseases, University of Milan, Italy

MANAGING EDITORS

Silvana Noviello

Naples, Italy

Isabella Esposito

Naples Italy

ASSOCIATE EDITORS

HIV/AIDS

Andrea Calcagno

Unit of Infectious Diseases, Department of Medical Sciences,
University of Turin, "Amedeo di Savoia" Hospital, Turin, Italy

Roberto Cauda

Department of Infectious and Tropical Diseases, Catholic University
"Sacro Cuore", Rome, Italy

Vicente Soriano

UNIR Health Sciences School and Medical Center Madrid, Spain

VIRAL HEPATITIS

Giovanni Battista Gaeta

Department of Infectious and Tropical Diseases, University "Luigi Vanvitelli",
Naples, Italy

Kose Sukran

Izmir Tepecik Education and Research Hospital, Clinic of Infectious Diseases
and Clinical Microbiology, Izmir, Turkey

Gloria Taliani

Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Rome
"La Sapienza", Rome, Italy

FUNGAL INFECTIONS

Francesco Barchiesi

Department of Infectious Diseases, University of Marche,
"Umberto I Hospital", Ancona Italy

Pierluigi Viale

Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Bologna, Italy

BACTERIAL INFECTIONS

Matteo Bassetti

Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Genoa,
"San Martino" Hospital, Genoa, Italy

Saeed Kordo

Microbiology Department, Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust,
University of Southampton Medical School, Southampton, UK

CLINICAL MICROBIOLOGY

Francesco Giuseppe De Rosa

Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Turin,
"Amedeo di Savoia" Hospital, Turin, Italy

Samadi Kafil Hossein

Immunology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

INFECTIONS IN THE IMMUNOCOMPROMIZED HOST

Paolo Grossi

Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Insubria,
Varese, Italy

Marcello Tavio

Unit of Emerging and Immunosuppressed Infectious Diseases, Department
of Gastroenterology and Transplantation, Azienda Ospedaliero Universitaria,
Torrette Ancona, Italy

EMERGING INFECTIOUS DISEASES

Giuseppe Ippolito

National Institute for Infectious Diseases "Lazzaro Spallanzani" IRCCS,
Rome, Italy

Giovanni Rezza

Department of Infectious Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy

Alfonso J. Rodríguez-Morales

Faculty of Health Sciences, Universidad Tecnológica de Pereira (UTP),
Pereira, Risaralda, Colombia

CNS INFECTIONS

Pasquale Pagliano

Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Salerno, Italy

Matthijs C Brouwer

Department of Neurology, Center of Infection and Immunity Amsterdam,
Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam,
The Netherlands

RESPIRATORY INFECTIONS AND TUBERCULOSIS

Jaffar A Al-Tawfiq

Johns Hopkins Aramco Healthcare, Dhahran, Saudi Arabia

Roberto Parrella

Department of Infectious Diseases, AORN dei Colli, Naples, Italy

Alessandro Sanduzzi

Department of Pulmonology, University "Federico II", Naples, Italy

TROPICAL DISEASES

Spinello Antinori

Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Milan, Italy

Francesco Castelli

Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Brescia, Italy

Paniz-Mondolfi Alberto

Laboratory of Medical Microbiology, Department of Pathology,
Molecular and Cell-based Medicine, The Mount Sinai Hospital-ICahn
School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA

ANTRHROPOZOONOSES

Antonio Cascio

Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Palermo,
Palermo, Italy

Chiara Iaria

Infectious Diseases Unit, ARNAS Civico Di Cristina, Benefratelli Palermo,
Palermo, Italy

HISTORY OF INFECTIOUS DISEASES

Carlo Contini

Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Ferrara,
Ferrara, Italy

Gregory Tsoucalas

History of Medicine, Faculty of Medicine, University of Thessaly, Larissa,
Greece

LE INFEZIONI IN MEDICINA

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE ITALIAN SOCIETY OF INFECTIOUS AND TROPICAL DISEASES

A quarterly journal covering the etiological, epidemiological, diagnostic, clinical and therapeutic aspects of infectious diseases

EDITORIAL BOARD

Anyfantakis Dimitrios • Primary Health Care Centre of Kissamos, Chania, Crete, Greece

Atalay Mustafa Altay • Department of Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Erciyes University, Kayseri, Turkey

Biçer Suat • Department of Child Health and Pediatrics, Faculty of Medicine, Yeditepe University, Istanbul, Turkey

Bonnet Eric • Department of Infectious Diseases, Hôpital Joseph Ducuing, Toulouse, France

Borgia Guglielmo • Department of Infectious Diseases, University Federico II, Naples, Italy

Bouza Emilio • Division of Clinical Microbiology and Infectious Disease, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

Bouza Eiros José M^a • Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain

Brancaccio Giuseppina • Department of Infectious Diseases, University "Luigi Vanvitelli", Naples, Italy

Camporese Alessandro • Microbiology and Virology Department, Pordenone Hub Hospital, AAS 5 "Friuli Occidentale", Pordenone, Italy

Cardona-Ospina Jaime • Public Health and Infection Research Group, Faculty of Health Sciences, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia

Coppola Nicola • Department of Infectious Diseases, University "Luigi Vanvitelli", Naples, Italy

Corcione Silvia • Department of Infectious Diseases, University of Turin, Italy

Dal Tuba • Department of Medical Microbiology, Yildirim Beyazit University, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

de Araújo Filho João Alves • Institute of Tropical Pathology and Public Health, Federal University of Goiás, Goiânia, Brazil

d'Arminio Monforte Antonella • Infectious and Tropical Diseases Institute, University of Milan, San Paolo Hospital, Milan, Italy

dos Santos Vitorino Modesto • Medicine Department of Armed Forces Hospital (HFA) and Catholic University of Brasília, Brasília-DF, Brazil

Dryden Matthew • Department of Microbiology and Infection, Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust PHE, Porton, Salisbury, UK

Ece Gulfem • Medical Microbiology Laboratory, Medical Park Hospital, Izmir, Turkey

Erbay Riza Hakan • Department of Anesthesiology and Reanimation, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey

Garau Javier • Department of Medicine, Hospital Universitario Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, Spain

Gentile Ivan • Department of Infectious Diseases, University "Federico II", Naples, Italy

Giacometti Andrea • Clinic of Infectious Diseases, Polytechnic University of Marche, Ancona, Italy

Giamarellou Helen • 1st Department of Internal Medicine-Infectious Diseases, Hygeia General Hospital, Athens, Greece

Gould Ian • Medical Microbiology, Aberdeen Royal Infirmary, Foresterhill, Aberdeen, UK

Gyssens Inge • Department of Medicine, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

Gupta Nitin • Department Infectious Disease, Kasturba Medical College, Manipal, India

Karamanou Marianna • Department of History of Medicine, Medical School, University of Crete, Heraklion, Greece

Kazama Itsuro • Department of Physiology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai, Miyagi, Japan

Lakatos Botond • Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Saint Laszlo Hospital Budapest, Budapest, Hungary

Lari Rastegar • Department of Microbiology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Lipsky Benjamin Alan • Department of Medicine, University of Washington, Veterans Affairs Puget Sound Health Care System, Seattle, WA, USA

Lye David • Department of Infectious Diseases, Institute of Infectious Diseases and Epidemiology, Tan Tock Seng Hospital, Singapore

Mandato Claudia • Department of Pediatrics, Santobono - Pausilipon Pediatric Hospital, Naples, Italy

Marinis Athanasios • Second Department of Surgery, Areteion University Hospital, Athens Medical School, University of Athens, Athens, Greece

Marvaso Alberto • Department of Surgery, "Rizzoli" Hospital, Ischia, Naples, Italy

Mastroianni Claudio • Department of Infectious Diseases, University "La Sapienza", Rome, Italy

Menichetti Francesco • Infectious Diseases Clinic, "Nuovo Santa Chiara" University Hospital, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa, Italy

Meletis Georgios • Department of Microbiology, AHEPA University Hospital, Thessaloniki, Greece

Milkovich Gary • RJM Group, LLC, Woodbridge, VA, USA

Nava Alice • Microbiology Laboratory, Niguarda Hospital, Milan, Italy

Novelli Andrea • Department of Health Sciences, University of Florence, Florence, Italy

Paniz-Mondolfi Alberto • Laboratory of Medical Microbiology, Department of Pathology, Molecular and Cell-based Medicine, The Mount Sinai Hospital-Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA

Papadopoulos Antonios • Department of Internal Medicine, Attikon University Hospital, Athens, Greece

Paparizos Vassilios • HIV/AIDS Unit, Department of Dermatology and Venereology, "Andreas Sygros" Hospital, Athens, Greece

Parvizi Javad • Rothman Institute, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA

Pea Federico • Institute of Clinical Pharmacology, Department of Medicine, University of Udine, Udine, Italy

Pisaturo Maria Antonietta • Department of Infectious Diseases, AORN dei Colli, "D. Cotugno" Hospital, Naples, Italy

Scaglione Franco • Department of Oncology and Onco-Hematology, University of Milan, Milan, Italy

Scotto Gaetano • Microbiology and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine and Surgery, University of Foggia, Foggia, Italy

Segreti John • Department of Infectious Diseases, Rush University Medical Center, Chicago, IL, USA

Soriano Alex • Department of Infectious Diseases, Hospital Clinic of Barcelona, University of Barcelona, Barcelona, Spain

Stefani Stefania • Laboratory of Molecular Microbiology and Antibiotic Resistance, Department of Biomedical Sciences, University of Catania, Catania, Italy

Tambic Andrasevic Arjana • Department of Clinical Microbiology, University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljevic", Zagreb, Croatia

Trinks Julieta • Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina

Tumbarello Mario • Department of Infectious Diseases, Catholic University "Sacro Cuore", Rome, Italy

Ünal Serhat • Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey

Yalcin Arzu Didem • Department of Internal Medicine, Antalya Research and Training Hospital, Antalya, Turkey

Yalcin Nevzat • Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Antalya Education and Research Hospital, Antalya, Turkey

Verso una politica sanitaria di *screening* e *linkage to care* per l'eliminazione dell'infezione da epatite C in Italia

Loreta A. Kondili¹, Francesco S. Mennini², Massimo Andreoni³, Sergio Babudieri⁴, Ivan Gardini⁵, Alessandro Rossi⁶, Francesco P. Russo⁷, Felice A. Nava⁸, Stefano Vella⁹

¹Centro Nazionale per la Salute Globale, Istituto Superiore di Sanità, Roma;

²Facoltà di Economia, Università Tor Vergata, Roma;

³Direttore Scientifico della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT);

⁴Direttore Scientifico della Società Italiana di Medicina e Sanità Penitenziaria (SIMSPe);

⁵Presidente dell'Associazione dei Pazienti EpaC Onlus;

⁶Rappresentante della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG);

⁷Rappresentante dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF);

⁸Direttore del Comitato Scientifico Nazionale della Federazione Italiana degli Operatori dei Dipartimenti e dei Servizi delle Dipendenze (FeDerSerd);

⁹Centro per la Salute Globale, Università Cattolica Sacro Cuore, Roma;

SUMMARY

Il 19 novembre 2019, presso lo Spazio Canova in Roma si è tenuta la Tavola Rotonda dal titolo: "Verso una politica nazionale di screening e linkage to care per l'eliminazione dell'infezione da epatite C in Italia", in cui è stato presentato il contributo e il punto di vista della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT), dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), della Società Italiana di Medicina e Sanità Penitenziaria (SIMSPe), della Società Scientifica Italiana nel settore delle Dipendenze (FeDerSerd), della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG) e dell'Associazione dei pazienti EpaC. La tavola rotonda è stata coordinata da esperti del Centro Nazionale per la Salute Globale dell'Istituto Superiore di

Sanità ed economisti sanitari della Facoltà di Economia dell'Università Tor Vergata di Roma.

PUNTI DI DISCUSSIONE

La Tavola Rotonda, nata con l'obiettivo di dedicare un'apposita giornata di studio prospettico della tematica, si è incentrata sui percorsi attuali di screening e *linkage to care* delle persone con infezione da HCV nel nostro Paese, allo scopo di produrre un documento che partendo dalle evidenze sulla costo-efficacia delle strategie di screening, proponesse percorsi condivisi e condivisibili per la realizzazione del Piano Nazionale di eliminazione dell'HCV in Italia.

INTRODUZIONE

Nel maggio 2016, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha approvato la strategia per il settore sanitario globale (GHSS) sull'epatite virale

2016-2021. Il GHSS considera l'epatite virale una minaccia per la salute pubblica e suggerisce l'eliminazione dell'epatite virale, entro l'anno 2030 (riducendo le nuove infezioni del 90% e la mortalità del 65%). Attraverso stime mondiali, vengono descritte le azioni necessarie per progredire verso una strategia globale di eliminazione, concentrandosi sull'epatite B e C, responsabili del 96% della mortalità per epatite. La proposta di eliminazione dell'infezione da HCV ha coinvolto numerosi Sta-

Indirizzo per la corrispondenza

Loreta Kondili

E-mail: loreta.kondili@iss.it

ti ed è già presente nell'agenda dei sistemi sanitari più sviluppati. L'obiettivo e la portata di tale impresa è quello che ogni Stato rafforzi o organizzi la pianificazione e proceda con convinzione verso questa direzione. Per tale ragione, risulta fondamentale promuovere il dialogo e il coordinamento tra tutti gli *stakeholders* che, a vario titolo, sono chiamati a contribuire a questa sfida, per migliorare le strategie di intervento rendendole efficaci ed efficienti, a partire da ogni singolo Stato ed in sintonia con gli organismi sovranazionali. Come si inserisce l'Italia in questo contesto? Considerando l'elevato numero di pazienti già trattati grazie alle politiche sanitarie di accesso ai farmaci ad azione antivirale diretta (DAA), l'Italia fa parte dei 12 paesi che si stanno incamminando verso il raggiungimento dei target fissati dall'OMS per eliminazione dell'HCV, a patto di mantenere alto il numero dei trattamenti antivirali. Per individuare i pazienti da trattare e scoprire il sommerso è necessaria una stretta interazione tra il mondo scientifico, sanitario e politico, sia a livello centrale che regionale, coinvolgendo le strutture mediche territoriali, i medici di medicina generale (MMG) e i centri prescrittori intorno ad un unico obiettivo: l'eliminazione dell'infezione da HCV entro l'anno 2030. Riusciremo a mantenere elevato il numero dei pazienti da trattare con le politiche sanitarie attuali? Quali sono le strategie da promuovere per scoprire il sommerso di infezione da HCV?

Quali sono le evidenze italiane e come ci stiamo muovendo verso questa direzione?

Questa tavola rotonda ha cercato di rispondere a tali domande, grazie al prezioso contributo dei rappresentanti dei vari ambiti, dal mondo clinico, economico e istituzionale a quello sociale con l'Associazione dei pazienti, al fine di produrre un documento tecnico contenente evidenze scientifiche utili per le politiche sanitarie di screening e *linkage to care* nella lotta all'infezione da HCV in Italia.

■ DATI EPIDEMIOLOGICI SULL'INFEZIONE DA HCV

Epatite cronica causata da HCV nel mondo

L'epatite C rimane un problema di salute globale e continua ad avere un grande impatto umano, sociale ed economico. Secondo il più recente rapporto globale dell'OMS, 71 milioni di persone sono cronicamente infette dall'epatite C e di queste, l'80% non viene diagnosticato, principal-

mente perché asintomatico, e il 93% rimane non trattato. Anche in paesi con alti livelli di consapevolezza dell'epatite C, è stato diagnosticato meno del 40% dei pazienti infetti e una percentuale ancora inferiore ha ricevuto una terapia antivirale. A livello globale, più di 1095 persone muoiono ogni giorno per HCV e 400.000 persone muoiono ogni anno per malattie epatiche correlate all'HCV [1-3]. La Figura 1 riporta le stime del 2018 calcolate dal Polaris Observatory.

Inoltre, nel 2017 in Europa, nonostante la disponibilità dei DAA, è stato diagnosticato un carcinoma epatocellulare (HCC) su 16.000 pazienti e sono stati registrati 22.500 decessi correlati all'epatite cronica C, ovvero ogni 25 minuti è deceduta una persona per complicanze epatiche da HCV. Inoltre, in assenza di un efficace terapia eradicante dell'infezione da HCV tra il 2017 e il 2030 si possono stimare 136.000 decessi aggiuntivi, 90.000 ulteriori casi di HCC e 71.000 casi di cirrosi scompensata [2-5]. Sebbene l'HCV continui a diffondersi in gran parte come "pandemia silenziosa", la sua eliminazione è possibile grazie alla disponibilità di nuovi trattamenti con DAA e dall'attuazione di pratiche di prevenzione. Tuttavia, nonostante per la prima volta nella storia esista un trattamento curativo ad azione rapida per una malattia virale cronica diffusa, con scarso rischio di resistenza o ricaduta, nella maggior parte dei paesi l'eliminazione dell'HCV rappresenta una seria sfida per i budget sanitari. Oltre ai costi del trattamento, un ulteriore impatto sul budget sanitario è rappresentato dai costi per aumentare i test di screening per individuare le persone infette non identificate

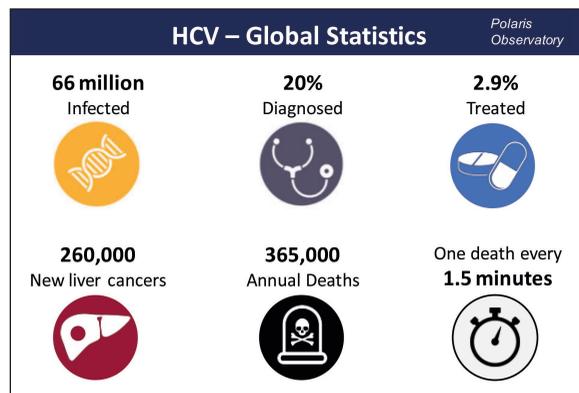


Figura 1 - Stime globali dell'infezione da HCV per l'anno 2018.

Polaris Observatory (<http://www.polarisobservatory.org/>).

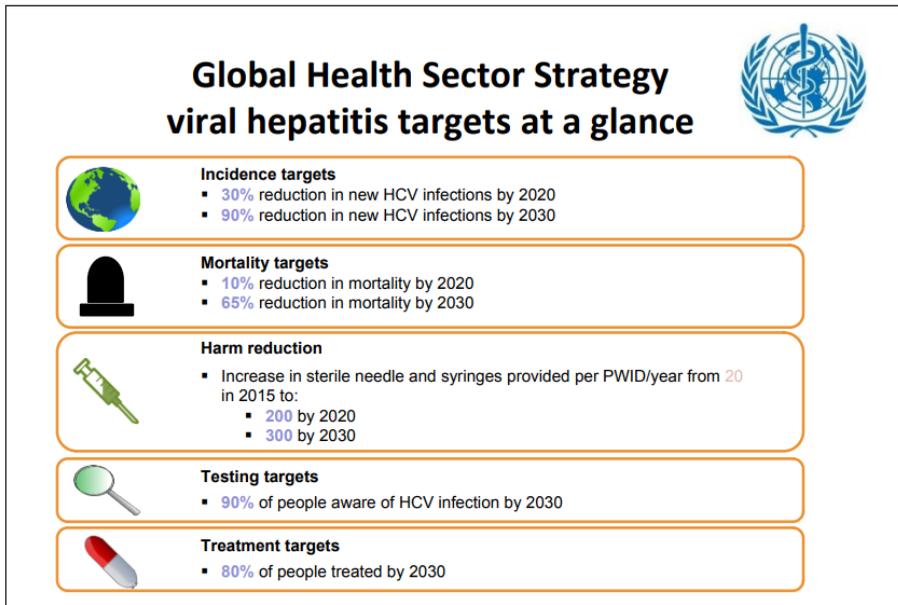


Figura 2 - Target di eliminazione dell'epatite virale secondo la strategia per il settore sanitario globale (GHSS).
Polaris Observatory (<http://www.polarisobservatory.org/>).

e per implementare modelli di assistenza efficaci per diverse popolazioni. Il 28 maggio 2016, l'OMS ha pubblicato la strategia globale del settore sanitario sull'epatite virale, approvata da tutti gli Stati membri in occasione dell'Assemblea mondiale

della sanità, che mira a raggiungere l'eliminazione dell'epatite virale, considerata una minaccia per la salute pubblica, entro il 2030, fissando tale obiettivo in due tempi (2020 e 2030) come indicato in Figura 2 e Figura 3 [6].

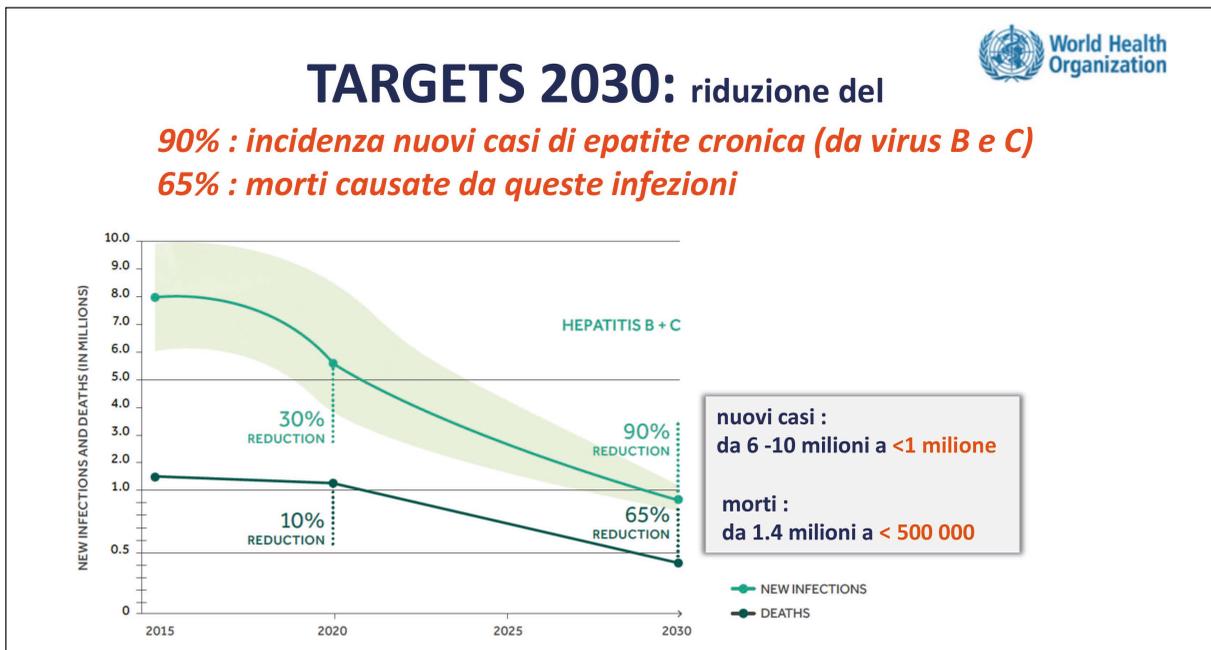


Figura 3 - Target dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per l'eliminazione dell'infezione da HCV entro il 2030.
<http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>

Stima dell'infezione da HCV in Italia

L'Italia ha la più alta prevalenza di HCV in Europa e il più alto tasso di decessi causati da HCC e cirrosi epatica. Prima dell'arrivo dei farmaci DAA, ogni anno in Italia si riportavano più di 20.000 decessi dovuti a complicanze della malattia epatica cronica, nel 65% dei quali l'HCV rappresentava il principale fattore eziologico [7]. Secondo i dati dell'Eurostat, nel 2016 l'Italia si collocava al primo posto per il tasso più alto di mortalità per epatiti virali tra gli Stati membri dell'UE, con 38 morti per epatite virale per milione di abitanti [8]. Uno studio italiano condotto mediante l'analisi dei dati provenienti dal Registro Nazionale delle cause di morte, ha messo in evidenza che nell'1,6% dei decessi avvenuti in persone di età ≥ 20 anni, è presente l'infezione da HCV [9]. Il tasso di morta-

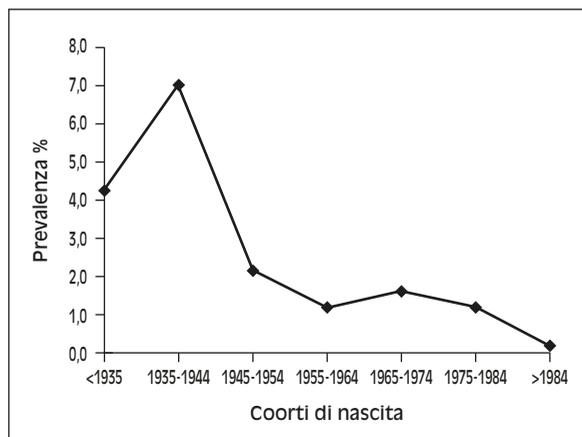


Figura 4 - Prevalenza di HCV per coorti di nascita.
Andriulli e coautori 2019 [11].

lità associato all'infezione da HCV aumenta esponenzialmente con l'età in entrambi i sessi e risulta maggiore nel Sud Italia, con il picco più elevato fra le persone anziane con età ≥ 60 anni. Nel 2018 si stimavano 12.800 decessi attribuibili all'epatocarcinoma, di cui la cirrosi epatica da HCV rappresenta una delle cause principali [10]. In Italia circa 200 mila persone convivono con una cirrosi epatica che riconosce come fattore di rischio principale l'infezione da HCV.

