

INDAGINE CONOSCITIVA IN MATERIA DI POLITICHE DI PREVENZIONE ED ELIMINAZIONE DELL'EPATITE C

XII COMMISSIONE PERMANENTE (Affari sociali)

Roma, 30 Ottobre 2019

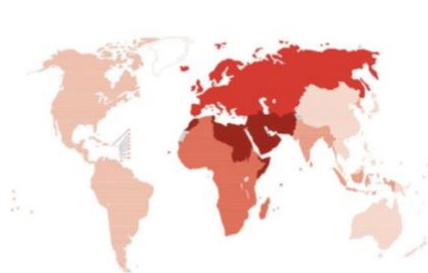
Memoria del Dott. Lorenzo Ridola,

delegato del Prof. Domenico Alvaro,

Presidente della Società Italiana di Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva

L'Italia è un paese ad elevata endemia di infezione da virus dell'epatite C (HCV) ed è tra i Paesi europei con il maggior numero di persone esposte al virus.

Incidenza dell'infezione HCV e nuove infezioni HCV nella popolazione generale



WHO region	Map key	HCV incidence rate per 100,000:	New HCV infections (x 1,000):
		Best estimate (uncertainty level)	Best estimate (uncertainty level)
African	●	31.0 (22.5–54.4)	309 (222–544)
Americas	●	6.4 (5.9–7.0)	63 (59–69)
Eastern Mediterranean	●	62.5 (55.6–65.2)	409 (363–426)
European	●	61.8 (50.3–66.0)	565 (460–603)
South-East Asia	●	14.8 (12.5–26.9)	287 (243–524)
Western Pacific	●	6.0 (5.6–6.6)	111 (104–124)
Global		23.7 (21.3–28.7)	1,751 (1,572–2,120)

1. Polaris Observatory HCV Collaborators. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2:161–76; 2. World Health Organization. Global Hepatitis Report 2017. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565495-eng.pdf?sequence=1>; EASL CPG HCV. J Hepatol 2018;69:461–511.

Studi degli anni '90 del secolo scorso evidenziano un picco d'incidenza dell'infezione nell'età più avanzata (> 70 anni) ed una variabilità significativa tra Nord e Sud, aree metropolitane e rurali. Tuttavia, nelle scorse due decadi, analogamente a quanto avvenuto in Europa, anche nel nostro Paese si è registrata una significativa modificazione dell'epidemiologia dell'infezione da HCV. Infatti, gli studi più recenti stimano che una percentuale compresa tra l'1-2,2% della popolazione italiana sia entrata a contatto con il virus (documentata dalla positività degli anticorpi anti-HCV) ed il 75% di questi soggetti presenti un'infezione attiva. Pertanto, la prevalenza stimata di persone affette da epatite C in Italia sarebbe compresa, oggi, tra 0,74 e 1,7% (circa 297.000 - 670.000 soggetti). Esiste ancora un gradiente di prevalenza dell'infezione tra Nord e Centro-Sud, ma di minore rilevanza clinica rispetto al passato, mentre si conferma una significativa variazione in rapporto all'età. Infatti, indipendentemente dall'area geografica, la prevalenza dell'infezione è massima (7%) nei nati tra il 1935 e 1944 e tende a diminuire progressivamente nella popolazione più giovane

fino a raggiungere un livello minimo (0.2%) nei nati dopo il 1984, riflettendo un effetto “coorte” legato ad una modalità di acquisizione dell’infezione per via parenterale oggi non più attiva (uso di siringhe di vetro, trasfusioni e somministrazione di plasma-derivati, convivenza con pazienti infetti). Un secondo picco di prevalenza (1.6%) si osserva nei nati tra il 1965 e 1974 e ciò è da mettere in relazione all’utilizzo di droghe per via endovenosa, caratteristica degli anni ’80 e ’90 [1-3].

Alla luce di tali premesse, ed in particolar modo riguardo la grande variabilità nella stima delle persone affette da infezione HCV attiva (circa 297.000 - 670.000 soggetti), appare quanto mai evidente la necessità di programmare studi epidemiologici volti a definire in maniera quanto più accurata la prevalenza dell’infezione HCV, in maniera tale da poter mettere in atto le migliori strategie di eradicazione. A questo riguardo, un argomento di grande attualità ed ancora controverso rimane anche lo sviluppo di programmi di screening mirati ad identificare soggetti con infezione da HCV non ancora nota (*case-finding*), specialmente nelle popolazioni a rischio *, e quindi avviare programmi di *linkage to care*. Quanto esposto pone in risalto la necessità di coordinamento tra medici specialisti, medici di medicina generale e medici che lavorano in strutture presso cui gravitano soggetti ad alto rischio di infezione, per effettuare uno screening in tutte le categorie considerate a rischio.