Non sono disponibili studi di prevalenza a livello nazionale e i rapporti di studi locali o associazioni di pazienti stimano tassi di prevalenza potenzialmente inferiori a quella reale.

Stime recenti della prevalenza di HCV nel 2015, basate su un campionamento random (4907 persone) dalle liste di assistiti di MMG in 5 aree metropolitane (Torino, Roma, Napoli, Bari e Catania), riportano una prevalenza dell'HCV-RNA EpaC in circa l'1,7% della popolazione generale adulta. La maggior prevalenza d'infezione è stata trovata in persone con età >70 anni, che conferma ancora una volta l'effetto coorte dell'infezione in Italia, ossia la diminuzione del rischio dell'acquisizione dell'infezione da HCV nelle nuove generazioni (Figura 4). È stato confermato anche un gradiente di prevalenza Nord-Sud (1,6-2,4%), ben evidente nella classe di età >70 anni, dato riportato anche negli studi di prevalenza condotti negli anni 90, dopo la scoperta dell'HCV (Tabella 1) [11]. Risultati sovrapponibili sono riportati anche da un altro studio condotto nell'area metropolitana di Napoli [12].

I dati emersi da due indagini condotte dall'EpaC Onlus (associazione dei pazienti con epatite) hanno stimato un numero di circa 240.000 pazienti con

Tabella I - Prevalenza di anti-HCV per coorte di nascita e per area geografica in cinque aree metropolitane italiane nel 2015 [11].

Coorti di nascita	Nord	Centro	Sud
	No. positivi / No. testati (%)	No. positivi / No. testati (%)	No. positivi / No. testati (%)
> 1984	0/160 (0.0)	1/100 (1.0)	0/264 (0.0)
1975-1984	1/165 (0.6)	4/153 (2.6)	3/334 (0.9)
1965-1974	2/180 (1.1)	3/170 (1.8)	9/518 (1.7)
1955-1964	5/172 (2.9)	2/161 (1.2)	5/677 (0.7)
1945-1954	4/151 (2.6)	2/182 (1.1)	15/639 (2.3)
1935-1944	4/124 (3.2)	11/171 (6.4)	32/374 (8.6)
<1935	0/45 (0.0)	3/63 (4.8)	6/104 (5.8)
Totale	16/997 (1.6)	26/1000 (2.6)	70/2910 (2.4)

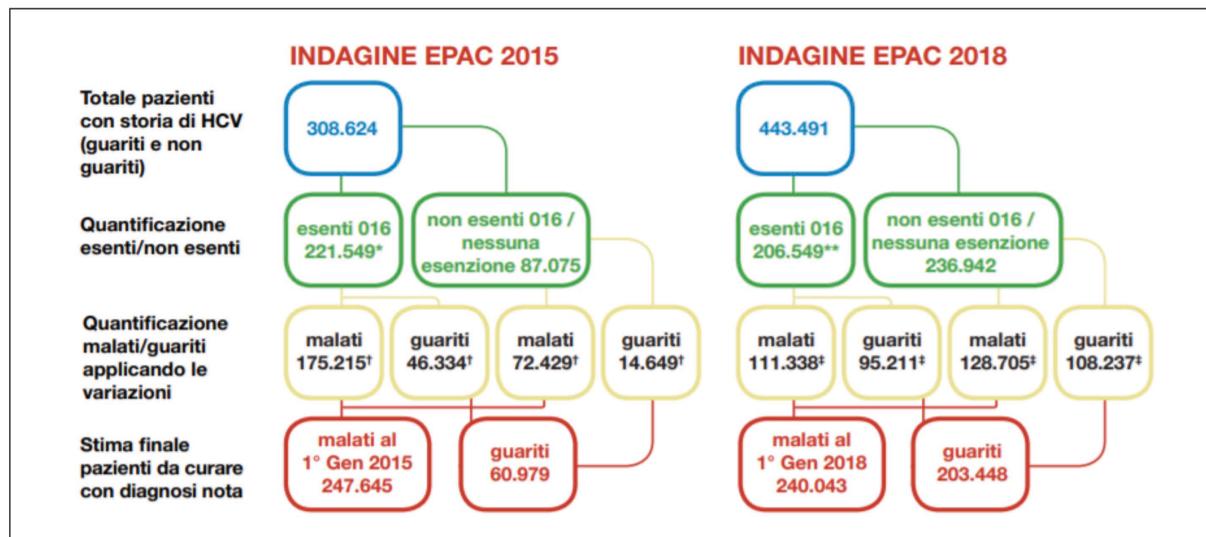


Figura 5 - Sintesi di confronto indagini EpaC 2015/2018.

Dati EpaC [13].

Tabella II - Numero di pazienti infetti ancora da trattare in Italia (Stima ottobre 2019) [14].

	Il Numero Assoluto		
	Referenza	Limite di confidenza 95%	
		Il più basso	Il più alto
Totale	410.775	388.627	425.800
Totale F0-F3	281.809	209.531	364.910
Totale F4	128.966	44.471	198.119
<i>Gruppi a rischio</i>			
Utilizzatori di droghe (PWID)			
F0-F3	146.652	106.911	187.821
F4	58.001	17.356	95.199
Tatuaggi/trattamenti estetici			
F0-F3	81.153	64.865	91.101
F4	11.928	2.791	27.734
Trasmissione Sessuale			
F0-F3	33.871	26.922	38.691
F4	2.615	404	7.750
Nosocomiale +Trasfusioni			
F0-F3	18.038	6.867	50.081
F4	54.567	22.598	65.670
Trasmissione Verticale			
F0-F3	2.095	1.058	3.331
F4	1.854	589	2.634

*La popolazione totale Italiana è di 60.391.000 secondo i dati ISTAT 2018 (42). PWID = people who inject drugs

Stadi di fibrosi del fegato: F0-F3 = asintomatici; potenzialmente non diagnosticati/*unlinked to care*; F4 = sintomatici; potenzialmente da realizzare il *linkage to care* e la cura.

diagnosi nota quindi con un'infezione in atto nel 2018. Questi dati di stima sono basati sui codici di esenzione per malattie epatiche virali e pertanto potrebbero essere sottostimati anche se corretti per il dato di esenzione totale. Tuttavia, il numero stimato si riferisce solo ai pazienti già diagnosticati e suggerisce che c'è molto lavoro ancora da fare, sia verso le persone con diagnosi nota ma ancora non trattati, che verso quelli con un'infezione ancora non nota. [13] (Figura 5).

Nell'ultima riunione annuale dell'Associazione Americana delle Malattie del Fegato (AASLD-2019) è stato presentato un lavoro di analisi matematica modellistica sulla stima di prevalenza dell'infezione non diagnosticata in Italia [14]. Il lavoro si basa su modello di probabilità chiamata Baesiana, utilizzando i dati di letteratura esistenti, validati da un panel di esperti italiani, e simulando probabilità di transizione della malattia del fegato HCV correlata secondo la sua storia naturale. Nel modello sono stati considerati i tassi di mortalità naturale non HCV correlata secondo i dati ISTAT e il numero di trattati, sia quello stimato con terapie a base di interferone (Expert meeting data) che quello dei pazienti trattati con i DAA (secondo i dati del registro AIFA per il monitoraggio dei DAA aggiornato a ottobre 2019). Secondo questi dati, circa 410.000 pazienti sono ancora da diagnosticare/*linked to care* e trattare, di cui circa 128.000 con diagnosi di cirrosi, e 280.000 con uno stadio di fibrosi F0-F3 quindi potenzialmente asintomatici [13]. I dati di distribuzione di questi individui secondo le vie di trasmissione più probabili in Italia sono riportati in Tabella II e in Figura 6.

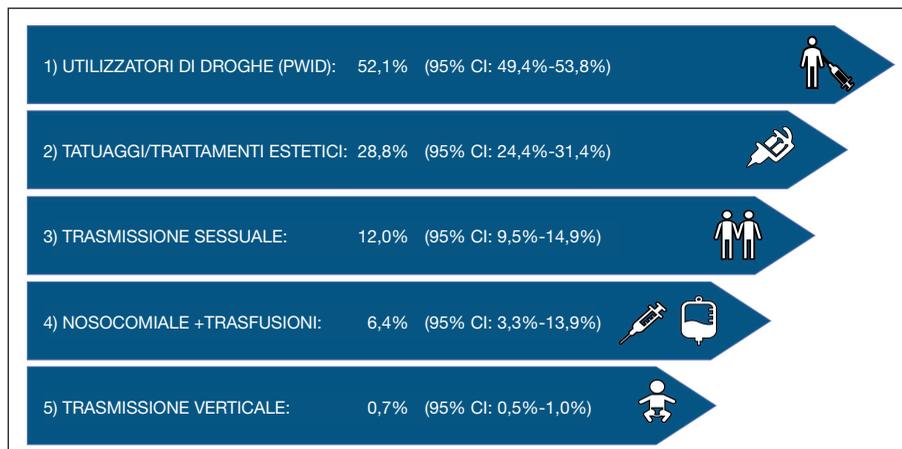
Si stima dunque che in Italia ci siano circa 280 mila pazienti con infezione da HCV asintomatici ancora da diagnosticare, di cui circa 146 mila avrebbero contratto l'infezione attraverso l'utilizzo attuale o pregresso di sostanze stupefacenti, circa 81 mila mediante i tatuaggi o piercing o trattamenti estetici a rischio, prima o subito dopo la scoperta dell'HCV e circa 30 mila attraverso la trasmissione sessuale. E se ad oggi il paziente trattato con gli antivirali di ultima generazione ha un'età media di 65 anni e riporta prevalentemente come fattore di rischio pregresso trasfusioni di sangue o quella nosocomiale attraverso l'utilizzo di siringhe non monouso nel passato, quello con infezione non diagnosticata si stima invece avere un'età compresa tra i 30 e i 55 anni che ha come principale fattore di rischio la tossicodipendenza e trattamenti estetici a rischio [14].

In effetti in Italia l'ondata di infezione attraverso lo scambio di siringhe per uso di droga o utilizzo di aghi non monouso per trattamenti estetici risulta più recente (verso gli anni 1980-1990) rispetto alla prima diffusione epidemica dell'infezione da HCV (verso gli anni 1950-1960), quest'ultima responsabile delle infezioni nelle persone più anziane, con un'infezione molto probabilmente nella maggior parte diagnosticata e curata [15, 16].

■ RITORNO D'INVESTIMENTO PER LA TERAPIA ANTI-HCV IN ITALIA

Dal punto di vista economico, sono stati studiati in Italia l'efficacia delle terapie con i DAA e la sostenibilità dei loro costi [17-20]. I dati hanno dimo-

Figura 6 - Proporzione di prevalenze secondo le vie principali di trasmissione dell'infezione da HCV [14].



strato un guadagno clinico ed economico, nonché la sostenibilità dell'investimento per la terapia con i DAA. Nel 2014, un primo studio proposto da Mennini et al. [19] ha tentato di fornire ai decisori informazioni fondamentali per la riflessione e per consentire di pianificare azioni razionali ed economicamente sostenibili, con l'obiettivo di controllare l'eliminazione dell'infezione. Nello studio, gli autori hanno calcolato l'effetto economico in termini di costi diretti e indiretti (esclusi i costi dei farmaci) del trattamento dell'infezione cronica da HCV con i DAA di seconda generazione in Italia, stimando un risparmio tra i 192 e i 198 milioni di Euro. L'ulteriore ipotesi da testare era valutare se l'alto numero di pazienti trattati con i DAA comportasse un aumento degli investimenti associati ai costi di acquisizione dei farmaci da parte del Sistema Sanitario Nazionale (SSN), ma anche un aumento dei risparmi sui costi dell'assistenza sanitaria come conseguenza dell'eliminazione delle malattie legate all'HCV. Restava quindi da stabilire se i due costi si sarebbero compensati nel tempo. Per testare questa ipotesi e per valutare la tempistica di un potenziale ritorno dell'investimento che il SSN ha affrontato per l'acquisto dei DAA è stato condotto uno studio modellistico utilizzando i dati *real life* dei pazienti trattati nella coorte PITER (*Piattaforma Italiana per lo studio delle Terapie delle epatiti viRali*). La coorte PITER è un campione rappresentativo di pazienti in cura in Italia [20]. L'obiettivo finale era stimare la quantità di tempo necessario affinché gli investimenti iniziali del SSN nel trattamento dell'infezione da HCV si traducessero in risparmi cumulativi dei costi grazie all'eliminazione delle malattie ad essa correlate.

Sono stati analizzati due periodi di trattamento che presentavano due accessi diversi ai farmaci antivirali [18]. L'analisi ha riguardato i pazienti trattati attraverso "il trattamento prioritizzato", cioè pazienti con uno stadio di malattia severa (Fibrosi F3/F4) trattati negli anni 2015-2016 e quelli trattati nel 2017 attraverso un trattamento universale indipendente dallo stadio di fibrosi del fegato (Fibrosi F0-F4). Il confronto del trattamento è stato basato verso uno scenario di non trattamento, quindi della progressione naturale della malattia secondo delle probabilità di transizione da una fase del danno epatico all'altra come riportato in letteratura.

I risultati ottenuti per i due periodi analizzati han-

no mostrato che la distribuzione dello stadio di fibrosi nei pazienti trattati rappresenta uno dei principali driver del ritorno degli investimenti dal punto di vista del SSN italiano. L'analisi degli eventi clinici potenzialmente evitati in 20 anni mostra un impatto significativo del trattamento prioritizzato (anno 2015/2016) sulla riduzione di gravi esiti clinici, come la progressione della cirrosi in cirrosi scompensata, sviluppo di epatocarcinoma e necessità di trapianto di fegato. Una volta stabilita la cirrosi, la probabilità di epatocarcinoma e di uno scompenso epatico (emorragia dalle varici esofagee, ascite, encefalopatia) aumenta progressivamente più velocemente rispetto alla progressione nelle fasi iniziali del danno, provocando un alto rischio di morte. I pazienti trattati durante il 2015 presentavano fibrosi epatica avanzata con una probabilità di rapida progressione della malattia epatica in assenza di un trattamento efficace. L'effetto clinico del trattamento in questi pazienti, ossia l'effetto dell'eliminazione virale in un fegato con stadio di fibrosi già avanzata, è molto visibile in quanto anche se non azzerava il rischio di progressione del danno lo diminuisce notevolmente. L'effetto clinico del trattamento in termini di riduzione del rischio di complicanze del fegato cirrotico, è stato meno visibile negli altri due periodi (2016 e 2017) in quanto una buona parte dei pazienti trattati erano principalmente nelle fasi di fibrosi meno gravi, soprattutto nel 2017. In questi pazienti, in assenza della terapia, la progressione del danno del fegato avrebbe continuato, ma i gravi esiti della malattia epatica potrebbe comparire in un arco temporale di 20 anni solo in parte di loro (Figura 7). Nonostante si osservi una riduzione dei costi nel tempo e soprattutto un grande effetto clinico in termini di gravi esiti clinici evitati, per i pazienti trattati in fasi molto avanzate del danno del fegato, un ritorno degli investimenti in termini monetari potrebbe anche non verificarsi. I dati clinici di vita reale suggeriscono che dopo l'eradicazione virale dovuta al trattamento con DAA nella fase di cirrosi, alcuni pazienti hanno migliorato significativamente i test di funzionalità epatica, anche se alcuni potrebbero continuare a deteriorarsi, pertanto la sorveglianza dell'HCC deve continuare nonostante l'eliminazione del virus. Inoltre, in diversi studi è stato riportato un miglioramento della funzionalità epatica che ha portato una riduzione della necessità di trapianto di fegato dopo l'eradicazione dell'HCV con

terapia antivirale. Tuttavia i costi principali di gestione della malattia del fegato HCV correlata persistono, indipendentemente dall'eradicazione del virus in pazienti con grave danno del fegato prima della terapia antivirale. Questo risultato, in combinazione con i maggiori costi del farmaco nel primo periodo, spiega una riduzione solo parziale dei costi e non un ritorno d'investimento (mostrato con un mancato raggiungimento del tempo di ritorno d'investimento) (Figura 7). Al contrario, il trattamento di pazienti con malattia epatica lieve

o assente non comporta nel tempo costi aggiuntivi di gestione, soprattutto dopo il primo anno post-eradicazione virale. Infatti, confrontando i risultati dell'anno 2017, in cui una percentuale più elevata di pazienti è stata trattata nelle fasi di fibrosi F0-F2, con quelli dell'anno 2015 (trattamento prioritizzato), la riduzione degli eventi infausti epatici HCV correlati è stata inferiore per i motivi sopra citati, ma i costi evitati per i pazienti trattati nel 2017 risultano significativamente più alti (Figura 8). I maggiori costi risparmiati si ri-

Figura 7 - Eventi clinici e costi risparmiati in 20 anni per un campione di 1.000 pazienti trattati nell'anno 2015 standardizzati per lo stadio di fibrosi secondo i dati PITER [18].

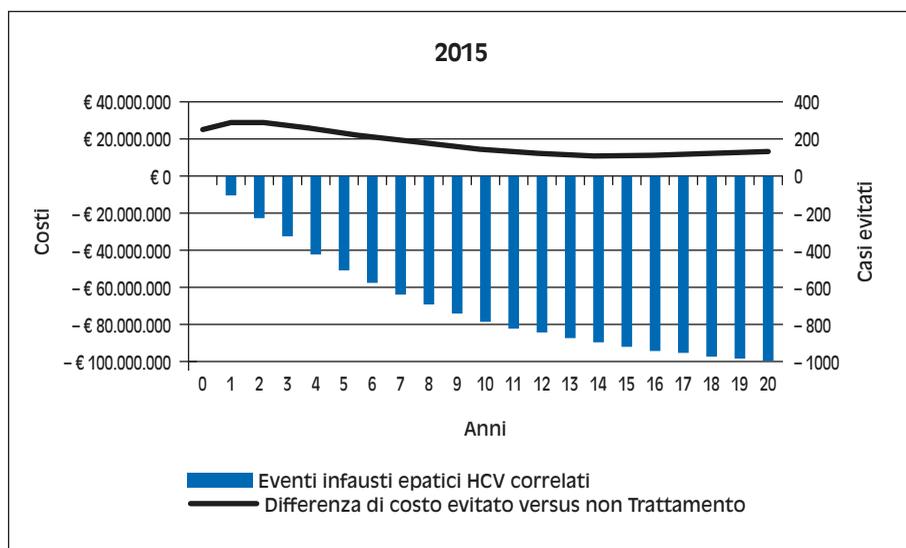
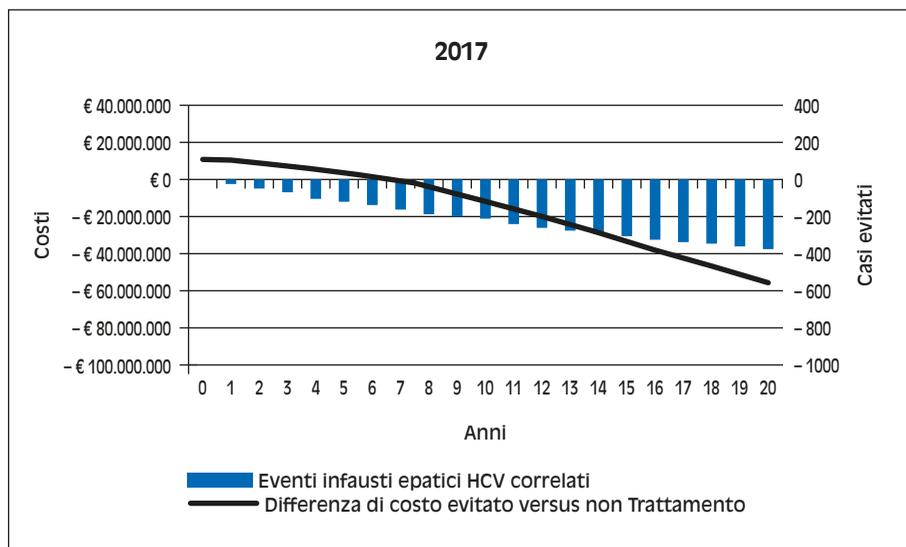


Figura 8 - Eventi clinici e costi risparmiati in 20 anni per un campione di 1.000 pazienti trattati nell'anno 2017 standardizzati per lo stadio di fibrosi secondo i dati PITER [18].



specchiano anche in un tempo non superiore ai 6 anni dal trattamento, necessario per un ritorno economico dell'investimento per il trattamento antivirale [18].

In particolare, l'analisi sulla tempistica di ritorno di investimento ha dimostrato che, in seguito al trattamento di emergenza di pazienti con grave malattia epatica, in cui è stato stimato soprattutto un beneficio per la salute, l'attuale investimento nel trattamento universale con i DAA è ampiamente tradotto in un risparmio anche sui costi della gestione delle malattie evitate e un rientro in termini di investimenti iniziali per l'acquisto dei DAA entro 6,4 anni. Coerentemente con altri studi pubblicati nel contesto italiano [17], il lavoro dimostra che l'accesso al trattamento dell'HCV nelle prime fasi della fibrosi della malattia epatica, corrisponde a un danno epatico assente o minimo ed è correlato a risultati migliori dal punto di vista clinico e della riduzione dei costi nel tempo.

È plausibile supporre che questa tendenza del ritorno degli investimenti del SSN continuerà anche in futuro, comportando potenzialmente investimenti inferiori (è plausibile che i prezzi dei farmaci caleranno ancora nel prossimo futuro) e rendimenti sicuramente più rapidi. In conclusione, i risultati di questa analisi costo-opportunità, basati sui dati di trattamento dell'HCV nella vita reale, confermano un beneficio complessivo del trattamento antivirale sia sulla salute che economico.

Questo studio può essere un utile strumento per i decisori politici per comprendere come i profili epidemiologici dell'HCV influenzano l'onere economico dell'HCV [18].

■ IL "SOMMERSO" HCV E IL "LINKAGE TO CARE"

Potenziali strategie di screening costo efficaci in Italia

Dal marzo 2017 vengono trattati in Italia tutti i portatori di epatite cronica HCV positivi, a prescindere dal grado di fibrosi, con l'obiettivo di arrestare i danni della progressione della malattia epatica e, dal punto di vista epidemiologico, di svuotare il serbatoio dei pazienti a maggior rischio di trasmissione dell'infezione. Le politiche di accesso al trattamento definite dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), nell'ambito del

piano di eliminazione dell'infezione da HCV, hanno permesso di individuare e trattare un elevato numero di pazienti. Nonostante questo, l'HCV rimane un'emergenza sanitaria attuale in quanto solo parte delle persone infette sono state trattate. Un numero non ben definito di persone che ha contratto l'infezione non sviluppa sintomi evidenti e dunque è difficile che venga identificata e trattata. Inoltre, un numero considerevole dei cirrotici, circa il 20%, è stato trattato nel 2019 e altrettanti si stima siano presenti tra le persone con un'infezione non nota o non *linked to care* [22]. Le persone con un'infezione non diagnosticata, rischiano la progressione del danno HCV correlato sia nel fegato che extraepatico, portando avanti un costante burden della malattia. Questo non è più un fatto accettabile, considerando l'efficacia senza precedenti dei farmaci di cui oggi la medicina dispone contro l'infezione da HCV.

Seguendo l'andamento progressivo dei trattamenti, e considerando la prevalenza dell'infezione da HCV nella popolazione generale, è previsto che, nella migliore delle ipotesi di trattamento continuo senza alcuna restrizione ma senza uno screening programmato, il pool di pazienti italiani si esaurirà intono all'anno 2025, lasciando un cospicuo "sommerso" [23].

Per mantenere alto il numero delle persone in terapia eradicante del virus è necessario uno screening mirato su particolari gruppi della popolazione generale con maggiore probabilità di avere un'alta prevalenza.

Attraverso studi modellistici di progressione della malattia HCV correlata in Italia si deduce che la più alta prevalenza dell'infezione potenzialmente asintomatica (stadio di fibrosi F0-F3) si trova nel-

Tabella III - Proporzioni di pazienti potenzialmente asintomatici stimati da Polaris Observatory [23].

Birth Year	Proportion of F0-F3 infected cases in Italy Polaris Model (%)
1938-1948	32
1948-1958	42
1958-1968	26
1968-1978	17
1978-1988	10
1988+	8

le coorti di nascita dal 1948 al 1988 (Tabella III). L'infezione nelle fasce di età più anziane si considera esaurirsi naturalmente anche senza strategie di screening mirate. Al contrario, le persone nate dall'anno 1988 che non presentano fattori di rischio, non hanno prevalenze rilevanti di HCV nella popolazione generale in Italia [10, 23].

Considerando le stime di maggior prevalenza degli asintomatici, sono state valutate, sotto il profilo di costo efficacia, varie strategie di screening, specificamente: uno screening di massa e strategie di screening per coorti di nascita. Per tutte le strategie valutate, il target è il raggiungimento degli obiettivi di eliminazione dell'HCV.

Molte società scientifiche internazionali suggeriscono uno screening di massa per l'infezione da HCV. Considerando la peculiarità epidemiologica dell'infezione da HCV in Italia, ossia un effetto coorte con una riduzione del rischio nelle nuove generazioni, è stato ritenuto opportuno valutare in Italia anche strategie di screening mirate volte a raggiungere le popolazioni con le prevalenze più alte di infezione non nota. Come già riportato sopra, in Italia la popolazione diagnosticata e curata appartiene prevalentemente alle infezioni acquisite durante gli anni 1950-1960. Infatti, i pazienti diagnosticati e trattati hanno una età media sopra i 65 anni e sono caratterizzati da una trasmissione prevalentemente nosocomiale [21].

Le strategie di screening dovrebbero però identificare coloro con un'infezione ancora potenzialmente asintomatica, quindi le infezioni più recenti che nella maggior parte rimangono asintomatiche e con uno stadio non avanzato di fibrosi. È plausibile che il pool prevalente delle persone infette non diagnosticate all'interno delle coorti di nascita dal 1948 al 1988, si concentri tra i nati negli anni 1968-1987, più esposti a fattori di rischio quali uso anche solo pregresso di droghe endovena e trattamenti estetici a rischio. Come trattamenti estetici a rischio sono considerati quelli effettuati prima dell'anno 2000, per mancanza di appropriate misure igieniche e di riduzione del rischio [16, 24]. Su questa base, all'interno delle strategie di screening è stato considerato anche uno screening graduato, partendo nei primi due anni con le coorti più giovani, nelle quali l'eliminazione dell'infezione porterebbe ad una drastica riduzione della trasmissione e dell'incidenza, proseguendo negli anni successivi anche con le coorti più anziane, con minor rischio di trasmissione dell'infezione e tuttavia prima che la malattia progredisca. Gli scenari di screening hanno preso in considerazione le prevalenze dei vari stadi di malattia per le diverse coorti di nascita, stimate da modelli matematici [23, 25]. La valutazione ha avuto come scopo quello di proporre strategie costo efficaci, ma che

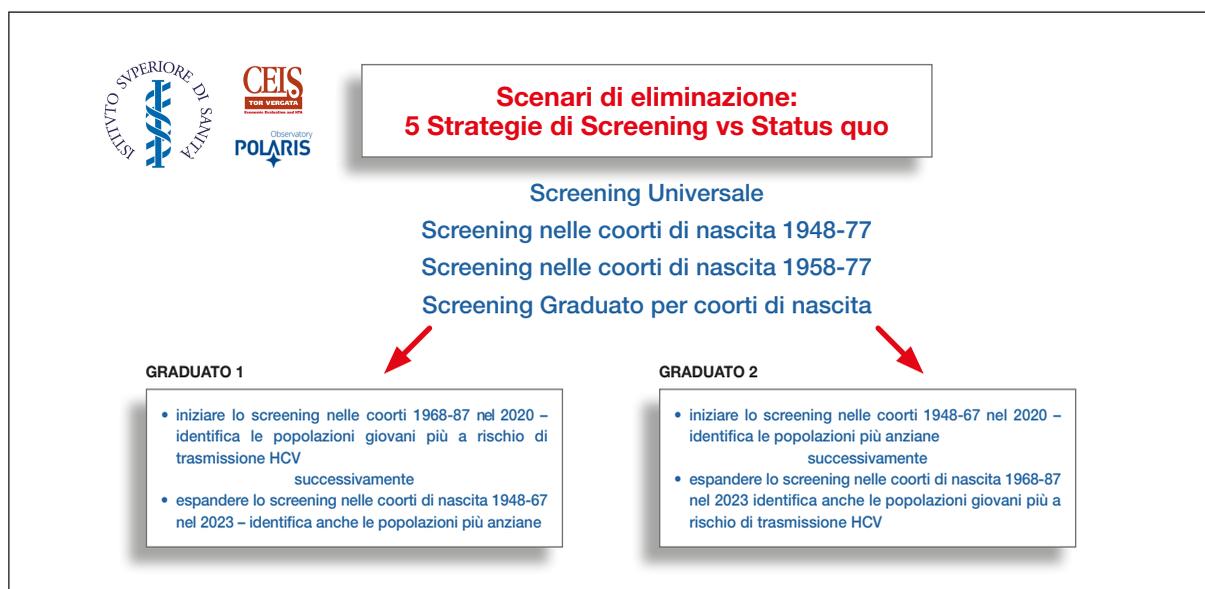


Figura 9 - Strategie di screening valutate sotto il profilo di costo-efficacia in Italia [25].

Tabella IV - Costi diretti e effetti sulla salute (QALY) di vari scenari di screening. (Tabella originale in Ref. 17).

Scenario		Costi (€Milioni), 2018-2031	QALYs Guadagnati 2018-2031	ICER Relativo allo Status Quo (€/QALY)	ICER relative allo scenario meno costoso (€/QALY)
Status quo		5.463	–	–	–
Target GHSS	Screening Graduato 1	5.974	144.000	3.552	3.552
	Screening Graduato 2	6.028	125.000	4.532	*
	Screening coorti 1948-1977	6.081	142.000	4.349	*
	Screening coorti 1958-1977	6.083	128.000	4.831	*
	Screening Universale	6.441	145.000	6.758	*

ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio (valore incrementale di costo efficacia).

QALY: Quality-Adjusted Life Year (qualità di un anno di vita guadagnata in piena salute); GHSS: Global Health Sector Strategy.

*Scenario dominato (più costoso e meno efficace rispetto allo scenario di riferimento).

Screening graduato 1: iniziare screening con le coorti nate tra 1968-1987 e successivamente ampliare con le coorti 1948-1967.

Screening graduato 2: iniziare screening con le coorti nate tra 1948-1967 e successivamente ampliare con le coorti 1968-1987.

tengano conto in modo equo dell'eliminazione sia del rischio infettivo, secondo una prospettiva sociale, che del burden della malattia, secondo un punto di vista clinico. In Figura 9 sono rappresentate le strategie di screening valutate.

Considerando che anche uno screening costo efficace richiede un significativo investimento iniziale per mettere in atto una serie di misure organizzative per la sua riuscita, una strategia graduata, che considera costi aggiuntivi per la campagna e la realizzazione dello screening inferiori rispetto allo screening immediato di massa, può risultare fattiva e di più facile attuazione. Nel modello di screening per la popolazione generale, il costo di screening per la proporzione dei consumatori di droghe endovena (PWID) in ogni coorte di nascita è stato aumentato di 5 volte, considerandolo come più complesso e pertanto più oneroso rispetto a quello effettuato su altri gruppi di popolazione. Inoltre, nei costi calcolati per lo screening è stato attribuito un costo di 5 Euro per ogni test di screening effettuato come onere ai MMG considerati autori dello screening e del *linkage to care* [23].

Costo efficacia delle strategie di screening valutate

Confrontando le strategie di screening con il cosiddetto *status quo*, ossia il trattamento non restrittivo dei pazienti *linked to care*, tutte le strategie valutate risultano altamente costo efficaci. Ai fini dell'obiettivo di eliminazione, raggiungibile con le 5 strategie di screening valutate in Italia, la strategia di screening graduata, partendo con le

coorti di nascita 1968-1987 per i primi due anni, per proseguire dal 2023 con intensivo screening nelle coorti di nascita 1948-1967, risulta la strategia più efficace a minor costo per il SSN. Questo studio auspica di poter offrire ai decisori politici un'evidenza scientifica che permetta di stanziare un fondo economico *ad hoc* ai fini di uno screening attivo per scoprire l'infezione da HCV non diagnosticata a carico del SSN [5] (Tabella IV).

■ RIFLESSIONI PROGRAMMATICHE

Ruolo del Medico di Medicina Generale (MMG)

Gli obiettivi dell'OMS per l'eliminazione dell'HCV sono stimolanti, ma costosi e complessi. L'eliminazione dell'epatite C è ancora un obiettivo ambizioso, ma spesso scoraggiante per i sistemi sanitari. Pertanto, suddividere il costo iniziale d'investimento per sottogruppi di popolazioni chiave e popolazione generale per coorti di nascita, ogni anno con obiettivi precisi, permetterebbe di superare gli ostacoli per raggiungere l'eliminazione dell'HCV. Una campagna di screening è efficace ai fini del raggiungimento dei target di eliminazione solo se si prosegue un immediato *linkage to care*. In questo contesto il MMG può contribuire in maniera significativa sia allo screening e all'identificazione dei pazienti con infezione da HCV non diagnosticata, che al successivo *linkage to care*.

Secondo indicazioni pratiche per un modello di gestione condivisa tra MMG e specialista epatologo/infettivologo del paziente con epatite cronica da HBV e HCV, una serie di persone con fattori di

INDIVIDUI A RISCHIO DI AVER CONTRATTO L'INFEZIONE DA HBV E HCV [Ref. 26]

- Utilizzatori di sostanze stupefacenti endovena (attivi o che lo siano stati in passato).
- Consumatori di droghe per via inalatoria.
- Emodializzati.
- Persone sottoposte a procedure invasive mediche, odontoiatriche o estetiche (tatuaggi) in ambienti a basso standard di sterilizzazione dello strumentario.
- Personale sanitario.
- Persone emotrasfuse o sottoposte a trapianto d'organo prima degli anni '90.
- Emofilici che abbiano ricevuto emoderivati prima degli anni '90.
- Familiari e partner sessuali di soggetti con infezione da HBV/HCV.
- Bambini nati da madri con infezione da HBV o HCV.
- Soggetti che abbiano effettuato iniezioni con siringhe di vetro non monouso.
- Carcerati.
- Soggetti con infezione da HIV.
- Soggetti con attività sessuale promiscua, ed in particolare modo uomini, o con precedenti malattie sessualmente trasmesse od alla diagnosi di malattie sessualmente trasmesse.
- Immigrati provenienti da aree ad alta endemia di infezione da HBV/HCV.
- Transaminasi alterate in almeno 2 occasioni.
- Malattia epatica da altra causa (alcol, sindrome metabolica, malattie autoimmuni).
- Donne in gravidanza o che programmano una gravidanza o devono andare incontro a fecondazione assistita.

rischio noti dovrebbe essere sottoposta alla ricerca dei marcatori virali [26].

Queste indicazioni descrivono i fattori di rischio per le infezioni da virus epatitici, tuttavia spesso la pratica dei MMG esclude un'offerta attiva di screening, in quanto non è possibile valutare la presenza di fattori di rischio attraverso *questionari ad hoc* oppure l'utilizzo di *software* dedicati a questo tipo di estrazione dati. Entrambe le modalità anche se realizzabili, verosimilmente non raggiungerebbe la totalità o almeno la maggioranza degli interessati. Inoltre, non potendo attuare uno screening gratuito per la presenza di uno dei fattori sopra elencati, le indicazioni scientifiche in merito suggeriscono un percorso condiviso tra MMG e specialista,

piuttosto che una vera e propria campagna attiva di screening, indipendentemente dai fattori di rischio riconosciuti. **Testare solo chi riporta fattori di rischio lascerebbe comunque non diagnosticata una buona parte degli infetti.**

Un *case finding* strutturato per le coorti di nascita, garantendo la gratuità del test, permetterebbe ai MMG l'identificazione degli individui in modo rapido ed automatico. Attraverso questa strategia rientrerebbero in primis le fasce di popolazioni maggiormente esposte ai fattori di rischio elencati. È necessario definire una strategia di screening sostenibile e di facile realizzazione, istituendo un fondo *ad hoc*. All'interno del modello di costo efficacia sono stati considerati anche i costi di gestione dello screening da parte del medico curante, differenziato per la proporzione di potenziali popolazioni chiave, la cui gestione richiederebbe un costo maggiore. La possibilità di includere il MMG nella campagna di screening con una retribuzione *ad hoc* e la disponibilità di test diagnostici gratuiti (ad esempio test salivare per la ricerca di anticorpi anti HCV) da effettuare direttamente presso il suo studio, ridurrebbe da una parte, il costo di screening di primo livello e dall'altra, aumenterebbe sensibilmente l'efficacia della campagna di screening attiva. Questo è un punto cruciale sia per la parte della popolazione senza fattori di rischio evidenti, che per coloro che hanno difficoltà a recarsi alle strutture sanitarie anche per paura dello stigma.

Il MMG rappresenta una figura chiave per l'identificazione dell'individuo HCV infetto, di cui pertanto deve essergli riconosciuta la gestione. È necessario inoltre definire percorsi di prevenzione, diagnosi precoce e follow-up programmato, con garanzia di equità di accesso al servizio stesso. Si deve programmare una gestione integrata attraverso sistemi informativi evoluti a supporto delle attività assistenziali dei MMG, e la promozione di team specialistici a supporto con una chiara condivisione dei ruoli e del lavoro. Una gestione condivisa tra MMG e specialista epatologo e infettivologo, secondo le Linee Guida condivise da AISE, SIMIT e SIMG, è determinante affinché il percorso assistenziale complessivo del paziente con epatite virale risulti appropriato, efficace e sostenibile [26]. Il coinvolgimento del MMG deve essere strutturato in modo univoco per tutto il territorio nazionale, possibilmente perseguito in tutte le Regioni, attraverso un percorso formativo specifico e un

UN POTENZIALE FLOW CHART AUSPICABILE PER IL MMG ALL'INTERNO DI UN PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO

- Screening per coorte di nascita partendo nei primi due anni dalla popolazione nata nel 1968-1987, e proseguire successivamente nei nati nel 1948-1967.
- Screening indipendentemente dalla fascia di età nelle persone con fattori di rischio importanti già noti per l'infezione da HCV, quali uso non solo attuale ma anche pregresso di droghe, coinfezioni con HIV, trattamenti estetici precedenti al 2000 o comunque considerati a rischio e altri fattori già dichiarati dal paziente.
- La possibilità di un test orale rapido per uno screening di primo livello direttamente nello studio del MMG e prescrizione di un test di conferma (HCV-RNA) nei positivi.
- Identificazione dei pazienti con infezione da virus epatitici da avviare allo specialista (epatologo, infettivologo) per il completamento diagnostico (caratterizzazione dell'infezione e stadiazione malattia) e definizione del programma di cura e monitoraggio.
- Integrazione con i servizi ospedalieri per la gestione del paziente epatopatico attraverso un percorso facilitato, rapido e ben definito che consentirà al MMG di avere una controparte specialistica di riferimento con una serie di centri specialistici e al paziente una continuità del programma di stadiazione della malattia, terapeutico, di monitoraggio, e della gestione delle comorbidità che possono condizionare e/o interferire con la prognosi.
- Stabilire sin dall'inizio, un canale di comunicazione diretto e rapido tra lo specialista ed il MMG (via mail o telefono o tramite programmi di rete).
- In pazienti con uno stadio lieve di malattia del fegato e in coloro senza altri cofattori del danno del fegato, il MMG dovrà prendersi cura del paziente dopo il trattamento antivirale come per tutti gli altri pazienti, in quanto la cura dell'infezione deve essere considerata in questa categoria di pazienti anche la cura definitiva della malattia.

iter diagnostico/terapeutico definito, a partire dallo screening, al *linkage to care*, per continuare nel follow-up post-eradicazione virale.

Impatto della Micro-Eliminazione

Come riportato da Margaret Chan Past - WHO General Director 2007: "La nostra abilità nel perseguire gli Obiettivi di Sviluppo del Millennio nel campo della salute [...] dipenderà dalla nostra capacità di raggiungere i gruppi vulnerabili fornendo cure e assistenza in modo completo, appropriato ed equo".

Alcuni di questi gruppi vulnerabili sono ben identificabili (persone afferenti ai Servizi per le Dipendenze - SerD, carcerati); altre popolazioni chiave, come gli omosessuali (MSM) e i *sex worker*, sono più difficili da identificare e richiedono strategie di approccio diversificate. Nelle persone con infezione da HIV, nei consumatori di droghe endovena e nei MSM si riscontra la maggior parte delle nuove infezioni da HCV e si verificano anche elevate percentuali di reinfezione che vanno trattate in tempi brevi per bloccare l'ulteriore trasmissione.

Il trattamento dei soggetti con coinfezione HIV-HCV rappresenta una forma estremamente valida di *Treatment as Prevention* [27, 28]. Tuttavia, l'accesso al trattamento può essere ridotto in alcuni gruppi di soggetti per ragioni sociali e culturali quali: transgender, sex workers, tossicodipendenti attivi che non assumono terapia antiretrovirale, senza follow-up presso i SerD e carcerati. Occorre quindi condurre specifici programmi di screening e *linkage to care* di queste popolazioni, integrando i protocolli di gestione di entrambe le infezioni. Ancora diversa è la situazione per i migranti, tra i quali la prevalenza dell'infezione da HCV dipende dal livello di endemia dei paesi di provenienza ed è spesso inferiore rispetto all'area di arrivo, tuttavia per loro è richiesto lo screening per tutte le infezioni virali HCV, HBV e HIV.

Il trattamento dei gruppi difficili richiede una politica di *test & treat* che includa semplificazione della fase di screening virologico e clinico e della fornitura dei farmaci possibilmente in loco come nei SerD e carceri.

LIVELLI DI RISCHIO DI TRASMISSIONE DELL'HCV

Gruppo di rischio	Livello di rischio
IDU regolare (tutta la vita)	50-60%
IDU regolare (<3 anni)	20-40%
IDU occasionale	10-20%
Nato in paese altamente endemico	Egitto 10-20%, sud-est asiatico 5%
Figlio di madre HCV+	3-5%
Figlio di madre HIV/HCV+	10-15%
Partner eterosessuale di HCV+	<1% nel corso di 10-20 anni
MSM HIV-	1%
MSM HIV+ (+/- IDU)	10-15%

Consumatori di droghe endovena (PWID)

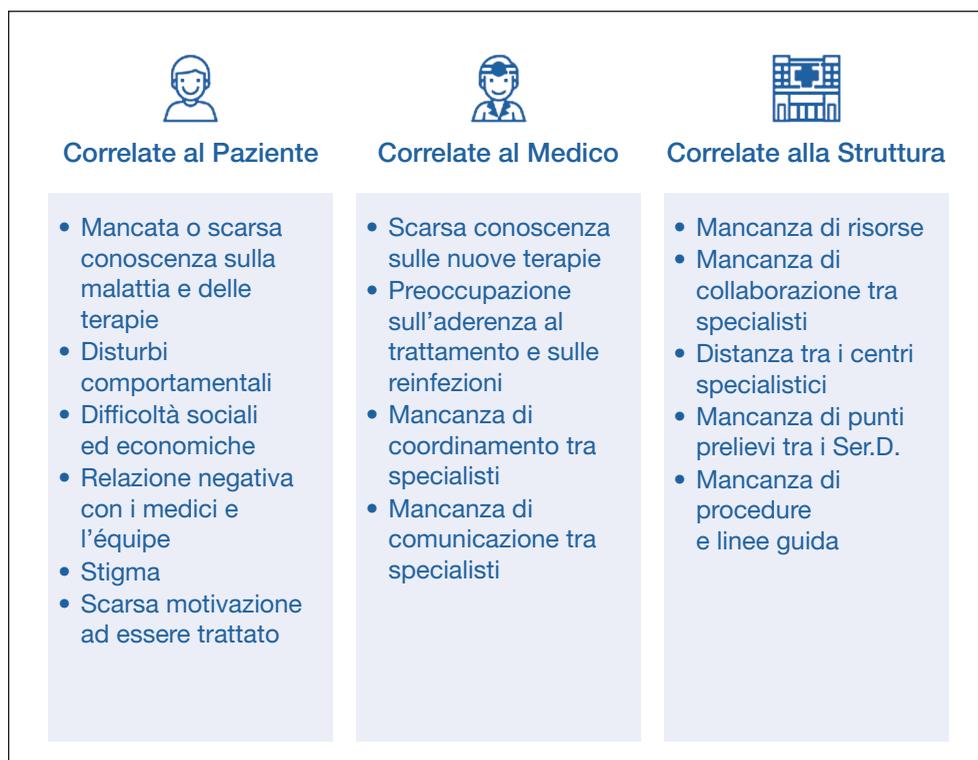
L'epatite C è epidemica nei consumatori di sostanze (People Who Inject Drugs - PWID). I dati epidemiologici basati sulla Relazione al Parlamento (2018) indicano che solo circa il 14% dei soggetti in carico ai SerD viene testato per HCV, mentre uno studio epidemiologico ha messo in evidenza una prevalenza di HCV del 60% fra i consumatori di sostanze nei SerD [29, 30]. Secondo questo dato, si può ipotizzare che in Italia, dei 150.000 utenti già in trattamento nei SerD almeno 90.000 siano i soggetti HCV positivi. Un dato che potrebbe essere molto più alto se si considera che circa 300.000 sono i consumatori patologici ancora non trattati nei SerD [31, 32]. Di questi, soltanto una parte è stata trattata con i DAA. Dati epidemiologici fanno supporre che almeno 150.000 siano le persone HCV positive che consumano sostanze ancora non diagnosticate [14].

I PWID costituiscono oggi il target prioritario su cui bisogna intervenire, rappresentando la popolazione con il maggior rischio di trasmissione di HCV. L'OMS ha rilevato come l'uso per via parenterale delle sostanze sia responsabile del 23%

delle nuove infezioni [1] e come ogni PWID con infezione da HCV sia in grado di infettare almeno altri 20 consumatori, entro i primi 3 anni dal contagio [33]. I DAA sono estremamente efficaci anche nei consumatori di sostanze, con una risposta virologica sostenuta paragonabile al resto della popolazione infetta con buoni livelli di aderenza e accettabilità delle cure. Trattare tempestivamente i PWID porterà ad una riduzione notevole della prevalenza dell'infezione e del burden delle malattie HCV correlate, ma contribuirà anche a ridurre l'incidenza di HCV soprattutto se la terapia si associa agli interventi di riduzione del danno (terapia oppiacea sostitutiva e distribuzione di siringhe) [34-40].

Il trattamento dell'HCV nei PWID porta un **ritorno di salute**, apportando una riduzione di costi per i sistemi sanitari. Le evidenze dimostrano che, escludendo il costo del farmaco, un consumatore di sostanze con HCV non trattato costerebbe per i sistemi sanitari (in termini di risorse sanitarie consumate) come 5 consumatori di sostanze trattati. Il trattamento dei consumatori di sostanze determinerebbe in termini di utilizzo delle risorse

Figura 10
Le barriere nella presa in carico e trattamento dei PWID.



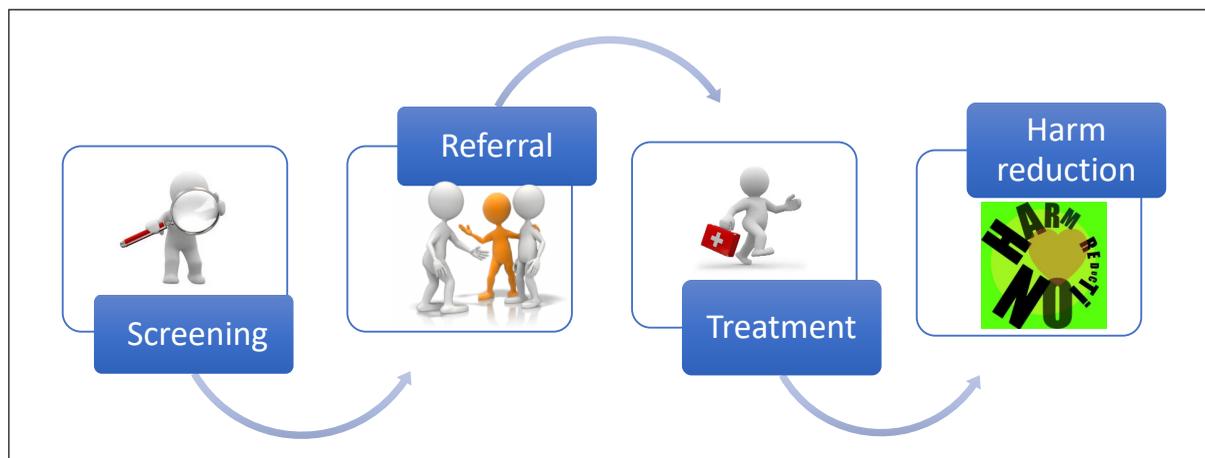


Figura 11 - Passaggi essenziali nel trattamento dell'infezione da HCV nei PWID.

Nava FA, et al. Italian Quarterly Journal of Addiction 2018; Mission 49: 56-61.

se, un duplice vantaggio dato dal ritorno di salute e dalla riduzione della spesa per il management clinico delle patologie indotte dal virus. Un recente studio di FeDerSerD condotto presso la ASST Melagnano Martisana della Regione Lombardia ha dimostrato che allo stato attuale (nel "real world") il percorso di trattamento di un consumatore di sostanze con HCV (patient's journey) costa circa € 1.200-1.500 in termini di prestazioni e di diagnostica (escluso il costo del farmaco) e che il costo annuale, sempre in termini di "consumo di sanità" per un paziente non trattato è di circa € 250. Poiché come indica la letteratura un PWID non trattato in tre anni dall'infezione ne può infettare almeno altri 20, le evidenze dimostrano che trattare un PWID determina un ritorno di costi per il sistema sanitario di circa € 30.000 (soltanto calcolando il risparmio del costo dei vari trattamenti) e un risparmio enorme in termini di infezioni evitate [33, 35].

Il percorso test & treat è il modello più efficace ed efficiente per il trattamento del consumatore di sostanze con infezione da HCV. Tuttavia, esistono allo stato attuale importanti barriere al trattamento per i consumatori di sostanze con HCV, di tipo strutturale e operativo (Figura 10) [35-39].

Il SerD ha un ruolo centrale nei controlli sierologici, nella scelta dei candidati alle terapie e nella gestione della terapia. Nel 2010 sono state approvate dal Consiglio Superiore della Sanità le Linee di indirizzo per lo screening e la diagnosi precoce delle principali patologie infettive correlate all'u-

so di sostanze stupefacenti. Per facilitare l'accesso alle terapie per le patologie infettive, aumentare l'aderenza ai trattamenti e ridurre il drop-out legato all'invio ai reparti di Malattie Infettive, è prevista l'organizzazione all'interno dei SerD di Unità Operative Specifiche (UOS), per la gestione delle malattie infettive (HIV, HBV, HCV, TB e MTS), anche in collaborazione con i reparti di Malattie Infettive più vicini. Obiettivo prioritario è quello di facilitare il *linkage to care*, favorire cioè l'aggancio con la popolazione per lo screening e la terapia dell'infezione da HCV.

In base alle diverse indicazioni fornite dalla letteratura e dall'esperienza clinica, appare prioritario proporre algoritmi per la presa in carico della popolazione a rischio con HCV così da facilitare la costruzione sul territorio di reti e modelli organizzativi efficaci ed efficienti (Figure 11 e 12).

Screening

Questa fase deve comprendere alcuni elementi centrali che facilitano l'esecuzione del test da parte del paziente, legati alla capacità dei SerD:

- eseguire test rapidi o prelievi per diagnosi convenzionale della malattia;
- dare informazioni sulla patologia, i trattamenti e le modalità di contagio (mediante mass media e social network, opuscoli, etc.);
- fornire all'utente counselling psicoeducazionale e motivazionale per ottimizzare l'aderenza dei pazienti al test;
- offrire sistemi organizzativi in grado di ga-

rantire l'accesso e l'esecuzione del test sia in entrata che periodicamente durante la presa in carico, per intercettare negli ambiti di cura anche eventuali nuove infezioni o re-infezioni.

Referral

Questa fase è caratterizzata da alcuni elementi essenziali per motivare il paziente al trattamento e facilitare il contatto/rapporto con lo specialista epatologo-infettivologo, quali:

- la motivazione del paziente al trattamento, mediante tecniche di colloquio motivazionale;
- il trasferimento al paziente dei principi di base della riduzione del danno (con l'obiettivo di limitare le conseguenze della malattia sia per sé che per la comunità, anche in termini di prevenzione della reinfezione);
- lo sviluppo di modelli organizzativi che prevedano il referral, preferibilmente nello stesso luogo di presa in carico dell'utente (SerD o carcere);
- il trasferimento del paziente allo specialista esclusivamente quando "pronto" dal punto di vista motivazionale ad iniziare il trattamento (mentre il paziente ancora "non pronto" dovrà essere tenuto "agganciato" al Servizio mediante tecniche di colloquio motivazionale finalizzate alla informazione e allo sviluppo della relazione);
- la proposta periodica per il paziente dell'invio allo specialista per coloro che hanno rifiutato il trattamento.

Trattamento

Questa fase è caratterizzata da elementi essenziali per trattare in maniera appropriata il paziente attraverso:

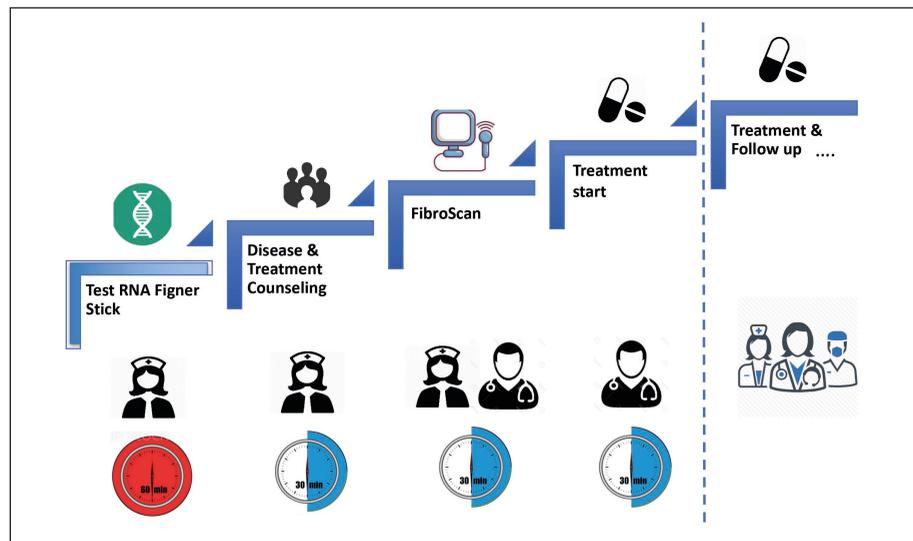
- una completa valutazione clinica da parte dai medici epatologi-infettivologi mirata all'inizio del trattamento (possibilmente nel luogo di presa in carico dell'utente);
- un attento monitoraggio (congiunto fra specialisti) della compliance al trattamento;
- un controllo della risposta virologica 12 settimane dalla fine del trattamento e monitoraggio periodico per valutare l'eventuale reinfezione da parte degli specialisti;
- una offerta di programmi di riduzione del danno, per ridurre i comportamenti a rischio, attraverso lo sviluppo di training di abilità nella gestione delle azioni di riduzione del danno e la fornitura di kit per la riduzione del danno;
- verifica delle capacità del paziente di utilizzo delle misure di riduzione del danno.

Le azioni di riduzione del danno devono essere estese a tutte le fasi della "filiera" di presa in carico per rafforzare il raggiungimento degli obiettivi previsti dalle singole fasi, facilitare l'accesso e l'aderenza al trattamento e soprattutto, ridurre i comportamenti a rischio e minimizzare il tasso di reinfezione [35-41].

L'integrazione, come strategia interdisciplinare per la presa in carico del PWID HCV positivo, è

Figura 12 - Un percorso Test & Treat (Ref 39).

Nava FA. Comunicazione Personale (model modified from Grebely et al., 2017, Expert Rev. Mol. Diagn., 17 (12): 1109-1115.



indispensabile per far confluire tutti gli step fondamentali: screening per tutti i consumatori indipendentemente dalla loro modalità d'uso o dalla gravità della dipendenza, presa in carico (referral) con obiettivi finalizzati, terapia agonista quando necessaria, trattamento antivirale e politiche di riduzione del danno in tutte le fasi, supporto e attività di prevenzione (Figura 13). Un modello multidisciplinare ed integrato, esteso ad un ampio ambito territoriale, permetterebbe di affrontare e superare molte delle problematiche strutturali ed operative che limitano l'accesso al test, ritardano il referral e impediscono l'accesso alla terapia antivirale.

Popolazione carceraria

Le malattie infettive, in particolare quelle causate da virus a trasmissione ematica e sessuale, tra cui l'HCV, sono ampiamente rappresentate nei 190 Istituti del Sistema Penitenziario Italiano. La popolazione carceraria è gravata da alti tassi di HCV-positività (stimata tra il 20 ed il 40%), per la presenza di stili di vita sociali familiari preesistenti che si sommano alle problematiche specifiche della detenzione (tatuaggi, sovraffollamento, colluttazioni, rapporti sessuali promiscui, scambio di siringhe). Essere PWID rappresenta il principale fattore di rischio per HCV: moltissimi PWID continuano a consumare sostanze durante la detenzione. I dati sullo screening dell'infezio-

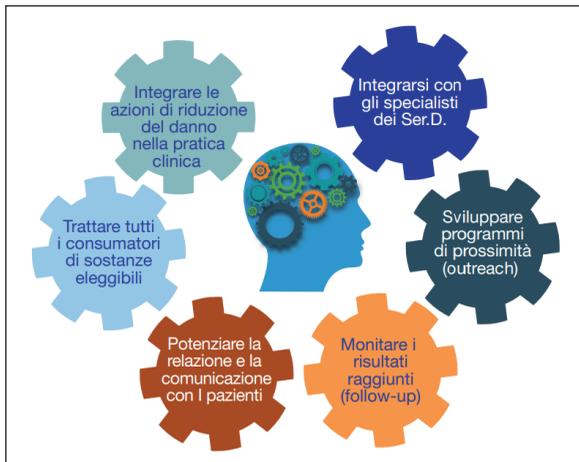


Figura 13 - Strategia interdisciplinare per una efficace presa in carico del consumatore di sostanze HCV positivo.

ne da HCV in carcere possano solo essere stimati, perché provengono da studi spontanei, condotti generalmente da associati alla Società Italiana di Medicina e Sanità Penitenziaria. Si ipotizza la presenza di 25-30.000 persone con HCV annualmente in transito negli istituti penitenziari italiani. Secondo SIMSPe, sugli oltre



FATTORI CHE POSSONO OSTACOLARE LA BUONA PRATICA CLINICA IN CARCERE

Strutturali
Inadeguatezza-vetustà
Sovraffollamento
Ambientali
Spostamenti-punizioni-trasferimenti
Conflittualità
Organizzativi
Compensazione dei problemi da parte delle ASL
Interni agli Istituti
- rapporti area medica-Polizia Penitenziaria
- approvvigionamenti dei farmaci
Personali
Comportamenti conflittuali
Comportamenti autolesionisti
Assunzione cronica di farmaci (metadone, benzodiazepine, neurolettici)

100.000 detenuti che transitano annualmente negli istituti penitenziari italiani, circa 30.000 sono HCV-infetti, di questi il 20% è noto, il 5% viene realmente valutato e solo lo 0,9% ha ricevuto il trattamento. I dati del Dipartimento dell'Amministrazione Penitenziaria indicano che la popolazione detenuta è giovane, con meno di 40 anni rispettivamente nel 51% degli italiani e nel 73% degli stranieri.

L'accesso al test è fondamentale in questo ambito. L'ambiente carcerario presenta alcune peculiarità che possono determinare difficoltà, criticità o veri e propri ostacoli ad una buona pratica clinica

come quella svolta con i soggetti in libertà, che devono essere affrontate e gestite [40-45].

Il percorso che porta il paziente-detenuto ad intraprendere una terapia anti-HCV, deve iniziare dalla presa in carico da parte dei sanitari che operano all'interno di ogni singolo istituto penitenziario e prosegue con la diagnosi, la stadiazione di malattia, la preparazione di un percorso terapeutico, la prescrizione e la dispensazione della terapia, il monitoraggio della terapia ed il follow-up post-terapia. Per questo motivo va attuata una gestione interdisciplinare dell'infezione da HCV in carcere, con il coinvolgimento di tutti gli attori.

Un momento particolarmente critico della *casca-de of care* in carcere è la stadiazione di malattia. Infatti, per diversi motivi non tutti gli istituti penitenziari riescono a garantire rapidamente le prestazioni per la diagnosi di malattia e l'inizio della terapia antivirale. Le interruzioni del trattamento anti-HCV possono essere correlate a fattori istituzionali come i trasferimenti, le scarcerazioni e le carcerazioni (per chi assumeva la terapia in libertà) che se non prevenuti o precocemente gestiti, possono indurre fallimenti terapeutici e comparsa di resistenze ai farmaci anti-HCV.

I nuovi DAA appaiono ideali e fattibili per i pazienti detenuti; malgrado le difficoltà logistiche ed organizzative frequenti in carcere, anche un breve periodo di detenzione può essere sufficiente per eradicare HCV ed impedirne la trasmissione al ritorno in libertà. Indispensabili sono in questo senso la rapidità della diagnosi, la valutazione di eleggibilità al trattamento e la tempestività nel reperire i farmaci.

GESTIONE INTERDISCIPLINARE DELL'INFEZIONE DA HCV IN CARCERE

Magistrato di Sorveglianza	Coordinatore Area Trattamentale
Direttore Istituto	Coordinatore Infermieristico
Responsabile Sanità Penitenziaria ASL	Direttore UO Malattie Inferrive locale
Medico PRAP	Medico SERD Penitenziario
Comandante Polizia Penitenziaria	Medici e Infermieri di sezione
Garante dei Detenuti locale	Psicologi
Consulente Infettivologo Penitenziario	Educatori
Dirigente Sanitario Penitenziario	Agenti polizia Penitenziaria
Responsabile Servizio Farmacia ASL	Mediatori Culturali

**OBIETTIVO PRIORITARIO È DIAGNOSTICARE
E TRATTARE TUTTI I SOGGETTI
CON EPATITE C PER INTERROMPERE
LA TRASMISSIONE DEL VIRUS**

- Un programma di lavoro per gruppi di pazienti, si è mostrato efficace per individuare tutti i pazienti HCV-Ab+ residenti nelle sezioni detentive valutate.
- L'obiettivo primario della riduzione dei serbatoi d'infezione in ambienti ristretti e con elevato rischio di trasmissione, appare realisticamente perseguibile con programmi di test & treat.
- Gli attuali farmaci anti-HCV di breve durata ed elevata efficacia, appaiono ideali per queste tipologie di pazienti.
- Anche un breve periodo di detenzione può essere sufficiente per eradicare HCV ed impedirne la trasmissione al ritorno in libertà, soprattutto se parallelamente vengono costruiti percorsi bidirezionali di "presa in carico" con i SerD.
- Sono oggi indispensabili rapidità diagnostica, stadiazione clinica, eleggibilità al trattamento.

**UN MODELLO OPERATIVO
PER IL TRATTAMENTO DI HCV
IN SPECIAL POPULATION**

- Includere le «special population» nel piano Nazionale e Regionale di eliminazione di HCV.
- Incrementare lo screening e il *linkage to care* presso i SerD e le carceri.
- Creare dei «Point of Care» all'interno dei SerD e delle carceri.
- *Il «Point of Care» all'interno dei SerD e delle carceri è un percorso clinico diagnostico terapeutico che consiste in una sequenza pre-ordinata e essenziale di azioni che ha l'obiettivo di compiere on site (cioè direttamente nel luogo di cura dove il paziente è preso in carico) il processo di screening, diagnosi e trattamento.*

■ **L'ACCESSO ALLE CURE PER L'EPATITE C:
IL CONTRIBUTO DELL'ASSOCIAZIONE
DEI PAZIENTI EPAC**

Non esiste un Piano Nazionale per l'eliminazione delle infezioni da epatiti virali in atto e dotato di fondi autonomi; non c'è un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) nazionale; manca un sistema di rete efficiente che faciliti l'accesso ai farmaci da parte dei pazienti. Analiz-

zando i dati del registro di Monitoraggio dei DAA dell'AIFA, si evince che un paziente su tre (molto spesso già con diagnosi di malattia da diversi anni) giunga in una struttura autorizzata alla cura con una malattia del fegato avanzata, con la metà dei casi già evoluta in cirrosi (Figura 14).

E proprio dalle Regioni, ci si aspetterebbe una più attenta analisi della costo-efficacia degli attuali farmaci, per stimare la quantità di risparmi e anni di vita guadagnati che produce la guarigione dall'HCV. Con tali dati, l'eliminazione dell'epatite C dovrebbe essere resa una priorità di salute pubblica regionale. Ma, ancora oggi, non si riesce a realizzare la rapida presa in carico e cura quantomeno di tutti i pazienti diagnosticati, nonostante la disponibilità di farmaci innovativi dai tassi curativi vicini al 100%, senza effetti collaterali e l'alta specializzazione dei clinici e strutture di riferimento. Le stime del numero di pazienti diagnosticati e non ancora curati restano elevate e sono ancora troppi i malati diagnosticati presenti nelle strutture non autorizzate e non inviati alla cura (Figura 15).

Oggi è di fondamentale importanza investire nello screening, attualmente lo strumento di prevenzione più efficace per identificare i malati inconsapevoli, e nel loro *linkage to care* per assicurare percorsi e protocolli efficaci per giungere rapidamente alle strutture autorizzate. Analizzando i documenti tecnici ed i PDTA reperibili ed emanati sinora delle Regioni, si osserva una situazione generale piuttosto disomogenea sull'offerta terapeutica, da cui risulta una programmazione diagnostico-terapeutica incompleta per la presa in carico e cura di tutti i pazienti diagnosticati, con particolare riferimento alle cosiddette "popolazioni speciali" (consumatori di droghe endovena/terapia sostitutiva e detenuti). Allo stato attuale non esiste, una piena condivisione da parte delle Regioni sugli obiettivi da raggiungere e le attività necessarie per l'eliminazione dell'epatite C. Agli obiettivi annunciati dall'AIFA non è seguita una programmazione attuativa completa di strategie efficaci per la presa in carico anche di quei pazienti che gravitano al di fuori dei Centri autorizzati, ad esempio presso i SerD, carceri, centri ospedalieri non autorizzati, MMG, comunità di recupero, ecc., ma che comunque hanno diritto e necessità clinica o sociale di cura pari a tutti gli altri pazienti. È fondamentale la creazione di un PDTA unico e nazionale, condiviso da tutte le Regioni, entro il quale siano ricomprese

attività di quantificazione, individuazione e presa in carico di tutti i pazienti diagnosticati con HCV, ma anche avviare attività di screening su segmenti di popolazione ad alta prevalenza di infezione, anche attraverso un'attività di sensibilizzazione degli stakeholders.

L'uscita dei DAA dal fondo dei farmaci innovativi comporterà un forte rallentamento dell'offerta terapeutica. Non c'è dubbio che l'impatto della situazione attuale, se non corretta verso una semplificazione dei trattamenti e dell'accesso alle cure e nell'assegnazione di risorse certe per le Regioni,

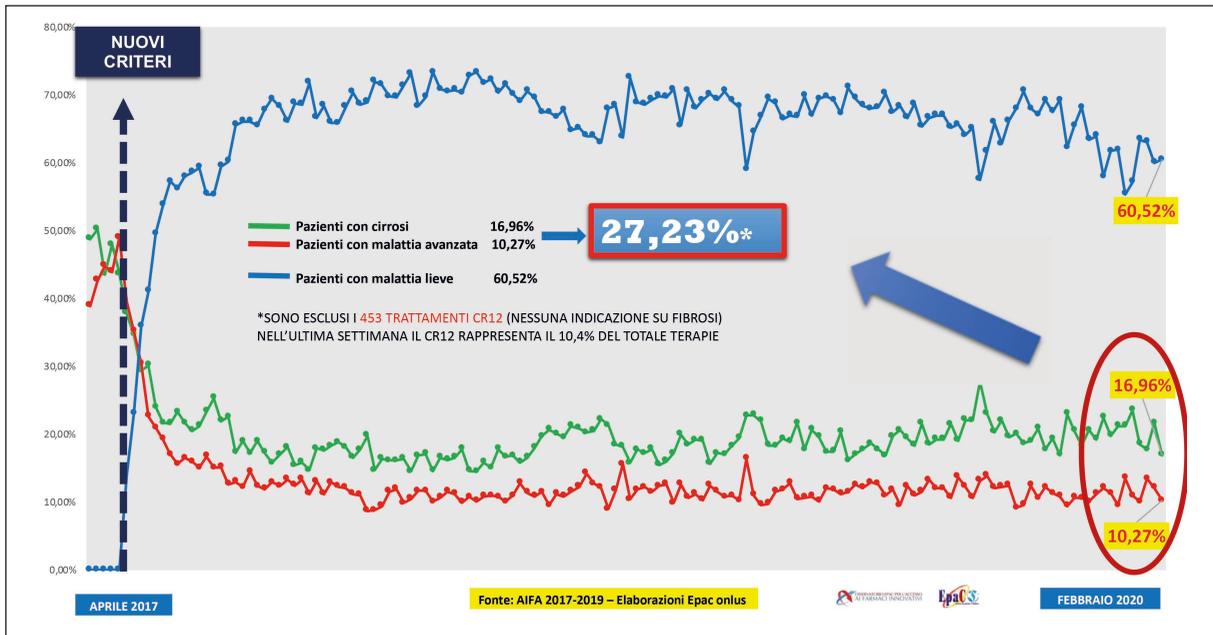


Figura 14 - Proporzione dei pazienti che iniziano la terapia con i DAA secondo la gravità di malattia.

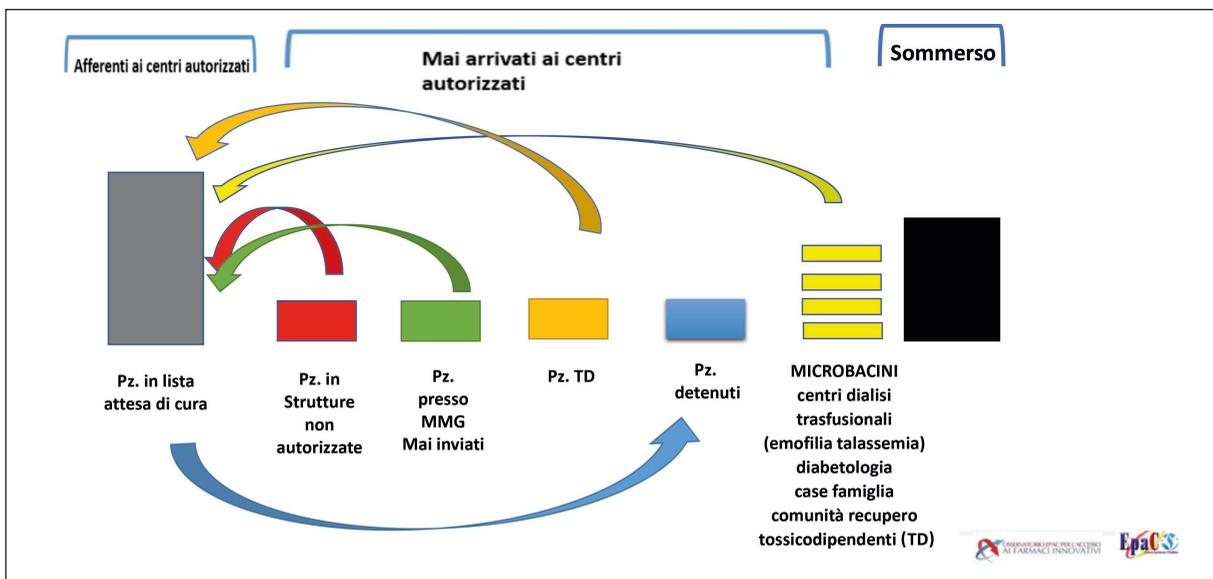


Figura 15 - Scenario linkage to care. Pazienti noti e non noti.

determinerà in maniera inevitabile un mancato raggiungimento dell'obiettivo di eliminazione e una enorme disparità di accesso alle cure fra le diverse Regioni.

I decisori politici devono fare di più e, serve un rapido accordo tra Governo e Conferenza Stato-Regioni, per avviare strategie di eliminazione con risorse adeguate, omogenee e declinabili alle realtà regionali. L'Associazione dei pazienti chiede alla politica di implementare soluzioni rapide ed efficaci per eliminare l'infezione nel nostro paese, indirizzare alla cura i pazienti sul territorio e investire in campagne informative e di sensibilizzazione. Bisogna fare in fretta anche per non sprecare ulteriore denaro pubblico e per non lasciare che la malattia avanzi verso un punto di non ritorno [45-47].

■ RIFLESSIONI CONCLUSIVE

- 1) La strategia del Trattamento Universale ha portato, nel nostro Paese, un guadagno in termini di risparmi di complicanze cliniche importanti come il cancro del fegato, l'insufficienza epatica, richiesta di trapianto di fegato o la morte. Il punto di ritorno di investimento richiesto per la terapia antivirale è stimato in circa 6 anni dal trattamento, tempo che si ridurrà sicuramente ancora nei prossimi anni. Pertanto, garantire la cura antivirale universale, per quanto sia un impegno finanziario e organizzativo ingente, è comunque di gran lunga inferiore ai costi sostenuti ogni anno per curare altre malattie croniche che non hanno soluzioni terapeutiche definitive. Garantire la cura a tutti gli infetti avrebbe inoltre effetti sanitari positivi con, non ultimi, immediati benefici economici per il sistema sanitario nazionale.
- 2) Siamo in grado di raggiungere gli obiettivi dell'OMS con le politiche sanitarie attuali? La risposta è no. Se il numero dei pazienti da trattare resta, sulla media dei trattamenti di questi ultimi 4 anni (pari a circa 35.000 pazienti all'anno) il bacino dei malati con un'infezione diagnosticata e quindi trattata, terminerebbe entro il 2025. Mentre, purtroppo, rimane fuori una grande percentuale di pazienti infetti che non sanno di essere contagiati e che oggi si stima siano circa 300.000.
- 3) È indispensabile pertanto identificare strategie opportune per far venire alla luce il sommerso dell'infezione da HCV. L'applicazione iniziale di un test di screening intensificato nella popolazione nata tra il 1968 e il 1987 (coorti con più alta prevalenza dell'infezione non nota e più a rischio di trasmissione dell'infezione) per proseguire con lo screening nelle coorti dei nati tra il 1948 e il 1967 (coloro che inizialmente avevano le prevalenze più alte dell'infezione, ma che ad oggi sono in maggior parte con la malattia diagnosticata e ormai già guariti); è in Italia una strategia, altamente auspicabile e consigliata.

Alcune attività prioritarie all'interno di un piano nazionale di eliminazione

- 1) Sensibilizzazione della cittadinanza, attraverso brochure e locandine sull'epatite C, sui fattori di rischio, sui test diagnostici considerando anche test salivari di autodiagnosi in farmacia, e soprattutto sulla possibilità per tutti di accedere ad una terapia antivirale di elevatissima efficacia e tollerabilità.
- 2) Attività educazionale ed informativa per tutti i MMG, attraverso programmi di formazione, volte a coinvolgerli attivamente nel programma di eliminazione dell'epatite C.
- 3) L'HCV può essere eliminato solo includendo nei piani di eliminazione i consumatori di sostanze. Il trattamento per l'epatite C nei consumatori di sostanze deve essere olistico, centrato sui bisogni del paziente e integrato.
- 4) Dato che la maggior parte delle nuove infezioni da HCV si verificano tra i PWID, lo screening e il trattamento efficace di questa popolazione ad elevato rischio sono strumenti fondamentali in termini di sanità pubblica, per limitare l'insorgere di nuovi casi e ridurre i costi associati alla progressione della malattia.
- 5) È auspicabile un intervento sistematico di screening, counseling e rapido inserimento in terapia dei principali gruppi a rischio d'infezione e trasmissione di HCV, quali PWID e carcerati, attraverso la creazione di reti regionali con *point-of-care* presso SerD e carceri di ciascun Regione.
- 6) I modelli di trattamento devono essere basati sulle evidenze e devono essere realizzati all'interno dei luoghi deputati alla presa in carico dei consumatori di sostanze (SerD, carceri). I percorsi di trattamento devono essere semplici, rapidi (*fast track*) e capaci di eliminare

le principali barriere all'accesso al trattamento. I SerD, e le carceri si devono trasformare in point-of-care, dove lo screening è facilitato dall'utilizzo di test rapidi e le fasi della diagnosi devono essere condotte al loro interno, con specialisti epatologi/infettivologi integrati nelle équipe dei SerD e delle carceri.

- 7) I percorsi *fast track* devono comprendere azioni di monitoraggio, follow-up e di riduzione del danno.

Considerazioni per una programmazione futura delle politiche sanitarie sulla base di evidenze scientifiche

La leadership politica ha un ruolo fondamentale nei piani di eliminazione dell'epatite C, mantenendola tra le priorità delle agende politiche e mediatiche.

Sono necessari ulteriori sforzi per aumentare lo screening nei gruppi a rischio e sviluppare la capacità di trattamento, nonché per sensibilizzare l'opinione pubblica sull'epatite virale tra la popolazione generale e i MMG e per migliorare la diagnosi di HCV, fornendo accesso universale e accessibile agli strumenti per l'eliminazione.

Consentire alla popolazione nata dal 1948 al 1988 di effettuare un test di screening gratuito, a totale carico del SSN, è il primo passo per il raggiungimento dell'obiettivo di eliminazione.

Un'organizzazione di rete, è fondamentale per mettere in contatto i centri abilitati all'erogazione dei trattamenti e quelli ancora non autorizzati, e per creare un network attivo con i MMG per i quali sarebbe auspicabile un uso diretto di test salivari, da eseguire secondo criteri ben definiti.

È necessario che il Ministero della Salute tracci un piano nazionale per l'eliminazione dell'HCV, comprensivo delle cosiddette *special population* (consumatori di sostanze, detenuti etc.) identificando e finanziando tutte le azioni necessarie per raggiungere l'eliminazione del virus (comprese le azioni per la riduzione del danno).

L'AIFA dovrebbe attuare strategie che facilitino ulteriormente l'accesso alle cure attraverso una semplificazione dei criteri di rimborsabilità del farmaco e un allargamento dei centri autorizzati al trattamento.

Le Regioni devono realizzare programmi di eliminazione inclusivi di *special population* sui modelli *test & treat*, e sviluppare attività di monitoraggio

epidemiologico della malattia, dei trattamenti e delle azioni da compiere.

Poiché si stima che siano almeno 300.000 le persone ancora da trattare (fra questi soprattutto consumatori di sostanze e soggetti appartenenti alle popolazioni chiave) si auspica che si renda disponibile un fondo *ad hoc* in modo da poter completare il piano di eliminazione nei prossimi anni facendo sì che i costi dei trattamenti non gravino sulle Regioni.

Risulta fondamentale il ruolo delle associazioni di pazienti, tanto nella partecipazione attiva ai processi decisionali per una gestione condivisa delle politiche sanitarie e assistenziali, quanto nella comunicazione di aspetti sanitari e sociali, al fine di consentire l'individuazione di un maggior numero di casi sommersi e migliorare l'*empowerment* dei pazienti.

■ BIBLIOGRAFIA

- [1] WHO Global hepatitis report, 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255017/1/WHO-HIV-2017.06-eng.pdf> Accessed October 2, 2019.
- [2] Polaris Observatory. <http://www.polarisobservatory.com/> Accessed October 2, 2019.
- [3] Maticic M. Presentation at 2nd European Union (EU) HCV Policy summit 2018.
- [4] Razavi H. HCV Elimination in Europe: Burden Pathways and Cost. Presentation at European Union (EU) HCV Policy summit. 2018.
- [5] Hatzakis A, Lazarus JV, Cholongitas E, et al. Securing sustainable funding for viral hepatitis elimination plans. *Liver International Liver Int.* 2020; 40: 260-70.
- [6] WHO. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis, 2016-2021 Towards Ending Viral Hepatitis. 2016, World Health Organization. <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>
- [7] Libro Bianco della Gastroenterologia Italiana 2014 <https://www.epicentro.iss.it/alcol/pdf/SINTESILIBROBIANCOGASTROcov.pdf>
- [8] Eurostat 2018: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/EDN-20190726-1>
- [9] Fedeli U, Grande E, Grippo F, Frova L. Mortality associated with hepatitis C and hepatitis B virus infection: A nationwide study on multiple causes of death data. *World J Gastroenterol.* 2017; 14; 23: 1866-71.
- [10] Linea guida epatocarcinoma https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/11/2018_LG_AIOM_Epatocarcinoma.pdf
- [11] Andriulli A, Stroffolini T, Mariano A, et al. Declining prevalence and increasing awareness of hepatitis C virus infection in Italy: a population - based survey. *Eur J Intern Med.* 2018; 53: 79-84.

- [12] Morisco F, Loperto I, Stroffolini T, et al. Prevalence and risk factors of HCV infection in a metropolitan area in southern Italy: Tail of a cohort infected in past decades. *J Med Virol.* 2017; 89: 291-7.
- [13] Gardini I, Bartoli M, Conforti M, Mennini FS, Marcellusi A. Estimation of the number of HCV-positive patients in Italy. *PLoS One.* 2019; 31: 14.
- [14] Kondili LA, Andreoni M, Alberti A, et al. Estimated prevalence of undiagnosed hepatitis C virus infected individuals in Italy: a mathematic model to accurately measure HCV prevalence with a route of transmission granularity. *Hepatology.* October 2019; 70 (S1) AASLD abstract (poster) N.0520 Friday 8 November 2020: p328A.
- [15] Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, et al. Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries. *Gastroenterology.* 2012; 143: 974-85.
- [16] Andreoni M, Giacometti A, Maida I, Meraviglia P, Ripamonti D, Sarmati L. HIV-HCV co-infection: epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012; 16: 1473-83.
- [17] Kondili LA, Romano F, Rolli FR, et al. Modeling cost-effectiveness and health gains of a "universal" versus "prioritized" hepatitis C virus treatment policy in a real-life cohort. *Hepatology.* 2017; 66: 1814-25.
- [18] Marcellusi A, Viti R, Kondili LA, Rosato S, Vella S, Mennini FS. Economic consequences of investing in anti-HCV antiviral treatment from the Italian NHS perspective: a real-world-based analysis of PITER data. *Pharmacoeconomics.* 2019; 37: 255-66.
- [19] Marcellusi A, Viti R, Damele F, Camma C, Taliani G, Mennini FS. Early treatment in HCV: is it a cost-utility option from the Italian perspective? *Clin Drug Investig.* 2016; 36: 661-72.
- [20] Mennini FS, Marcellusi A, Andreoni M, Gasbarrini A, Salomone S, Craxi A. Health policy model: long-term predictive results associated with the management of hepatitis C virus-induced diseases in Italy. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2014; 6: 303-10.
- [21] Kondili LA, Vella and S. PITER Collaborating Group. An ongoing nationwide study on the real-life impact of direct acting antiviral-based treatment for chronic hepatitis C in Italy. *Dig Liver Dis.* 2015; 47: 741-3.
- [22] AIFA Registro di Monitoraggio dei farmaci DAA <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/aggiornamento-epatite-c>
- [23] Kondili LA, Robbins S, Blach S, et al. Forecasting Hepatitis C liver disease burden on real-life data. Does the hidden iceberg matter to reach the elimination goals? *Liver International.* 2018; 38: 2190-8.
- [24] Mariano A, Mele A, Tosti ME, et al. Role of beauty treatment in the spread of parenterally transmitted hepatitis viruses in Italy. *J Med Virol.* 2004; 74: 216-220.
- [25] Kondili LA, Gamkrelidze I, Blach S, et al. Optimization of hepatitis C virus screening strategies by birth cohort in Italy. *Liver International* 2020 (In press) <https://doi.org/10.1111/liv.14408>
- [26] Indicazioni pratiche per un modello di gestione condivisa tra Medico di Medicina Generale e Specialista Epatologo del paziente con epatite cronica da virus dell'epatite B e virus dell'epatite C. https://www.webbaisf.org/wp-content/uploads/2019/02/epatite_web-1.pdf
- [27] Martin NK, Grebely J, Vickerman P, et al. Hepatitis C virus treatment for prevention among people who inject drugs: Modeling treatment scale-up in the age of direct-acting antivirals. *Hepatology.* 2013; 58: 1598-609.
- [28] Martin NK, Vickerman P, Dore G, Hickman M. The HCV epidemics in key populations (including PWID, prisoners, and MSM): the use of DAAs as treatment for prevention. *Curr Opin HIV AIDS.* 2015; 10: 374-80.
- [29] Relazione al Parlamento sullo Stato delle Tossicodipendenze: <http://www.politicheantidroga.gov.it/it/attivita-e-progetti/relazioni-annuali-al-parlamento/relazione-annuale-al-parlamento-sul-fenomeno-delle-tossicodipendenze-in-italia-anno-2018-dati-2017/>
- [30] Stroffolini T, d'Egidio PF, Aceti A, et al. HCV prevalence in Italy an epidemiological, observational, cross-sectional, multicenter study participating centers. *J. Med. Virol.* 2012; 84: 1608-12.
- [31] Nava FA, Alberti A, Andreoni M, Babudieri S, et al. Position paper. Per un programma di eliminazione della Epatite C nella popolazione a rischio dei consumatori di sostanze e dei detenuti, Mission. 2018; 49: 56-61.
- [32] Nava FA, Alberti A, Andreoni M, Babudieri S, et al. For a program of eradication of hepatitis C in the population at risk (drug users and convicts). *Acta Biomed.* 2018; 89, (Suppl. 10): 33-41.
- [33] Magiorkinis G, Sypsa V, Magiorkinis E, et al. Integrating phylodynamics and epidemiology to estimate transmission diversity in viral epidemics. *PloS Comput. Biol.* 2013; 9: e1002876.
- [34] Nava FA, Lucchini A, Trevisi L. Modello integrato di presa in carico del PWID con HCV: ritorno di salute e costi evitabili per il Sistema Sanitario 2018.
- [35] Molinaro S, Resce G, Alberti A, Andreoni M, et al. Barriers to effective management of hepatitis C virus in people who inject drugs: evidence from outpatient clinics. *Drug Alcohol Rev.* 2019; 38: 644-55.
- [36] Nava FA. I SerD. come presidi sul territorio: il ruolo dei Servizi nell'eliminazione di HCV. https://www.camera.it/application/xmanager/projects/leg18/attachments/upload_file_doc_acquisiti/pdfs/000/002/552/SIMSPE_30.10.2019_.pdf
- [37] Nava FA, Alberti A, Andreoni M, Babudieri S, et al. Gli algoritmi: screening, referral, trattamento e riduzione del danno. <https://www.readfiles.it/download/Quaderno2018/01.pdf>
- [38] Harm Reduction International. Global state of harm reduction 2016. London: Harm Reduction. <https://www.hri.global/contents/1739>.

- [39] Nava FA. Personal communication (model modified from Grebely et al., *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2017; 17: 1109-15.
- [40] Nava FA. HCV infection and drug use in Italian detainees: results of validation of EQDP (European Questionnaire on Drug Use in Prison). *Acta Biomed.* 2018; 89(Suppl 10): 54-67.
- [41] Babudieri S. L'infezione da HCV nelle persone detenute: epidemiologia e modalità di presa in carico <https://www.readfiles.it/download/Quaderno2018/01.pdf>
- [42] Babudieri S La popolazione detenuta in Italia "Stato di avanzamento Piano di Eliminazione di Epatite C in Italia Aprile 2019, Sala Isma Senato Roma.
- [43] Pontali E, Fiore V, Ialungo AM et al Treatment with direct-acting antivirals in a multicenter cohort of HCV-infected inmates in Italy. *Int J Drug Policy.* 2018; 59: 50-3.
- [44] Ranieri R, Starnini G, Carbonara S et al Management of HCV infection in the penitentiary setting in the direct-acting antivirals era: practical recommendations from an expert panel. *Infection.* 2017; 45: 131-8.
- [45] Ivan Gardini L'accesso alle cure per l'epatite C nelle popolazioni speciali e non solo: il punto di vista dei pazienti <https://www.readfiles.it/download/Quaderno2018/01.pdf>
- [46] Epac. Il portale dei pazienti con epatite e malattie del fegato. <https://www.epac.it>
- [47] Scalone L, Faggioli S, Ciampichini R, Gardini I et al. The societal burden of chronic liver diseases: results from the COME study. *BMJ Open Gastroenterol.* 2015; 2: e000025.

Stato dell'arte dell'eliminazione dell'HCV in Italia

Passato-Presente-Futuro

Loreta A. Kondili

Centro Nazionale per la Salute Globale, Istituto Superiore di Sanità

SUMMARY

Is Italy on the right track for reaching the target of HCV elimination by 2030?

The extensive use of direct acting antivirals (DAA) in the treatment of progressive liver disease in 2015-2016 in Italy led researchers to predict that the World Health Organization's (WHO) goal of reducing liver-related mortality by 65% would be reached. It was also predicted that as long as 40,000 persons continued to be treated every year, Italy would reach the HCV elimination goal. However, in 2019, the number of treated patients started to decrease, and if Italy does not promote active screening, the proportion of treated individuals is expected to decrease even further. If this trend continues, Italy will not be able to reach WHO's goals.

Would mass screening for HCV help to reach WHO's goals?

Both universal screening and the graduated screening of high-prevalence birth cohorts would allow Italy to reach WHO's elimination goals, and both strategies have been found to be cost-effective when compared to the status quo (i.e., treating linked to care individuals regardless of fibrosis stage). However, when compared to graduated birth cohort screening, universal screening requires a higher initial investment and is not cost-effective.

What specific screening strategy should be used?

To achieve WHO's elimination goals, it is necessary to perform targeted screening among high-prevalence birth cohorts, as well as among high-risk groups, independently of birth cohort. In Italy, the high-prevalence cohorts consist of individuals born in the period from 1948 to 1987. Graduated screening, starting with younger populations (1968-1987 birth cohorts), who are considered to be at risk of transmitting HCV, and then expanding to older individuals (1948-1967 birth cohorts) before their disease ad-

vances, has been shown to have the highest cost-effectiveness in Italy. With specific regard to the 1968-1987 cohort, the phenomenon of transmission through injecting drug use needs to be mentioned. Because these individuals are younger than those who acquired infection through iatrogenic means, a higher proportion of them are in the F0-F3 fibrosis stage and thus more likely to have gone undiagnosed. Therefore, a graduated screening strategy in the general population, which captures both groups, is recommended, as it is immediately cost-effective without high initial costs like the universal screening strategy.

How do the national health policies address achieving WHO's targets in Italy?

In light of the demonstrated effectiveness and public-health benefits of screening, policy makers have recently taken important steps towards achieving the elimination goal. In particular, the *Milleproroghe* Decree has recently allocated 71.5 million euros for the period 2020-2021 to introduce free-of-charge screening on persons from the general population, born between 1969 and 1989, and those at public facilities for drug addiction and prisons. However, providing HCV treatment to the individuals diagnosed through screening will be a challenge. In particular, that which is known as the "Innovative Drugs Fund", through which the State guarantees the necessary funds for DAAs, expires in April 2020. This means that Italy's 20 individual Regions will be faced with the challenge of finding a way to pay for the drugs, yet to date, no Regional plans for eliminating HCV infection exist. If Italy is to achieve WHO's HCV elimination target, screening alone will obviously not be sufficient. It is of fundamental importance that a national plan for providing treatment for HCV infection be an integral part of Regional elimination plans.

Indirizzo per la corrispondenza

Loreta Kondili

E-mail: loreta.kondili@iss.it

L'epatite virale è una condizione infiammatoria del fegato e la settima causa di morte più frequente al mondo. Tra i cinque agenti virali in grado di causare l'epatite, l'HCV è uno dei più letali, causando 400.000 morti ogni anno. A livello globale, ci sono circa 71 milioni di persone attivamente infettate dall'HCV di cui 11-14 milioni residenti in Europa [1, 2]. L'Italia è uno dei paesi con la più alta prevalenza di HCV in Europa e il più alto tasso di decessi causati da carcinoma epatocellulare (HCC) e cirrosi epatica. Eurostat calcola 38 decessi per milione di abitanti, superando di molto il tasso medio dell'Unione Europea (13 decessi per milione di abitanti) [3] (Figura 1).

Nel maggio 2016, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha approvato la strategia per il settore sanitario globale (GHSS) sull'epatite virale 2016-2021. Il GHSS suggerisce l'eliminazione dell'epatite virale, considerata una minaccia per la salute pubblica, entro il 2030 (riducendo le nuove infezioni del 90% e la mortalità del 65%) [4]. Attraverso stime mondiali vengono descritte le azioni necessarie per progredire verso una strategia globale di eliminazione. La proposta di eliminazione dell'infezione da HCV ha coinvol-

to numerosi Stati, ed è già presente nell'agenda dei sistemi sanitari più sviluppati. L'obiettivo di tale impresa è quello che ogni Stato rafforzi o organizzi la pianificazione e proceda con convinzione verso questa direzione. Per tale ragione, risulta fondamentale promuovere il dialogo e il coordinamento tra tutti gli *stakeholders* che, a vario titolo, sono chiamati a contribuire a questa sfida per migliorare le strategie di intervento, rendendole efficaci ed efficienti da parte di ogni singolo Stato, in sintonia con i target globali fissati dall'OMS.

■ COME SI INSERISCE L'ITALIA IN QUESTO CONTESTO?

PASSATO

I farmaci ad azione antivirale diretta (DAA) hanno segnato una vera rivoluzione nella terapia anti-HCV e la disponibilità di DAA di seconda generazione ha straordinariamente cambiato la prognosi dell'epatite cronica C. Questi regimi rappresentano una vera e propria innovazione terapeutica in quanto sono capaci di aumentare i tassi di Risposta Virologica Sostenuta (SVR),

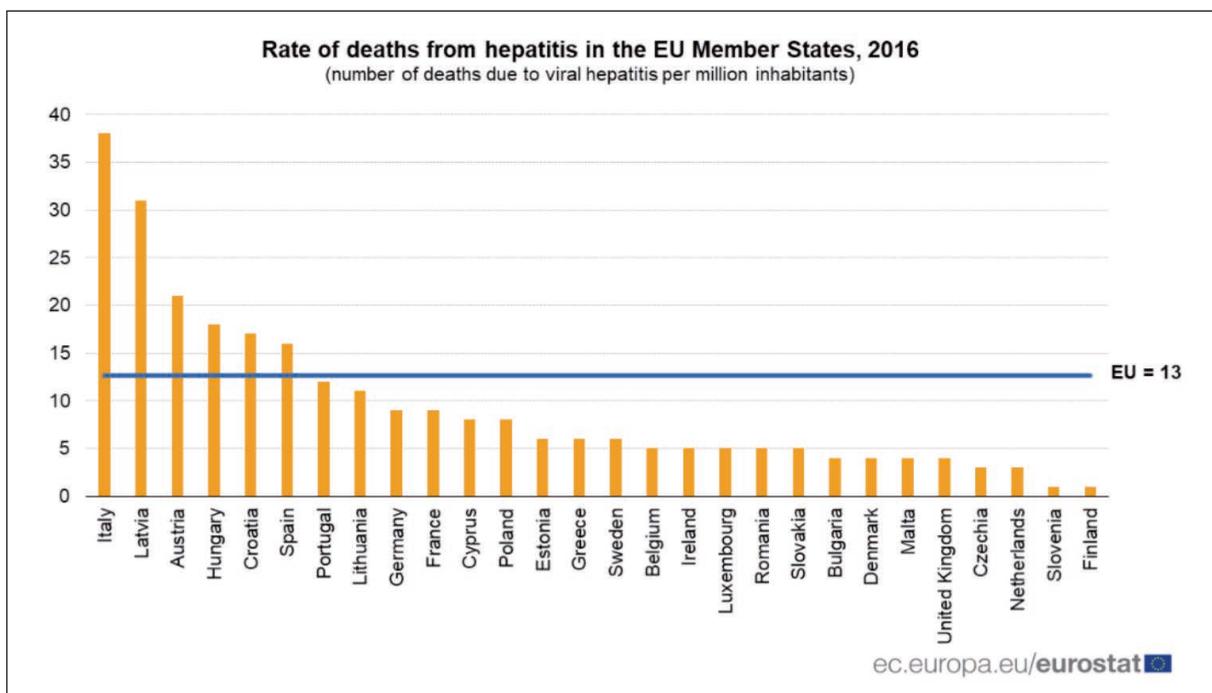


Figura 1 - Numero di morti per epatite in Stati membri EU, 2016.

Figura originale in: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/EDN-20190726-1> Accessed March 2020

con una durata limitata del trattamento di non oltre 12 settimane e con un favorevole profilo di sicurezza, tollerabilità e maneggevolezza. I farmaci DAA hanno dimostrato di essere in grado di eradicare infezione da HCV in circa il 98% degli individui che ne erano affetti, impedendo nei pazienti meno gravi (F0-F2) lo svilupparsi di cirrosi e HCC, prevenendo pertanto i costi associati alle complicanze dovute alla progressione del danno epatico. Malgrado le ottime aspettative di efficacia riportate dagli studi clinici, il principale ostacolo all'utilizzo su ampia scala è rappresentato, all'inizio del loro uso, dall'insostenibilità per i sistemi sanitari, a causa dei costi elevati e dall'elevata prevalenza dei pazienti da trattare. Pertanto, molti assicuratori pubblici o privati hanno stabilito criteri di eleggibilità al trattamento con i DAA solo per i pazienti in stadi avanzati del danno del fegato. Anche in Italia, dalla loro introduzione nel 2015 fino all'inizio del 2017, è stato deciso a livello nazionale di prioritizzare l'utilizzo di questi regimi terapeutici, prevedendone la rimborsabilità solo per i pazienti con stadio avanzato del danno del fegato [5]. Per la successiva ridefinizione in merito all'estendibilità dei criteri di eleggibilità al trattamento, i decisori politici si sono avvalsi delle evidenze prodotte da registri osservazionali per la gestione e il monitoraggio dei dati nella fase successiva all'introduzione dei nuovi farmaci nel mercato. Uno di questi Registri nell'ambito dell'infezione da HCV è la piattaforma PITER (Piattaforma Italiana per lo studio della Terapia delle Epatiti viRali). La piattaforma PITER, nata dalla collaborazione tra l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), l'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), la Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) e circa 100 centri clinici affiliati distribuiti su tutto il territorio nazionale, è stata considerata un utile strumento per la messa a punto di strategie di ampliamento dell'accesso ai farmaci anti-epatite C [6, 7]. La coorte PITER è un campione rappresentativo di pazienti in cura distribuiti su tutto il territorio nazionale, senza alcuna restrizione per quanto riguarda le caratteristiche sociodemografiche, cliniche e di accesso alla terapia. I pazienti vengono arruolati in PITER consecutivamente, in un arco temporale specifico (3-6 mesi), in periodi ed anni diversi, per rappresentare una fotografia dinamica nel tempo dei pazienti seguiti dai centri clinici in Italia (Figura 2).



Figura 2 - Distribuzione dei centri PITER.

I trattamenti antivirali registrati nella coorte coprono l'evoluzione dei DAA nel tempo, dal 2015 ad oggi. Tale piattaforma è stata creata con l'obiettivo specifico di fornire dati *real-life* per l'acquisizione di prove a sostegno del processo di *policy* e *decision making* in materia di epatite C in Italia. Attraverso tale piattaforma, è possibile oggi disporre di dati per la progettazione e l'implementazione di strategie di politica sanitaria volte ad ottimizzare l'accesso ai diversi trattamenti secondo il criterio di allocazione ottimale delle risorse sanitarie.

Nel 2016, all'interno della Piattaforma PITER è stata valutata la strategia di estensione del trattamento, non solo a pazienti con uno stadio di malattia avanzata ma anche a categorie di pazienti meno gravi che beneficerebbero maggiormente dei nuovi trattamenti. Il trattamento dei pazienti infetti con una malattia lieve determina tassi di SVR più elevati, evitando nel contempo sia il rischio di contagio che i costi relativi al monitoraggio del virus e allo sviluppo di complicanze HCV correlate. Specificamente, in uno studio di costo efficacia basato sui dati *real-life* di PITER, confrontando il trattamento prioritizzato e quel-

lo universale, le cure innovative anti-HCV hanno dimostrato di superare il test di costo efficacia [8]. È stato valutato il profilo costo/beneficio incrementale, interpretabile come costo sostenuto per un anno di vita guadagnata in piena salute, applicando la politica “universale” *versus* quella “prioritizzata”. Questo rapporto di costo/beneficio incrementale (Incremental Cost Effectiveness Ratio: ICER), variava tra € 8.775 (per uno scenario italiano di trattamento universale) a € 19.541,75 (per uno scenario generalizzato in contesto Europeo) per ogni anno di vita guadagnata in buona salute (Quality Adjusted Life Years: QALY), stime nettamente inferiori rispetto alla soglia di € 35.000 per QALY, sotto la quale un intervento sanitario è considerato un corretto investimento in salute dall’Istituto di Eccellenza Clinica Londinese (NICE). I benefici proiettati negli anni dopo l’eliminazione del virus grazie alla terapia antivirale, a partire dalle fasi precoci del danno del fegato, sono stimati in casi evitati di pazienti con cirrosi del fegato e tutte le conseguenti complicanze (quali scompenso della cirrosi, sviluppo di epatocarcinoma, bisogno di trapianto di fegato e morte a causa della malattia di fegato), nel miglioramento della qualità di vita dei pazienti guariti, e nella riduzione dei costi sanitari associati alla patologia HCV correlata.

Tale studio conclude che, sia in un contesto italiano che europeo, il trattamento di tutti i pazienti con infezione cronica da HCV, indipendentemente dallo stadio del danno del fegato, consente benefici superiori in termini di salute rispetto all’applicazione della politica di trattamento prioritizzato (8).

I risultati dell’indagine hanno supportato da un punto di vista scientifico la politica del trattamento universale messa in atto dall’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) dal 2017, cioè di trattare tutti i pazienti con infezione cronica da HCV, per gli importanti guadagni in termini di salute e per la parallela riduzione nel tempo dei costi sostenuti dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN). **Nel marzo 2017 è stata segnata una svolta nel trattamento dei pazienti con infezione da HCV.** È stato riconosciuto a tutti i pazienti il diritto a ricevere gratuitamente il trattamento per l’epatite C **attraverso la costituzione di un fondo ad hoc per i farmaci innovativi**, prevedendo la rimborsabilità dei trattamenti di nuova generazione per l’epatite C nell’ambito del SSN.

PRESENTE

L’innovazione garantita dai nuovi DAA per il trattamento dell’epatite C ha avuto una portata rivoluzionaria per la possibilità di eradicare il virus in maniera definitiva, in tempi rapidi e senza effetti collaterali. Il fondo *ad hoc*, istituito con la Legge di bilancio del 2017, dotato di 500 mln/€ per i farmaci innovativi, è servito per garantire un rapido accesso a molecole curative per questa diffusissima patologia, dai grandi costi sociali. Grazie a questo fondo in un triennio sono stati curati più di 200 mila pazienti.

Gli investimenti in terapie innovative danno nuove possibilità di cura ai pazienti e sono convenienti anche in termini di risparmio della spesa sanitaria. È quello che è successo in Italia con l’epatite C, grazie all’introduzione dei farmaci DAA di seconda generazione a elevata efficacia in grado di eliminare l’HCV. La conferma di quanto questa decisione sia stata lungimirante anche dal punto di vista economico è arrivata dallo studio: “Analisi modellistica sulle conseguenze cliniche ed economiche del trattamento antivirale contro l’infezione cronica dal virus dell’epatite C”, condotto dall’Economic Evaluation and HTA Center for Economic and International Studies (CEIS) dell’Università di Roma Tor Vergata in collaborazione con la Piattaforma PITER coordinata dal Centro Nazionale per la Salute Globale dell’Istituto Superiore di Sanità. La ricerca è stata pubblicata su *PharmacoEconomics*, una delle più autorevoli riviste di economia sanitaria [9]. L’obiettivo è stato quello di valutare se l’investimento che il SSN ha fatto negli ultimi anni per l’acquisto dei farmaci a elevata efficacia venga ripagato e, nel caso in cui questo avvenga, in quanto tempo si otterrebbero dei ritorni economici accettabili. I risultati sono riportati in termini di benefici ottenuti nel corso degli anni grazie all’eliminazione del virus con la terapia antivirale. Nello specifico, e seguendo un approccio in termini di costo opportunità, sono state considerate le spese evitate per la gestione delle complicanze generate dalla malattia HCV fegato-correlata che la sanità avrebbe dovuto sostenere se non avesse scelto di usare le nuove terapie.

Sono stati usati i dati *real-life* della piattaforma PITER, e sono stati presi in considerazione due periodi di tempo di trattamento con i DAA di seconda generazione proiettando a 20 anni, della prospettiva del Sistema Sanitario Nazionale,

l'impatto clinico ed economico dei pazienti trattati. Lo scenario del trattamento, con conseguente eliminazione dell'HCV, è stato confrontato con uno scenario del non trattamento, quindi con la progressione della malattia del fegato virus correlata. La prima fase ha preso in esame i pazienti trattati nel 2015, mentre nella seconda fase, l'indagine ha preso in considerazione i casi trattati tra il 2016 e il 2017.

Il modello economico ha dimostrato che il trattamento delle persone affette da forme gravi della malattia del fegato trattate nel 2015, anno in cui l'accesso veniva autorizzato solo per i casi più gravi, porterà ad un significativo ritorno in termini di riduzione di eventi clinici attesi accompagnato da un parziale ritorno dell'investimento iniziale per l'acquisto dei farmaci.

Nei pazienti trattati tra il 2016 e il 2017, anni in cui sono entrati nel programma del trattamento anche i pazienti con uno stadio più lieve della malattia del fegato, le complicanze evitate nel tempo grazie all'eradicazione virale permetteranno di ottenere un totale recupero degli investimenti iniziali per l'acquisto dei DAA stimato in sei anni e quattro mesi. Dal punto di vista della spesa, questo vuol dire che trattare tutti gli infetti consentirà di ottenere un recupero totale del denaro investito e inoltre garantirà un risparmio sia di eventi clinici infausti che economici nel medio lungo periodo. Nello specifico, come riportato

nella *Figura 3*, questo modello farmaco-economico stima per 1.000 pazienti trattati nel periodo 2017 (Trattamento Universale):

- la riduzione a 20 anni di circa 374 eventi clinici infausti tra cui cancro, scompenso della malattia severa del fegato, morte fegato correlata o trapianto di fegato;
- la riduzione della spesa totale pari a oltre 55 milioni di euro.

La medesima analisi è stata successivamente condotta applicando la stessa metodologia, su 1.000 pazienti trattati dal 2015 al 2018, standardizzati secondo lo stadio di malattia fegato correlata come riportato dai dati *real life* del Registro di Monitoraggio dei DAA dell'AIFA. È emerso con forza che l'investimento iniziale sostenuto dal SSN per il trattamento di pazienti trattati dal 2015 al 2018 verrà recuperato interamente entro 5,6 anni con un risparmio in oltre 800 eventi clinici infausti portando ad un risparmio di oltre 52 milioni a 20 anni per 1.000 pazienti trattati.

Questo dato standardizzato a 1.000 pazienti trattati deve essere moltiplicato per 200.000 pazienti trattati fin ora in Italia. Pertanto, considerando questo risultato e l'inizio delle cure nel 2015, a breve si cominceranno a generare risparmi per il SSN. Entro i prossimi cinque anni verrà ripagato completamente l'investimento del SSN per l'innovazione nella lotta all'HCV riportando a zero il differenziale tra quanto avrebbe speso per curare le con-

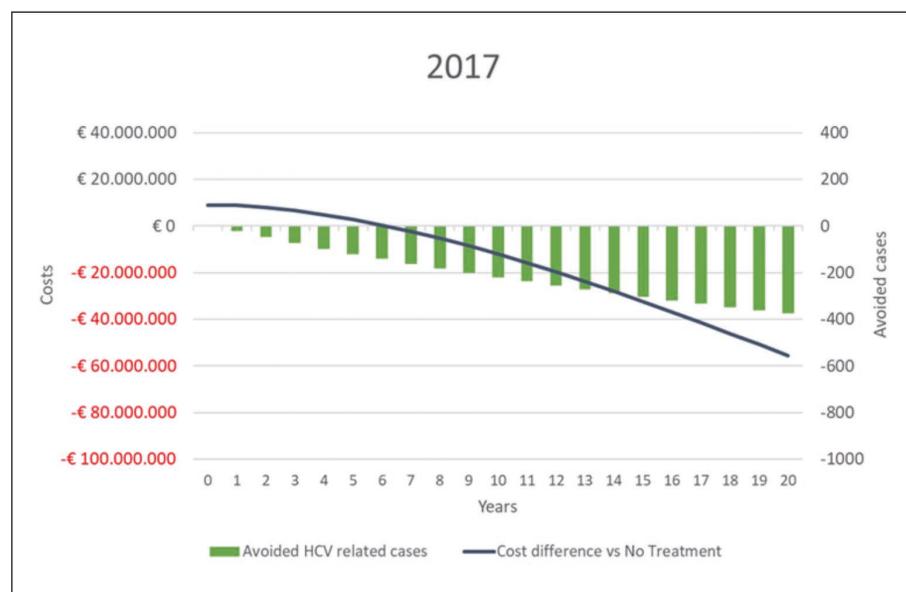


Figura 3
Eventi infausti, costi risparmiati, e tempistica del ritorno d'investimento per i pazienti trattati nell'anno 2017 (Trattamento Universale) (9).

seguenze di una malattia del fegato HCV correlata rispetto alla spesa effettiva con i nuovi farmaci. Queste evidenze enfatizzano il messaggio che investire significa migliorare la salute ma anche avere un ritorno economico nel medio-lungo periodo. Questo dovrebbe far riflettere su quanto le terapie innovative portino vantaggio ai malati e, più in generale, a tutto il sistema sanitario. Grazie alle politiche sanitarie varate sino ad oggi

e ai nuovi farmaci ad azione antivirale diretta, considerando l'approccio universalistico e solidale unico al mondo ed il significativo numero dei casi trattati, l'Italia nel 2018 faceva parte dei 12 paesi incamminati verso il raggiungimento dei target fissati dall'OMS per eliminazione dell'HCV entro l'anno 2030, a patto di mantenere alto il numero dei trattamenti antivirali nel tempo (Figura 4 e Figura 5) (13).

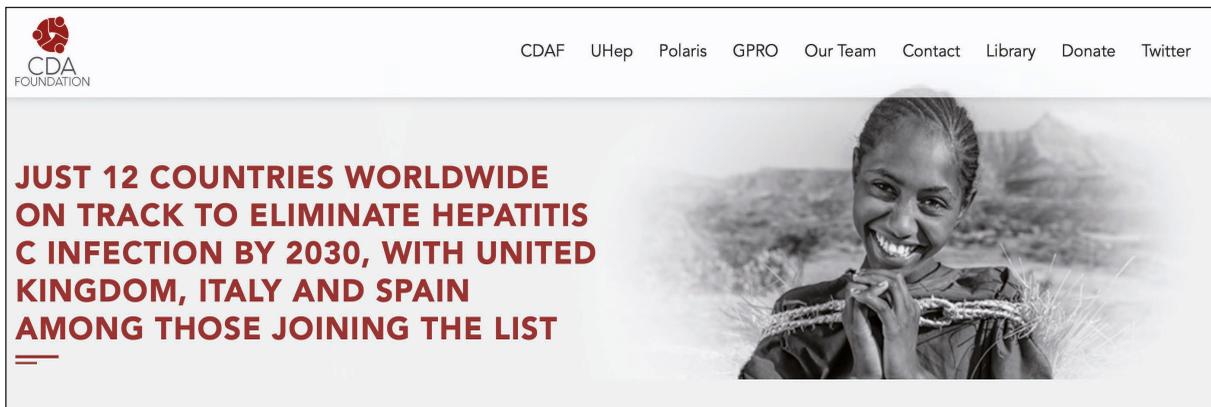


Figura 4 - Italia verso il traguardo di eliminazione dell'HCV.

Figura originale in: <https://cdafound.org/polaris/> Accessed Dicembre 2018

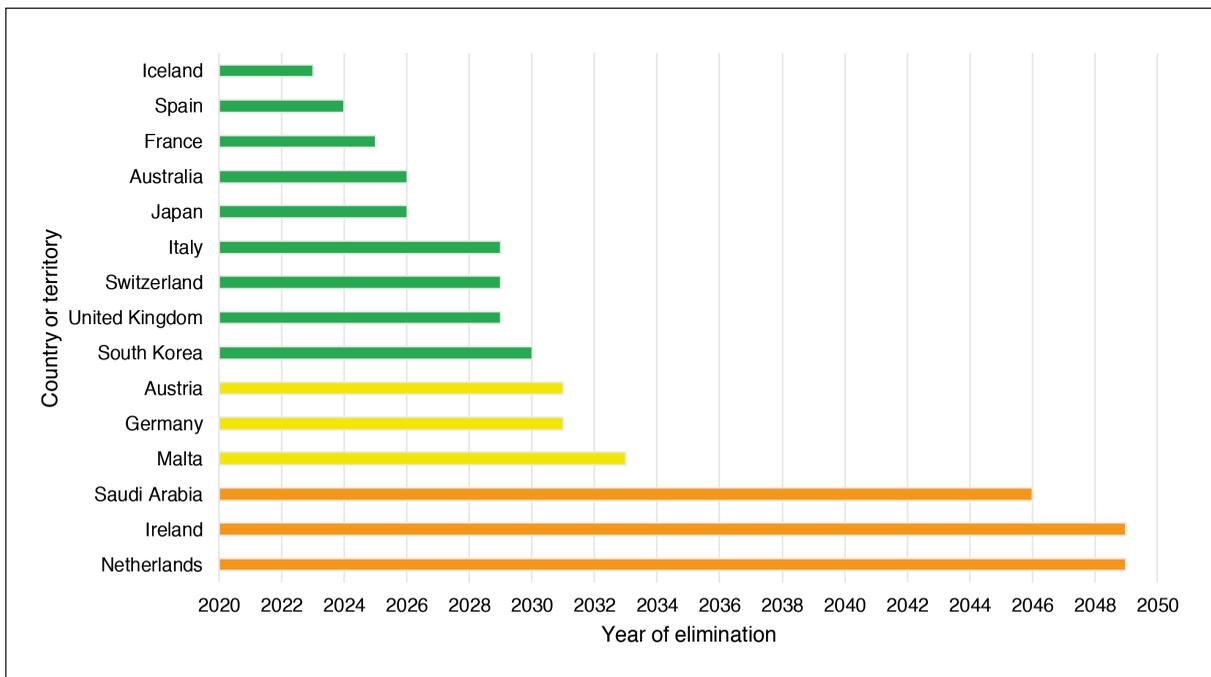


Figura 5 - Previsioni per il raggiungimento dei target di eliminazione dell'HCV (Adottata Figura Ref. 14).

Riuscirà l'Italia a mantenere alto il numero dei pazienti trattati?

Per rispondere a questo quesito, indispensabile per raggiungere il target di eliminazione dell'infezione da HCV, è importante definire:

- quanti siano gli individui infetti, quanti siano quelli già diagnosticati e quanti ancora da diagnosticare;
- quali siano le strategie sostenibili da perseguire per scoprire il sommerso non diagnosticato;
- quali siano le azioni delle politiche sanitarie adottate a FAVORE e quali a DISFAVORE.

Poiché a tutt'oggi il numero degli infetti, di quelli già diagnosticati e ancora da diagnosticare non è noto in Italia come nella maggior parte dei paesi del mondo, ci si è affidato a modelli matematici validati e alle expertise cliniche, epidemiologiche e statistiche di alto rilievo nazionale e internazionale.

Modello Italia POLARIS Observatory applicato per produrre stime

Per produrre le stime del *burden* dell'infezione e della malattia HCV-correlata è stato utilizzato un modello di progressione di malattia del fegato realizzato *ad hoc* per l'Italia dal Center for Disease

Analysis Foundation (CDAF) con stime sempre aggiornate e riportate in Polaris Observatory, validato dalla comunità scientifica internazionale [10-13]. Il modello considera la popolazione generale italiana, la prevalenza dell'infezione da HCV [14], quella dei pazienti *linked to care* (utilizzando i dati di PITER, riconosciuti come rappresentativi di questa popolazione di pazienti in Italia) [6, 7] e le caratteristiche reali dei pazienti italiani trattati con i DAA di seconda generazione (forniti dal Registro di Monitoraggio AIFA) [5]. Gli stadi di malattia del fegato considerati sono: F0, F1, F2, F3, cirrosi compensata, cirrosi decompensata, trapianto di fegato e morte. Il modello considera le nuove infezioni acute dal 1950, applicando successivamente i tassi di progressione della malattia del fegato e considerando anche i pazienti che hanno eliminato il virus con terapia antivirale, (con Interferone dal 1992 al 2015, con i DAA dal 2015 ad oggi) e quelli che eradicano il virus spontaneamente. La distribuzione per età e sesso di questi casi è stata calcolata (*back-calculated*) per concordare con la prevalenza utilizzata dal modello per età e sesso nel 2015 [14]. Il modello *Italy Polaris Observatory* è stato quindi costruito sulla storia naturale dell'infezione da

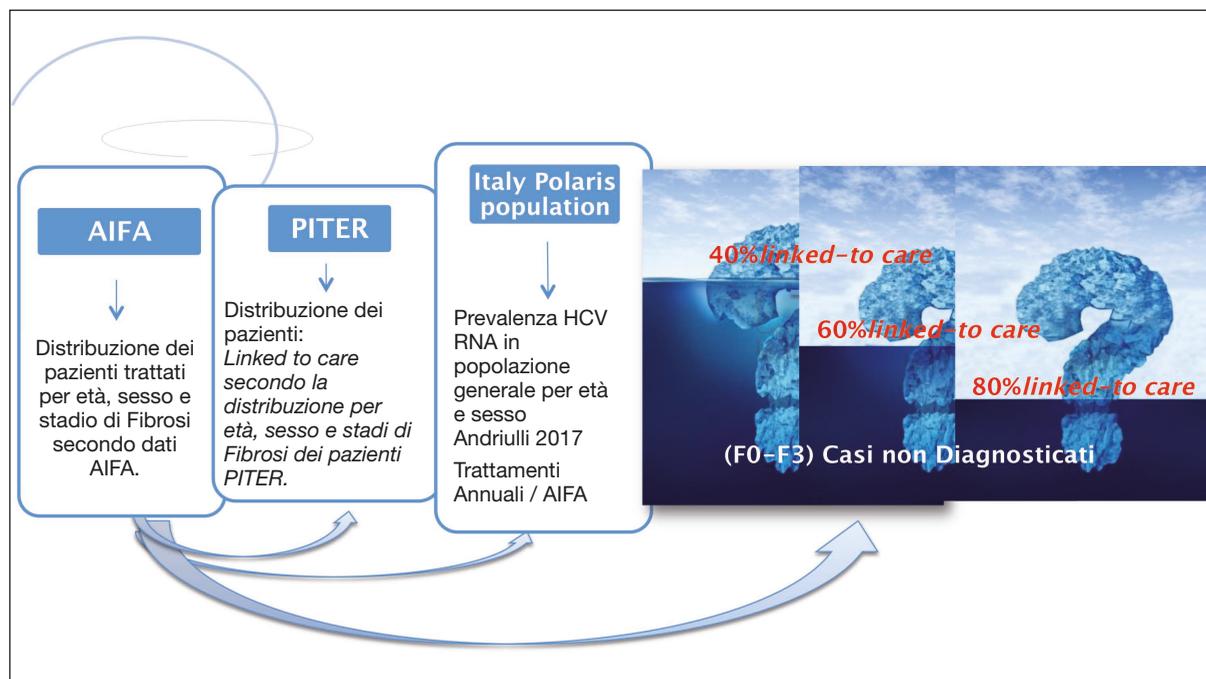


Figura 6 - Scenari "Linkage to care (40%, 60%, 80%)". Modello Italia Polaris popolato con dati PITER e AIFA.

HCV per età e sesso nella popolazione generale italiana, per prevedere l'impatto dell'infezione da HCV nella popolazione generale [5, 10, 13, 14]. La mortalità naturale non HCV correlata per coorti di 5 anni è stata calcolata basandosi sui dati ISTAT e del "United Nations database" [15, 16]. Il numero reale dei pazienti in cura presso i centri clinici, ossia i *linked to care* in Italia, non è noto. Sono stati simulati pertanto scenari di *linkage to care* secondo le caratteristiche della popolazione PITER per stimare le differenti possibili proporzioni della popolazione con infezione da HCV diagnosticata e avviata verso la cura che rappresenta la popolazione *linked to care* ossia la punta dell'iceberg degli infetti (Figura 6). L'estrapolazione dei dati di pazienti *linked to care* rispetto alla popolazione totale dei viremici, ottenuta dalle stime di prevalenza in popolazione generale, hanno permesso di analizzare cosa succederà nel raggiungimento degli obiettivi dell'OMS riflettuti nel Piano Nazionale Epatiti in Italia, se lo standard di trattamento, rimanesse costante nel tempo [11]. Simulando differenti scenari di pazienti *linked to care*, si può identificare quando il numero dei pazienti eleggibili al trattamento sarà esaurito (Figura 7). Specificamente, il modello *Italy Polaris* simula scenari di *linkage to care* a 40%, 60% e 80% dei viremici totali che rappresentano la punta dell'iceberg degli infetti, e uno scenario

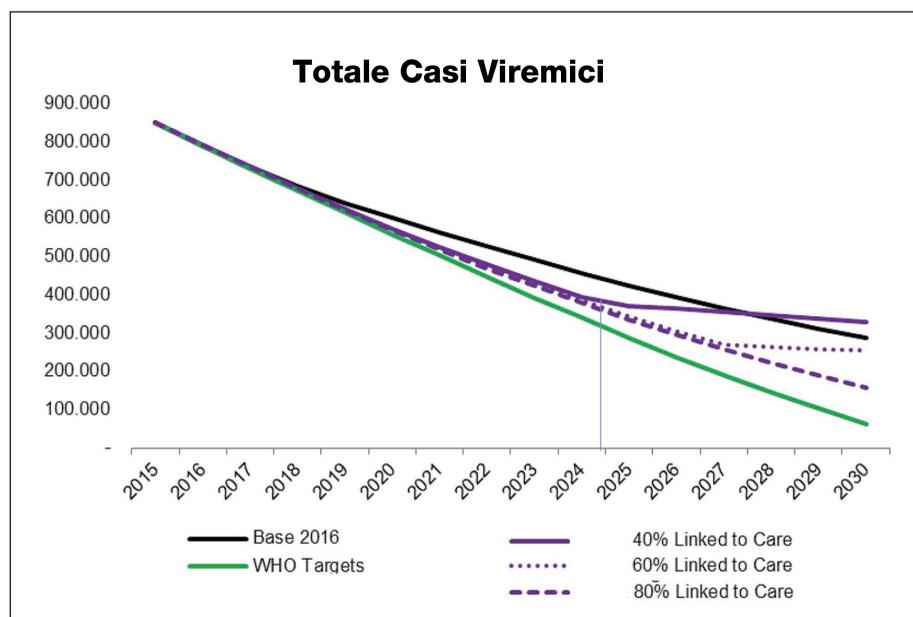
secondo il modello "WHO targets" che indica il raggiungimento dei target dell'OMS. Lo "scenario WHO" identifica l'espansione della diagnosi e trattamento nonché la riduzione delle nuove infezioni per poter raggiungere gli obiettivi dell'OMS (Figura 6 e Figura 7).

Lo scenario base 2016 rappresenta lo standard di cura in Italia fino al 2016 (trattamento solo di pazienti con uno stadio di fibrosi >F2) mantenendo le stesse assunzioni fino al 2030.

Lo scenario *Italy Polaris*, con varie assunzioni di pazienti *linked to care* a 40%, 60%, 80% rappresenta l'attuale standard di cura, quindi trattare tutti gli individui, indipendentemente dallo stadio di fibrosi (F0-F4) (Figura 7).

Come si evince dai risultati di questo studio, se il numero dei pazienti trattati rimarrà stabile con una media di circa 35.000 pazienti trattati all'anno, con scenari di pazienti *linked to care* intorno a 40-60% dei pazienti infetti, il pool dei pazienti eleggibili si esaurirà del tutto verso l'anno 2025, lasciando senza diagnosi e trattamento un importante numero degli infetti (Figura 7). In conclusione, con le attuali politiche sanitarie, in assenza di uno screening esteso, il numero dei trattamenti inizierà a scendere e si esaurirà lasciando alto il numero degli individui non diagnosticati segnalando pertanto un passo indietro verso gli obiettivi di eliminazione dell'infezione da HCV [11].

Figura 7
Vari scenari di linkage to care [11].



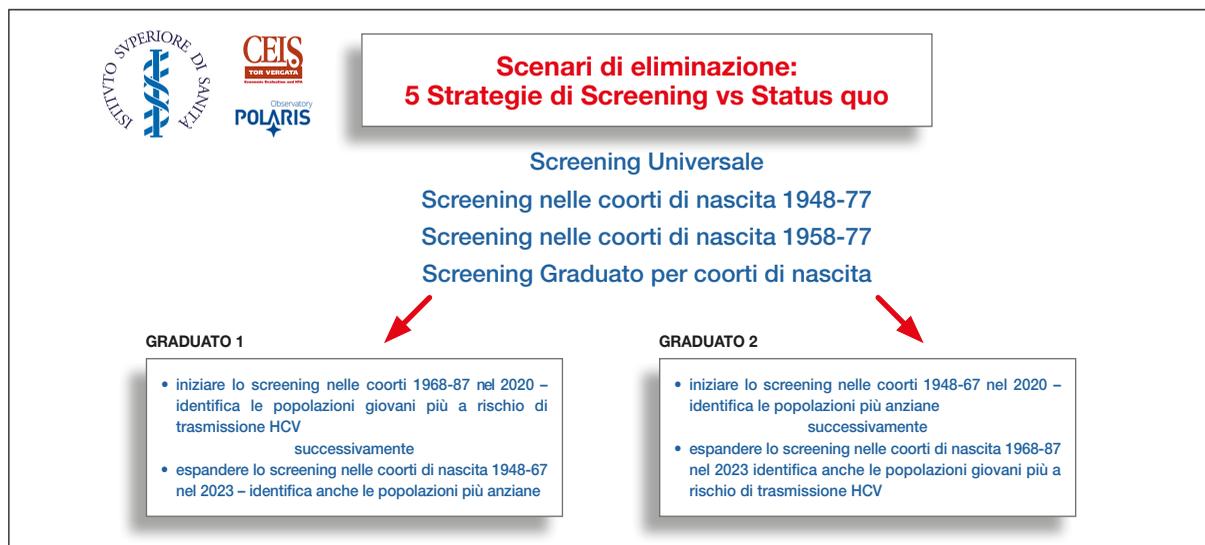


Figura 8 - Scenari di Screening valutati.

Strategie di screening costo efficaci

In virtù dei numerosi studi che attestano la convenienza economica oltretutto clinica dell'eliminazione dell'epatite C, si può affermare che testare in modo sistematico le coorti di nascita tra gli anni dal 1948 al 1988, dove si colloca la maggior parte degli individui con infezione non nota in Italia, in un modo graduale secondo un profilo costo efficace, porterà a far emergere il sommerso, avviarlo verso le cure e raggiungere gli obiettivi dell'eliminazione dell'HCV in Italia entro l'anno 2030 con un beneficio nel lungo termine sia di salute che economico per il SSN [17].

A tal proposito, sono state valutate, sotto il profilo

di costo efficacia, 4 strategie di screening, tutte idonee al raggiungimento degli obiettivi di eliminazione dell'HCV (Figura 8 e Tabella I).

Tutte le strategie di screening analizzate sono nettamente costo efficaci rispetto allo status quo (trattare solo i pazienti già diagnosticati). ICER varia tra 3.552-6.758/QALY, valori nettamente inferiori rispetto al valore soglia di ICER pari a 25.000 Euro/QALY definito come costo efficacie in Italia. Tuttavia, attraverso lo screening universale l'onere iniziale del SSN è molto superiore rispetto all'onere dello screening graduato per coorti di nascita, il quale risulta di pari efficacia nel raggiungere gli obiettivi dell'eliminazione ed è il

Tabella I - Costi diretti e effetti sulla salute (QALY) di vari scenari di screening. (Tabella originale in Ref. 17).

Scenario		Costi (€Milioni), 2018-2031	QALYs Guadagnati 2018-2031	ICER Relativo allo Status Quo (€/QALY)	ICER relative allo scenario meno costoso (€/QALY)
Status quo		5.463	-	-	-
Target GHSS	Screening Graduato 1	5.974	144.000	3.552	3.552
	Screening Graduato 2	6.028	125.000	4.532	*
	Screening coorti 1948-1977	6.081	142.000	4.349	*
	Screening coorti 1958-1977	6.083	128.000	4.831	*
	Screening Universale	6.441	145.000	6.758	*

ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio (valore incrementale di costo efficacia).

QALY: Quality-Adjusted Life Year (Qualità di un anno di vita guadagnata in piena salute); GHSS: Global Health Sector Strategy

*Scenario dominato (più costoso e meno efficace rispetto allo scenario di riferimento).

Screening graduato 1: iniziare screening con le coorti nate tra 1968-1987 e successivamente ampliare con le coorti 1948-1967.

Screening graduato 2: iniziare screening con le coorti nate tra 1948-1967 e successivamente ampliare con le coorti 1968-1987.

più costo efficace rispetto a tutte le altre strategie di screening-valutate in Italia (Figura 8 e Tabella 1). Considerando la bassissima prevalenza di HCV in individui nati dopo il 1987 ed escludendo le coorti di nascita precedenti al 1948, per la maggiore probabilità di essere già diagnosticati e trattati, gli scenari di screening graduati mirano a catturare individui che potrebbero essere a più elevato rischio per HCV ma che sono attualmente asintomatici. Per quanto riguarda i fattori di rischio degli individui potenzialmente non diagnosticati, l'utilizzo di droghe endovena ha aumentato il rischio di acquisizione dell'infezione attraverso lo scambio di siringhe. Questo ha rappresentato la più recente ondata di nuove infezioni nel paese, con individui infetti distribuiti principalmente nelle coorti di nascita 1968-1987, potenzialmente non diagnosticati a causa di una malattia non sintomatica (Fibrosi F0-F3). Lo scenario di screening graduato, che identifica prima le popolazioni giovani (coorti di nascita 1968-

1987) a rischio di trasmissione dell'HCV, per poi espandersi per identificare le popolazioni più anziane (coorti di nascita 1948-1967) prima che la malattia progredisca, ha prodotto appunto il profilo di costo-efficacia più favorevole in Italia. Questa strategia di screening graduata ha benefici sia clinici che economici per la popolazione e potrebbe sostenere il cammino dell'Italia verso il raggiungimento degli obiettivi di eliminazione dell'HCV [17].

FUTURO

Eliminare il virus significa essere in grado di diagnosticare almeno il 90% degli infetti e trattarne almeno l'80% dei diagnosticati entro l'anno 2030 (4). Si auspica che questi target possano essere realizzabili in Italia portando a una netta riduzione dei portatori di epatite C, con un impatto importantissimo sulla morbilità e mortalità per malattie del fegato, sulla salute in generale, sulla spesa sanitaria e sulla richiesta di trapianto di

Tabella II - Stima dei pazienti ancora non diagnosticati/trattati in Italia per lo stadio di Fibrosi e fattori di rischio per l'acquisizione dell'infezione (Stima Ottobre 2019).

	Numeri Assoluti		
	Referenza	Limiti di Coefidenza (95%)	
Totale	410775	388627	425800
Totale F0-F3	281809	209531	364910
Totale F4	128966	44471	198119
<i>"Popolazioni chiave" Secondo fattori di rischio</i>			
<i>Consumatori di droghe endovena</i>			
F0-F3	146652	106911	187821
F4	58001	17356	95199
<i>Tatuaggi/piercing</i>			
F0-F3	81153	64865	91101
F4	11928	2791	27734
<i>Trasmissione Sessuale</i>			
F0-F3	33871	26922	38691
F4	2615	404	7750
<i>Uso di siringhe di vetro e Trasfusioni di sangue e derivati</i>			
F0-F3	18038	6867	50081
F4	54567	22598	65670
<i>Trasmissione Verticale</i>			
F0-F3	2095	1058	3331
F4	1854	589	2634

I pazienti trattati sia con terapie a base di Interferone che con antivirali secondo i dati del registro AIFA sono stati esclusi dal modello.

fegato. Tuttavia, i soddisfacenti risultati conseguiti finora non devono provocare facili illusioni sul futuro. Il raggiungimento dei target fissati dall'OMS per l'eliminazione dell'HCV può essere mantenuto solo se verranno adottate adeguate strategie di screening per far emergere il sommerso, come punto di partenza. Punto d'arrivo di pari priorità è l'avviamento dei diagnosticati verso la cura per l'eradicazione definitiva del virus.

Quali nuove evidenze epidemiologiche a supporto

Un'analisi dettagliata basata sulle vie di trasmissione dell'infezione, l'anno di acquisizione e la probabilità di progressione della malattia del fegato in vari stadi di fibrosi, attraverso una modellistica baesiana e un modello di Markov per la progressione della malattia, ha permesso di ottenere una stima dei casi sommersi da diagnosticare in Italia (Tabella II) [18].

I risultati ottenuti stimano che rimangono ad oggi più di 300.000 pazienti ancora da diagnosticare e trattare, con età compresa tra 30-55 anni, circa 10 anni in meno rispetto all'età media dei pazienti già diagnosticati e curati. I fattori di rischio prevalenti degli individui con infezione non diagnosticata sono la pregressa o attuale tossicodipendenza (stimati circa 150 mila persone) e tatuaggi o piercing fatti prima o poco dopo la scoperta del virus (circa 80 mila), rispetto alle precedenti vie di trasmissione come le trasfusioni di sangue e l'utilizzo di strumenti medici non monouso, che restano i fattori di rischio prevalenti nei pazienti precedentemente diagnosticati e curati per l'infezione da HCV [18].

Lo screening per diagnosticare e trattare questi individui è di fondamentale importanza. Quando le persone con HCV vengono testate e trattate in anticipo rispetto a uno stadio avanzato del danno del fegato, i costi di monitoraggio della progressione della malattia diminuiscono drasticamente.

Lo screening precoce può migliorare la qualità della vita delle persone mantenendole in buona salute. Il trattamento dell'HCV nelle fasi avanzate della malattia richiede cure continue, anche dopo l'eradicazione del virus per monitorare lo sviluppo di epatocarcinoma nonché la progressione di molte malattie extraepatiche HCV correlate. Evidenze recenti suggeriscono che solo lo screening delle coorti di nascita, dove si colloca la maggior parte degli individui con infezione non nota in Italia, potrà permettere di mantenere alto il numero dei trattamenti portando al raggiungimento dell'obiettivo di eliminazione dell'HCV in Italia entro l'anno 2030 con un netto guadagno per il SSN.

Cosa ci dicono le stime sugli effetti dovuti ad un rallentamento del trattamento?

L'anno 2019 ha segnato un calo del numero dei trattamenti dell'infezione da HCV. Il decremento dei pazienti avviati al trattamento nel 2019 a confronto con quelli del 2017-2018, ha avuto come conseguenza un declassamento dell'Italia da *on track*, ossia un gradino indietro, secondo le analisi del CDAF (Figura 9) [19].

I risultati provengono dal modello *Polaris Observatory*, sopra descritto. Tale modello riporta stime sul pattern epidemiologico delle infezioni da

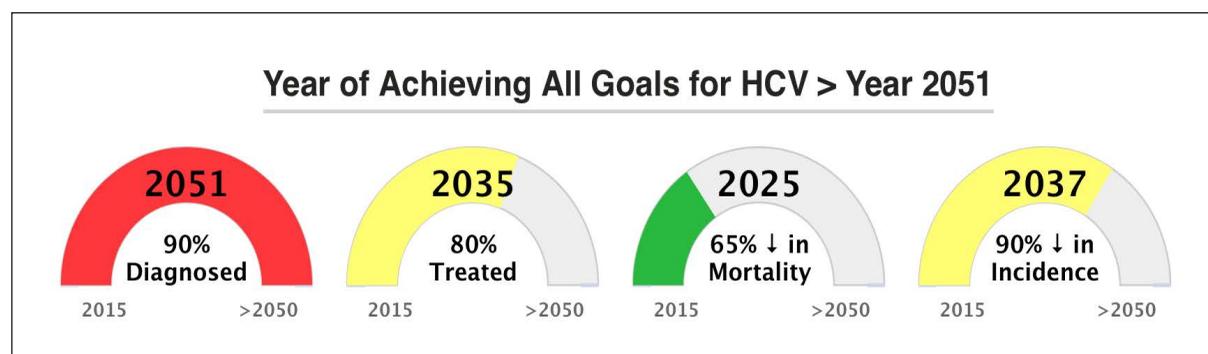


Figura 9 - Anno del raggiungimento dei target dell'eliminazione dell'HCV in Italia considerando la diminuzione del numero dei trattamenti nel 2019.

Figura originale in: <https://cdfaound.org/dashboard/polaris/dashboard.html> Accesso Marzo 2020.

Tabella III - Input scenario 2018.

Scenario: Trattamenti 2018	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Trattati	56.300	56.300	56.300	56.300	56.300	56.300
Nuovi Diagnosticati/linked to care	30.400	30.400	30.400	30.400	30.400	30.400
Nuove Infezioni	7.200	7.200	6.000	5.400	4.800	4.300
Età del trattamento	15-85+	15-85+	15-85+	15-85+	15-85+	15-85+
SVR	98%	98%	98%	98%	98%	98%

Tabella IV - Input Scenario 2019.

Scenario:Trattamenti 2019	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Trattati	56.300	35.800	32.100	31.400	31.200	31.200
Nuovi Diagnosticati/ linked to care	30.400	27.800	25.800	23.800	22.000	15.400
Nuove Infezioni	7.200	6.500	6.100	5.700	5.300	4.900
Età del trattamento	15-85+	15-85+	15-85+	15-85+	15-85+	15-85+
SVR	98%	98%	98%	98%	98%	98%

virus epatitici per quasi tutti i paesi del mondo, riconosciute dall'OMS e dalle più prestigiose autorità scientifiche internazionali. Il modello di *Infection and Disease Burden* per l'Italia considera nel 2015 un dato di prevalenza dei viremici di circa 840.000 (1,7%) [14] con una validazione annuale delle stime riportate e considerando sia il numero aggiornato dei trattati che hanno eradicato il virus che la mortalità naturale non fegato correlata [10].

Sono stati considerati due scenari di trattamento: il primo con un trend costante del numero di trattamenti analogo all'anno 2018 e il secondo con un trend decrescente nel tempo a partire dai risultati dei trattamenti nel 2019.

Specificamente:

Le tabelle III e IV presentano gli inputs dello scenario 2018 e dello scenario 2019 versus lo scenario che raggiunge gli obiettivi OMS dell'eliminazione di HCV.

Scenario di trattamento 2018: assume che lo stesso numero di pazienti trattati nel 2018 venga trattato ogni anno successivo al 2018 e che almeno 30.000 pazienti saranno diagnosticati ogni anno dopo il 2018 (Tabella III).

Scenario di trattamento 2019: assume che il numero dei trattamenti calerà ogni anno in modo empirico, dopo l'anno 2019, lasciando un livello

dei trattati di circa 31.200 nell'anno 2023. Questo scenario considera sia il numero dei pazienti diagnosticati diminuiti nel tempo, che una diminuzione dei nuovi casi trattati (Tabella IV). **Se verrà aumentato lo screening/diagnosi attraverso un'efficace politica sanitaria in Italia, ma questo non andrà in parallelo con il ritmo dei trattamenti, i risultati per gli anni successivi al 2019 non saranno sostanzialmente diversi dallo scenario 2019 e i target di eliminazione non saranno raggiunti entro l'anno 2030.**

Nelle Figure 10, 11, 12 e 13 si riporta il trend cumulativo ottenuto attraverso lo scenario 2018 e dello scenario 2019 per ogni target dell'OMS facendo riferimento all'anno di partenza della prevalenza dei viremici noti che corrisponde anche all'anno dell'inizio dei trattamenti con i DAA di seconda generazione.

Con lo scenario di un numero alto di trattamenti, mantenendo stabili circa 40.000 trattamenti annui attraverso una campagna attiva di screening, l'Italia potrà raggiungere gli obiettivi di eliminazione dell'infezione da HCV.

Con uno scenario di diminuzione del numero dei trattamenti annuo con un trend decrescente a partire dall'anno 2019, l'Italia non sarà in grado di mantenere i tempi fissati dall'OMS per il raggiungimento dei target di eliminazione.

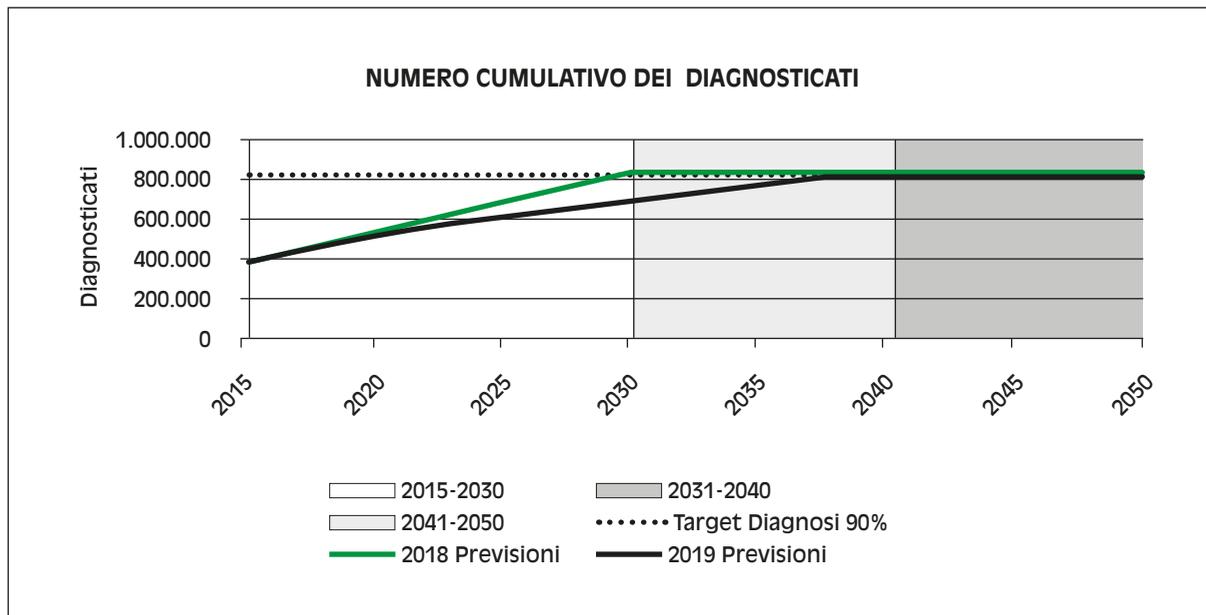


Figura 10 - Target: 90% diagnosticati nel 2030.

Scenario 2018: Nel 2030 sarà diagnosticato il 90% dei pazienti viremici. Il Target verrà raggiunto

Scenario 2019: Nel 2030 verrà diagnosticato meno dell'80% dei pazienti viremici. Il raggiungimento del target è stimato nel 2037, è quindi spostato di circa 7 anni dal 2030.

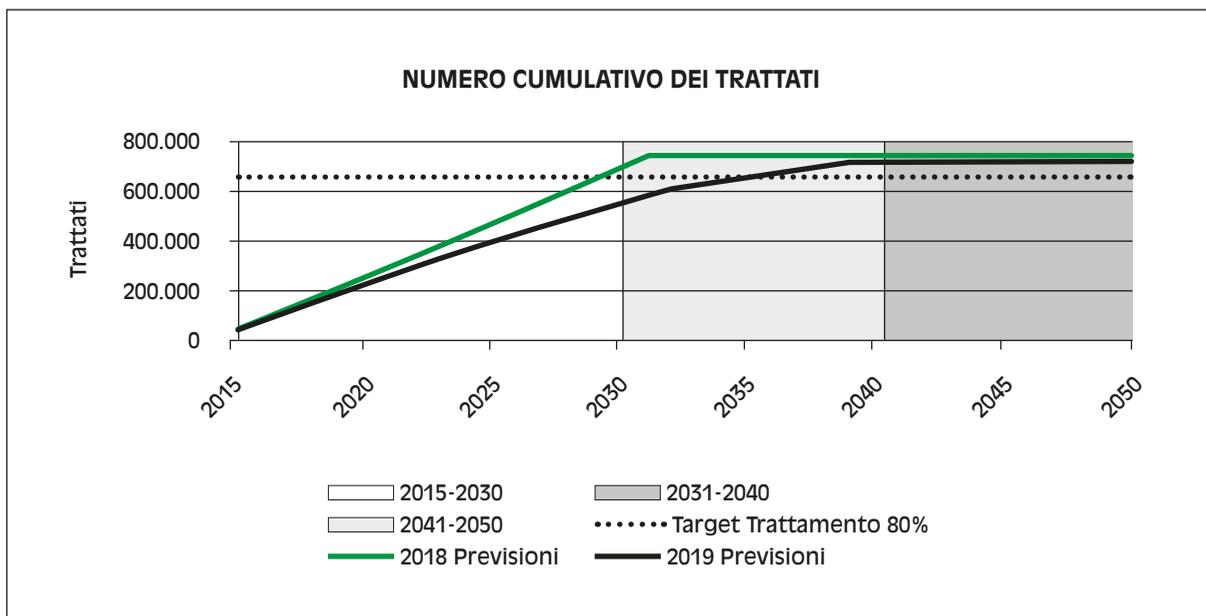


Figura 11 - Target: 80% trattati nel 2030.

Scenario 2018: Stimato l'80% di pazienti trattati entro il 2030. il target verrà raggiunto.

Scenario 2019: Stimato il 65% di pazienti trattati entro il 2030. Il raggiungimento del target dei trattati è stimato nel 2037, quindi spostato di circa 7 anni dal 2030.

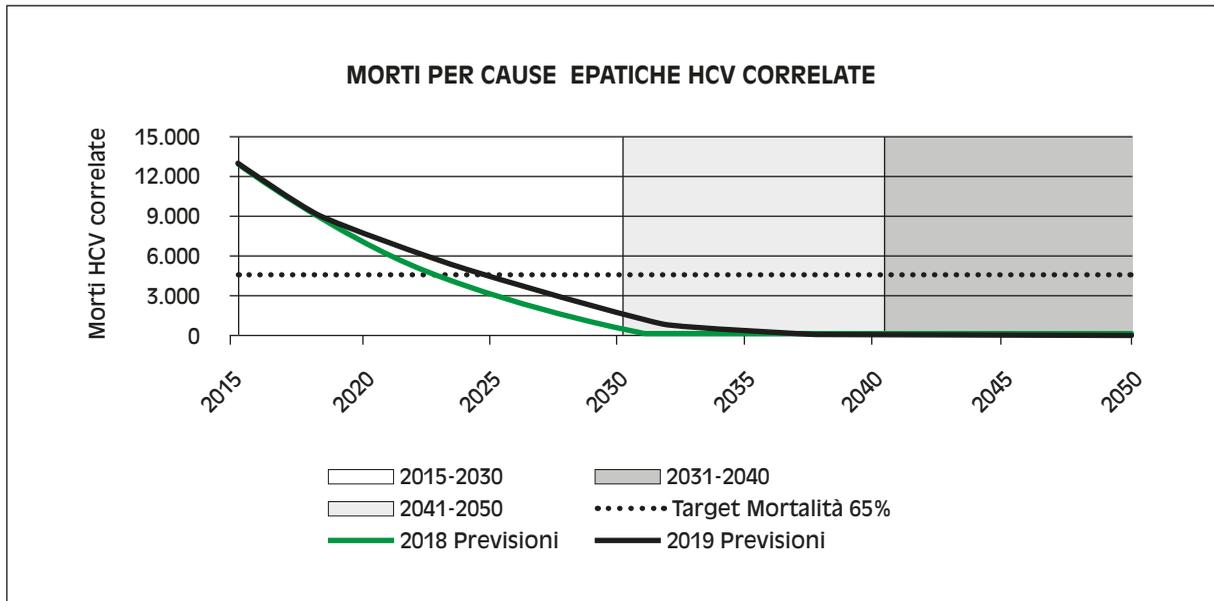


Figura 12 - Target: 65% riduzione delle morti HCV correlate nel 2030.

Scenario 2018: Il target della riduzione del 65% delle morti HCV correlate si raggiunge nel 2022.

Scenario 2019: Il target della riduzione del 65% delle morti HCV correlate si raggiunge nel 2027.

Secondo entrambi gli scenari la riduzione al 65% delle morti HCV correlate si raggiunge prima dell'anno 2030 con uno spostamento di 5 anni considerando lo scenario 2019 rispetto allo scenario 2018.

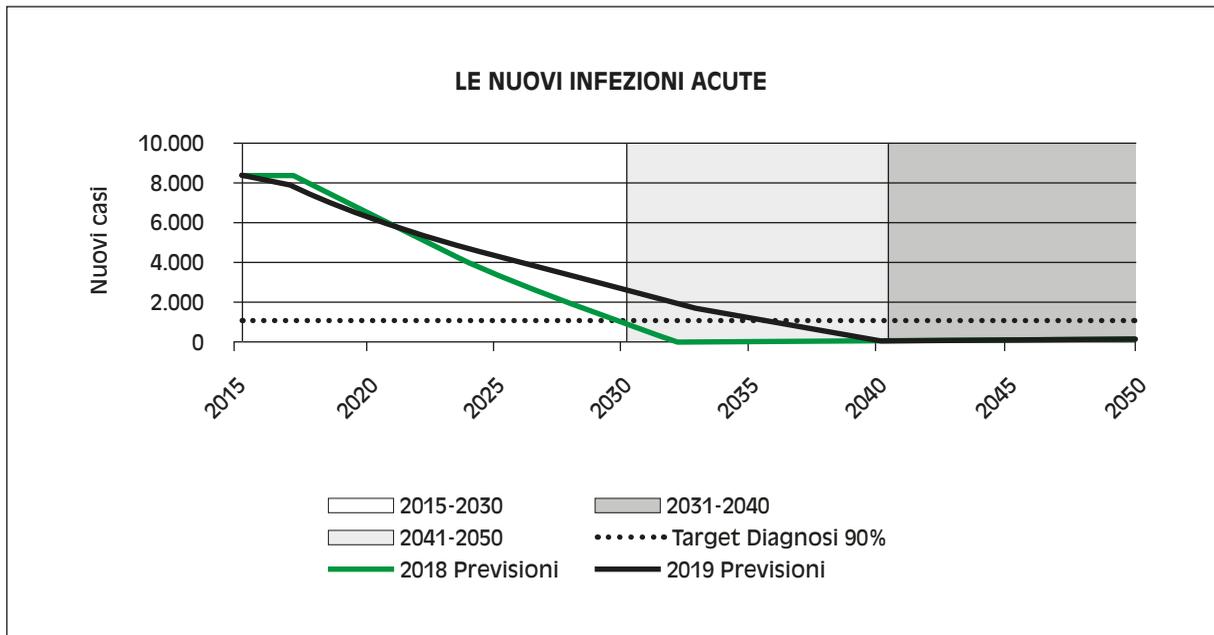


Figura 13 - Target: 90% riduzione delle nuove infezioni HCV correlate nel 2030.

Scenario 2018: La riduzione delle nuove infezioni raggiunge il target nel 2030.

Scenario 2019: Raggiungimento del target nel 2037 quindi spostato di 7 anni dal 2030.

■ COME RISPONDONO LE POLITICHE SANITARIE AL RAGGIUNGIMENTO DEI TARGET DI ELIMINAZIONE DELL'HCV ENTRO IL 2030?

Azioni politiche a favore: "Decreto legge sullo screening dell'epatite C (HCV)"

Far emergere il sommerso si rivela un obiettivo fondamentale ai fini del raggiungimento dei target dell'OMS per l'eliminazione dell'infezione da HCV. I dati del trattamento con i DAA evidenziano che più del 20% dei trattati abbia una cirrosi o una malattia di fegato molto avanzata. Stime simili di malattia avanzata provengono anche da casi con infezione ancora da diagnosticare e, considerando anche l'importante impatto dell'eradicazione del virus dell'epatite C sulle malattie extraepatiche, i DAA sono da considerarsi farmaci salvavita. Come riportato da varie evidenze scientifiche "real-life" sia in Italia che nel mondo, trattare tutti gli infetti da virus dell'epatite C, indipendentemente dallo stato della malattia HCV correlata, porterà a lungo termine un beneficio sia di salute sia economico per il SSN. Queste evidenze sono state percepite dai decisori politici italiani e recentemente è stata promossa un'azione politica a favore del raggiungimento del traguardo di eliminazione. È stato approvato l'emendamento al Decreto Milleproroghe riguardante l'epatite C [20]. Con la legge 28 febbraio 2020, n. 8 (modificazioni del decreto-legge 30 dicembre 2019, n. 162) articolo 25 sexies, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.51 del 29 Febbraio 2020, vengono stanziati 71,5 milioni di euro, nel biennio 2020-2021, per introdurre lo screening gratuito necessario a individuare i potenziali infetti di epatite C. Questi screening riguardano i nati nelle fasce d'età 1969-1989, gli individui seguiti dai Servizi Pubblici per Tossicodipendenze (SerT) e le persone detenute in carcere [20]. Questa strategia di screening rispecchia perfettamente le evidenze scientifiche appena pubblicate [17, 18]. Tuttavia, il raggiungimento di questo traguardo deve essere considerato solo il punto di partenza: all'efficienza degli screening deve corrispondere un rapido avviamento dei pazienti al trattamento antivirale. Non serve finanziare esclusivamente l'acquisto di farmaci, serve finanziare tutte le progettualità regionali di *case finding e linkage to care*, cercando di soddisfare le richieste degli operatori che quotidianamente lavorano con pazienti ancora da curare.

Azioni politiche a sfavore:

"Il mancato prolungamento del fondo per i farmaci innovativi destinato ai DAA"

I farmaci DAA vantano un altissimo profilo di costo-efficacia e poichè il loro utilizzo produce salute e risparmi, la somministrazione di tali farmaci non deve subire alcun rallentamento ma, al contrario, devono essere costruiti percorsi per incrementare il loro utilizzo anche con fondi dedicati. Così facendo, negli anni a venire si libereranno le risorse risparmiate che confluiranno in altri capitoli di spesa del SSN.

Il riconoscimento dell'innovatività dei farmaci DAA e i benefici conseguenti hanno una durata massima di trentasei mesi: ad aprile 2020 i DAA son usciti dall'accesso al fondo dei farmaci innovativi non oncologici.

Secondo la Determina AIFA 31.03.2017: "La permanenza del carattere di innovatività attribuito ad un farmaco sarà riconsiderata nel caso emergano evidenze che ne giustifichino la rivalutazione".

A causa di perdita di innovatività dei farmaci anti epatite i medicinali antivirali ad azione diretta, che sono stati rimborsati attraverso il fondo, verranno messi sullo stesso piano degli altri farmaci. Questo indebolirà i successi raggiunti e causerà un rallentamento nell'eliminazione dell'infezione e delle malattie ad essa correlate.

Uscendo dalla lista dei farmaci innovativi, è prevedibile che i farmaci anti-HCV andranno a creare problemi di spesa per varie regioni, in quanto aggraveranno la spesa dei farmaci ordinari. Una campagna di screening di successo potrebbe portare a oltre 300 mila pazienti da trattare extra fondo. Questo andrebbe tutto a gravare sulla spesa farmaceutica diretta delle regioni con un importante potenziale sfioramento annuo rispetto al tetto programmato. In molte regioni i farmaci anti-epatite C appesantiranno i bilanci e in assenza di piani di eliminazione regionali la curva dei trattamenti diminuirà.

Come chiaramente si evince dalle evidenze sopra riportate, l'Italia si allontanerà sempre di più dai target nei confronti dei quali fino all'anno scorso sembrava potesse essere all'avanguardia. Pertanto serve un impegno da parte dello Stato per il raggiungimento dei target previsti dall'OMS nella lotta contro l'epatite C.

■ RIFLESSIONI CONCLUSIVE

L'epatite virale non è solo una patologia clinicamente rilevante, ma è un importante problema di salute pubblica, che richiede una risposta imminente a tutto campo.

Considerando che una vita senza HCV è ora un target raggiungibile, è cruciale che si definiscano politiche sanitarie per far emergere il sommerso e simultaneamente per garantire l'accesso al trattamento a tutti gli individui infetti. La flessione di questi mesi rispetto ai trattamenti avviati e la disomogeneità di accesso sul territorio nazionale è fonte di preoccupazione.

Non c'è strumento costo-efficace più certo, come diversi studi dimostrano, come l'introduzione dello screening che permette di accertare ed individuare i soggetti prima che l'evoluzione dell'infezione provochi danni e condizioni di salute tanto più gravi e onerose per il SSN, come tumori o trapianto di fegato.

Lo stanziamento approvato per lo screening permetterà di dare un grande impulso a degli interventi con prospettive più favorevoli verso l'eliminazione dell'epatite C e il conseguimento degli obiettivi indicati dall'OMS per il 2030. Nell'attuare lo screening toccherà alle Regioni stabilire se procedere per chiamata attiva delle coorti di nascita o secondo modelli differenti. Tuttavia, la mancanza di un fondo destinato e di piani di eliminazione regionali porterà ad azioni discordanti e con poca probabilità di successo.

Per individuare i pazienti da trattare e scoprire il sommerso è necessaria una stretta interazione tra il mondo scientifico, sanitario e politico, sia a livello centrale che regionale, coinvolgendo le strutture mediche territoriali, i medici di medicina generale e i centri prescrittori intorno ad un unico obiettivo: l'eliminazione dell'infezione da HCV entro l'anno 2030.

Bisogna disegnare programmi di intervento, sia per la popolazione generale, coinvolgendo i Medici di Medicina Generale, che per le popolazioni speciali. Di fondamentale importanza è l'attuazione proattiva dello screening tra gli attuali e pregressi tossicodipendenti per via endovenosa e nelle carceri, superando le falle organizzative ancora presenti.

Successivamente allo screening bisogna assicurarsi che si realizzi il "linkage to care" attraverso percorsi diagnostico terapeutici adeguati ad ogni "bacino" che contiene pazienti diagnosticati ma

non curati. Le attività e percorsi diagnostico terapeutici concordati dovrebbero fare parte di una strategia di eliminazione regionale attraverso la creazione di un fondo *ad hoc*, vincolando risorse sia per l'acquisto di farmaci che per implementare il *case finding* e il *linkage to care*.

Si può affermare che in Italia l'eliminazione del virus dell'epatite C è un obiettivo ambizioso, ma realizzabile se verranno messe in atto strategie specifiche di identificazione e avviamento alla cura degli infetti attraverso un fondo dedicato per tutte le Regioni. Più si cura e più si cura in tempo, minori saranno i costi sanitari legati alle complicanze provocate dalla malattia.

■ L'IMPATTO DEL COVID-19 SULL'ELIMINAZIONE DELL'INFEZIONE DA HCV E PROSPETTIVE FUTURE

La pandemia causata dal nuovo Coronavirus, denominata COVID-19, rappresenta un'importante emergenza sanitaria a livello globale. L'Italia ha avuto un tasso di infezione inaspettatamente elevato, con oltre 231.000 pazienti risultati positivi per il coronavirus 2 da sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2) e un tasso di mortalità oltre al 13,7% (Aggiornamento 27 maggio 2020) [21].

A causa della pandemia COVID-19, il sistema sanitario italiano è stato sottoposto a enormi stress. Interi ospedali e reparti hanno fornito assistenza esclusivamente ai pazienti con questa malattia, posticipando i servizi e le procedure mediche considerati "non essenziali" o "differibili". Durante la pandemia è naturale concentrarsi sulla pianificazione della risposta alle emergenze, tuttavia questa pratica potrebbe contribuire ad aumentare l'onere dovuto ad altre condizioni mediche, con un grave impatto sulla salute pubblica. Per quanto riguarda in particolare l'infezione da HCV, la disponibilità di una cura sicura ed efficace ha portato l'OMS a fissare obiettivi ambiziosi per la sua eliminazione, come minaccia per la salute pubblica entro il 2030 [4]. Tuttavia, a causa della pandemia da COVID-19, il rinvio del trattamento anti-HCV è diventato una pratica quasi universale. Per quantificare l'effetto che il differimento avrà sull'esito della malattia e sull'onere per la salute pubblica, abbiamo condotto una valutazione basata su dati epidemiologici dei pazienti trattati per l'infezione da HCV in Italia.

Abbiamo eseguito un'analisi di modelling per la progressione della malattia epatica (convalidata e adottata in studi precedenti), in cui è stato considerato uno scenario base, in cui lo standard di cura è il trattamento dell'HCV senza interruzioni o restrizioni, rispetto a uno scenario in cui il trattamento è ritardato (ritardi di 3, 6, 9 e 12 mesi) [9, 22]. Come risultati, abbiamo considerato il numero di casi incidenti di malattia epatica avanzata (ossia scompenso, epatocarcinoma e necessità di trapianto di fegato) e il numero di decessi correlati all'HCV per 1000 pazienti standardizzati in una vista prospettica di 5 anni [22].

Nella Figura 14, è illustrata l'incidenza di malattia epatica avanzata (eventi clinici addizionali) e la mortalità del fegato HCV correlata attribuiti a ritardi nel trattamento di 3-12 mesi per 1.000 pazienti standardizzati, prendendo in considerazione la distribuzione dello stadio della fibrosi dei pazienti trattati nel 2019/2020 come riportato dal Registro di Monitoraggio dei DAA dell'AIFA. In Italia, per un ritardo di 3, 6, 9 e 12 mesi, abbiamo stimato un aumento di 2, 5, 7 e 10 casi di ALD, rispettivamente, e quasi lo stesso aumento del numero di decessi correlati all'HCV.

Per comprendere meglio l'impatto effettivo di queste stime standardizzate, è necessario considerare l'onere della malattia. In Italia, tra le persone in attesa di trattamento e quelle che dovrebbero essere diagnosticate mediante screening nel periodo 2020-2021, si stima che 80.000-100.000 persone abbiano una fibrosi epatica molto avanzata [17, 18]. Quindi, rinviare il trattamento con DAA per 6 mesi aumenterebbe, a 5 anni, di oltre 500 il numero di pazienti con HCV che muoiono in Italia per una condizione clinica avanzata del fegato, decessi che sarebbero evitabili se i test e i trattamenti non fossero rinviati.

Se accettiamo come inevitabile la necessità di ridurre temporaneamente gli sforzi compiuti per l'eliminazione dell'HCV a causa della pandemia da COVID-19, dovremmo almeno preservare la disponibilità di un trattamento immediato per i pazienti con fibrosi o cirrosi avanzata. Sebbene ciò possa ridurre i gravi esiti della malattia, sarebbe solo parzialmente efficace poiché:

- i pazienti con stadi di fibrosi meno gravi possono procedere ulteriormente, se il trattamento è ritardato;
- i pazienti non diagnosticati con HCV con fi-

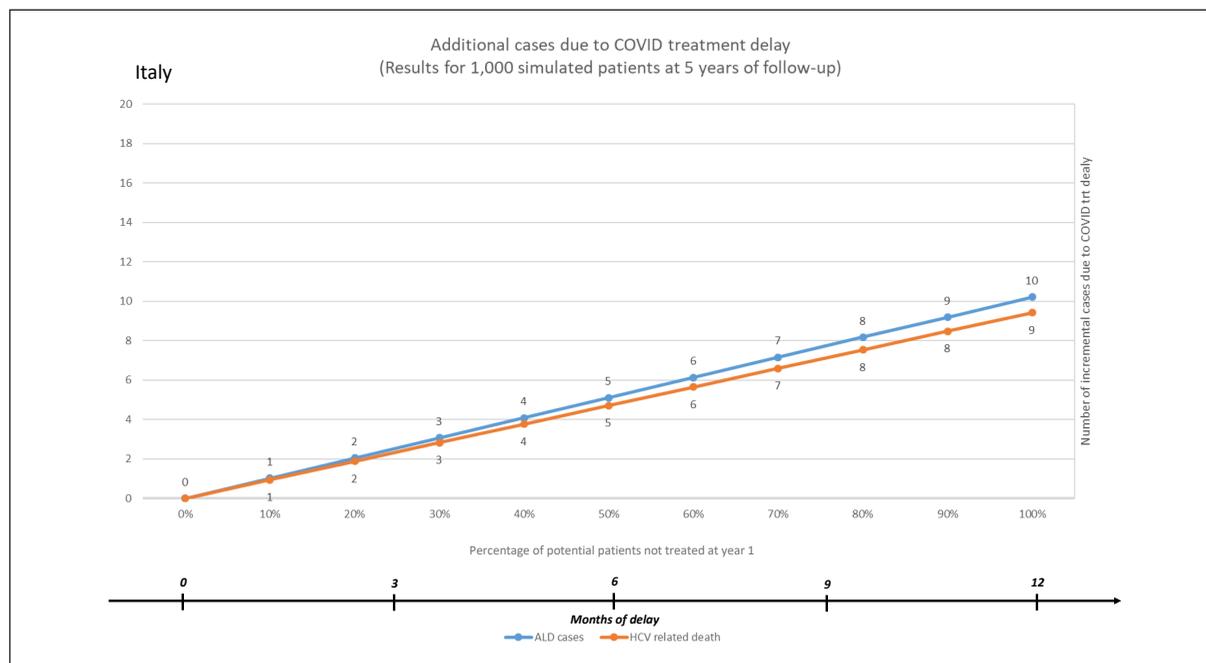


Figura 14 - L'incidenza di malattia epatica avanzata (Advanced Liver Disease-ALD) e la mortalità del fegato HCV correlata (HCV related deaths) stimati a causa del ritardo del trattamento nell'anno 2020 (COVID 19) (Tassi Standardizzati per 1.000 pazienti in 5 anni) [22].

broso grave non verrebbero sottoposti a screening e trattati in tempo.

Sulla base del nostro modello, suggeriamo che qualunque sia l'onere residuo dell'infezione da HCV non trattata, nel perseguire la strategia di uscita da rigorose misure di blocco per COVID-19, la prescrizione dei DAA dovrebbe continuare ad essere una priorità assoluta. La risposta del governo al COVID-19 dovrebbe aprire una finestra di opportunità, di riflessione e di apprendimento. Guardando più avanti, c'è la possibilità di adattare l'onere del sistema sanitario nella riduzione del COVID-19 senza aumentare l'onere di altre malattie.

In particolare, in riferimento al raggiungimento degli obiettivi di eliminazione dell'HCV fissati dall'OMS, tutte le misure che saranno messe in atto e che produrranno risultati positivi, potrebbero essere trasferite per aumentare contemporaneamente la diagnosi e il linkage to care delle persone con epatite. Ad esempio, come punto di partenza, considerando il fondo dedicato allo screening per HCV grazie al recente emendamento al Decreto Milleproroghe, sarebbe auspicabile uno screening simultaneo Sars-Cov 2/HCV [20].

■ CONCLUSIONE

L'infezione da HCV è un problema di sanità pubblica e pertanto la costituzione di un fondo ad hoc per l'epatite all'interno del nuovo Piano Nazionale per la prevenzione e cura dell'epatite C, da distribuire secondo piani di eliminazione regionali, è, insieme allo screening, una condizione sine qua non per raggiungere gli obiettivi di eliminazione. Nel prossimo futuro, all'interno di un nuovo scenario per i servizi sanitari, è essenziale un rapido approccio multidisciplinare per progettare, caratterizzare e valutare interventi per ridurre drasticamente le conseguenze del COVID-19 e consentire allo stesso tempo il raggiungimento di uno dei più importanti obiettivi dell'OMS, l'eliminazione dell'HCV come minaccia di sanità pubblica entro il 2030.

Ringraziamenti

Questo Editoriale è stato realizzato con il contributo del Center for Disease Analysis, Colorado USA. Le stime e i grafici per gli scenari di eliminazione dell'HCV in Italia nel 2019, disponibili in www.cdafound/polaris/Italy, sono state prodotte in collaborazione con Sarah Blach, Ivane Gramke-

lidze e Homie Razavi. Lo scenario del trattamento ritardato a causa della pandemia da COVID-19 è stato realizzato in collaborazione con Andrea Marcellusi, Facoltà di Economia dell'Università Tor Vergata di Roma e grazie all'expertise clinica del Prof. Antonio Craxì, Università di Palermo.

■ BIBLIOGRAFIA

- [1] Blach S, Zeuzem S, Manns M, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016; 2: 161-76.
- [2] Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5: 558-67.
- [3] <https://ec.europa.eu/eurostat/en/web/products-eurostat-news/-/EDN-20190726-1>.
- [4] WHO. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis, 2016-2021. Towards Ending Viral Hepatitis. 2016, World Health Organization. <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>
- [5] <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/registri-farmaci-sottoposti-monitoraggio>.
- [6] Kondili LA, Quaranta MG, Falzano L, et al. PITER-HCV cohort study as part of the Italian platform for the study of viral hepatitis therapies. *Rapport ISTISAN.* 2015; 15/35.
- [7] Kondili LA, Vella S and PITER Collaborating Group. An ongoing nationwide study on the real-life impact of direct acting antiviral-based treatment for chronic hepatitis C in Italy. *Dig Liver Dis.* 2015; 47: 741-3.
- [8] Kondili LA, Romano FR, Rolli FR, et al. Modeling cost-effectiveness and health gains of a "universal" versus "prioritized" hepatitis C virus treatment policy in a real-life cohort. *Hepatology.* 2017; 66 (6): 1814-25.
- [9] Marcellusi A, Viti R, Kondili LA, Rosato S, Vella S, Mennini FS. Economic consequences of investing in anti-HCV antiviral treatment from the Italian NHS perspective: a real-world-based analysis of PITER data. *Pharmacoeconomics.* 2019; 37: 255-66.
- [10] Razavi H, Waked I, Sarrazin C, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat.* 2014; 21 (Suppl 1): 34-59.
- [11] Kondili LA, Robbins S, Blach S, et al. Forecasting Hepatitis C liver disease burden on real-life data. Does the hidden iceberg matter to reach the elimination goals? *Liver Int.* 2018; 38: 2190-8.
- [12] Razavi H, Estes C, Pasini K, Gower E, Hindman S. HCV treatment rate in select European countries in 2004-2010. *Journal of Hepatology.* 2013; 58: S22-3.
- [13] Razavi H, Sanchez- Gonzalez Y, Yuen C, Cornberg M. Global timing of hepatitis C virus elimination in high-income countries. *Liver International.* *Liver Int.* 2020; 40: 522-9.

- [14] Andriulli A, Stroffolini T, Mariano A, et al. Declining prevalence and increasing awareness of hepatitis C virus infection in Italy: a population-based survey. *Eur J Intern Med.* 2018; 53: 79-84.
- [15] ISTAT. Mortality tables 2018. Available at: <http://dati.istat.it/> (Accessed March 2020).
- [16] Division UNDoEaSAP. World population prospects: The 2012 revision. https://esa.un.org/unpd/wpp/publications/Files/WPP2012_HIGHLIGHTS.pdf (accessed November 10, 2017).
- [17] Kondili LA, Gamkrelidze I Blach S, et al. Optimization of hepatitis C virus screening strategies by birth cohort in Italy. *Liver International* 2020 (In press) <https://doi.org/10.1111/liv.14408>.
- [18] Kondili LA, Andreoni M, Alberti A, et al. Estimated prevalence of undiagnosed hepatitis C virus infected individuals in Italy: a mathematic model to accurately measure HCV prevalence with a route of transmission granularity. *Hepatology.* 2019; 70 (S1) AASLD abstract (poster) N.0520 Friday 8 November 2020: p328A.
- [19] CDA Foundation's Polaris Observatory, Italy Progress Toward Elimination 2019. 2020 (updated) Available from <https://cdafound.org/polaris/>. (Accessed March 26, 2020).
- [20] LEGGE N. 8, 28 FEBBRAIO 2020. Articolo 25 sexes - Screening nazionale gratuito per l'eliminazione del virus HCV (Gazzetta Ufficiale n. 51 del 29.02.20, Supplemento ordinario n. 10).
- [21] Dati dell'Istituto Superiore di Sanita disponibile in https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Infografica_27maggio%20ITA.pdf (Accesso 27 maggio 2020).
- [22] Kondili LA, Marcellusi A, Ryder S, Craxi A. Will the COVID-19 pandemic affect HCV disease burden? *Digestive Liver Disease* 2020 (in press).

La realizzazione del presente documento è stata resa possibile
grazie alla sponsorizzazione non condizionante di Gilead Sciences