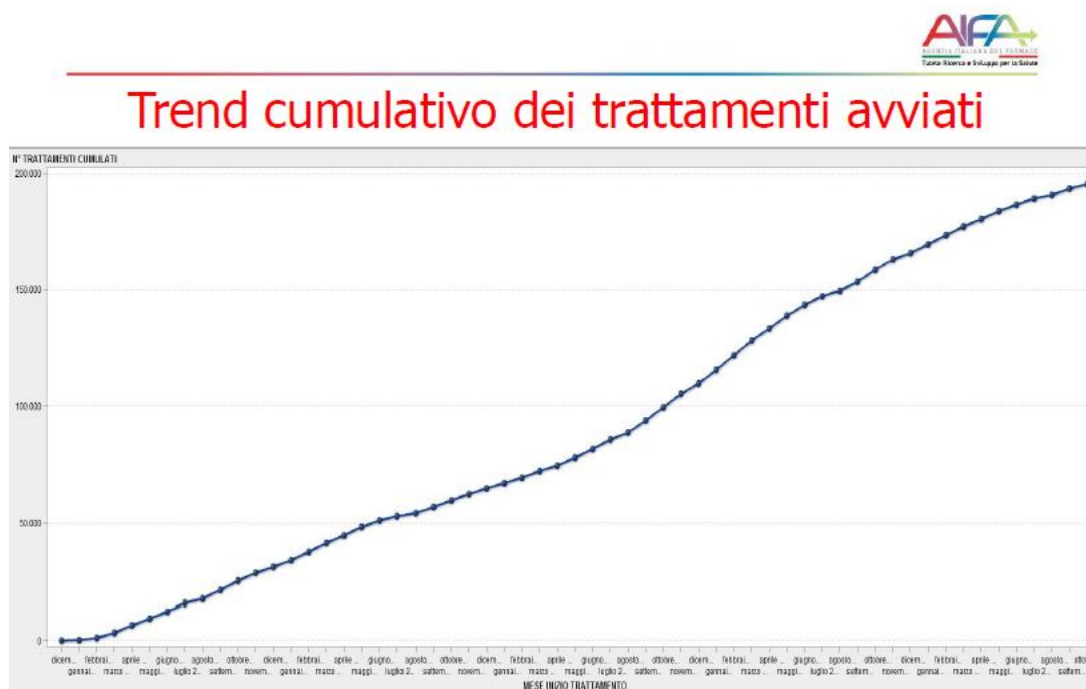
L'obiettivo della terapia antivirale è curare l'infezione da HCV al fine di: (1) prevenire le complicanze fegato correlate e le malattie extra-epatiche (progressione della fibrosi in cirrosi epatica e lo scompenso della cirrosi, lo sviluppo di epatocarcinoma, di gravi manifestazioni extra-epatiche sino alla morte); (2) migliorare la qualità della vita dei pazienti e dei “caregiver”; (3) impedire il propagarsi della trasmissione di HCV. L'endpoint della terapia è rappresentato dal raggiungimento della risposta virologica sostenuta (SVR), ovvero dalla mancata rilevazione del virus HCV (HCV-RNA) nel sangue a distanza di 12 o 24 settimane dalla fine della terapia. Per convenzione questa evidenza corrisponde alla eradicazione del virus e si associa ad un significativo raggiungimento degli obiettivi precedentemente descritti. Per tale motivo le linee guida internazionali raccomandano che “tutti i pazienti con infezione da HCV devono essere considerati per la terapia, compresi i pazienti naïve al trattamento e le persone che non sono riuscite a raggiungere la SVR dopo un precedente trattamento”, con priorità per pazienti con malattia epatica avanzata [4].

I farmaci antivirali ad azione diretta di seconda generazione (DAAs) permettono oggi di raggiungere una SVR in percentuali di pazienti superiori al 90-95% a seconda del grado di gravità della malattia, del genotipo virale, della precedente esposizione a terapia antivirale e della presenza di comorbidità, rappresentando pertanto uno standard ormai consolidato di terapia ed un significativo avanzamento rispetto alle terapie precedenti sia in termini di efficacia, sia di tollerabilità.

*(soggetti sottoposti a trasfusioni di sangue o plasmaderivati; soggetti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore; soggetti che abbiano effettuato iniezioni con siringhe di vetro non monouso; soggetti sottoposti a tatuaggi e/o piercing; soggetti con insufficienza renale cronica in terapia dialitica; soggetti con infezione da HIV; soggetti con storia pregressa o attiva di uso di sostanze stupefacenti per via ev, seguiti o meno nei servizi per le Dipendenze (SerD); detenuti in carcere o in strutture socio-sanitarie (orfanotrofi; case di accoglienza; case famiglia); conviventi o soggetti che possano aver avuto contatti a rischio con persone infette (si intende a tal riguardo anche la condivisione di strumentario per manicure, pedicure, rasoi o spazzolini da denti); omosessuali maschi (MSM); soggetti con alterazione delle transaminasi).

Con l'autorizzazione all'utilizzo da parte dei clinici dei DAAs (Determina AIFA n. 500/2017 pubblicata nella G.U. n. 75 del 30/03/2017) il Governo centrale e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) hanno avviato un importante programma di eradicazione dell'infezione da HCV in Italia. AIFA ha elaborato linee di indirizzo e conseguenti criteri di trattamento, più volte ampliati nelle indicazioni ed aggiornati [5], che hanno permesso di eleggere al trattamento antivirale dapprima pazienti con malattia epatica più grave e pertanto più bisognosi di un rapido accesso alla cura, ovvero pazienti affetti da cirrosi epatica eventualmente già complicata da epatocarcinoma, o pazienti in lista di trapianto di fegato. In fasi successive si è estesa la possibilità di accesso alla terapia anche a soggetti con malattia più lieve, con comorbidità, o appartenenti a particolari categorie, quali gli operatori sanitari e i detenuti (Criterio AIFA 12, dal 17/10/2019). Sia AIFA, sia le Regioni hanno elaborato un sistema di monitoraggio e censimento dell'attività prescrittiva e degli esiti delle terapie che ha permesso e rende tuttora possibile affinare le strategie, sia a livello nazionale, sia a livello locale, tramite tavoli tecnici che riuniscono periodicamente clinici e funzionari dell'amministrazione periferica e centrale. Da segnalare che, il database AIFA è unico, ma raccoglie informazioni relative all'eleggibilità al trattamento, alle caratteristiche del paziente ed alla scelta del farmaco, al contrario i database regionali spesso riportano anche gli esiti del trattamento (raggiungimento della cd "risposta virologica sostenuta") ed informazioni relative al fallimento della terapia o gli effetti collaterali riscontrati. Sarebbe, quindi, auspicabile implementare la condivisione delle informazioni in essi riportate.

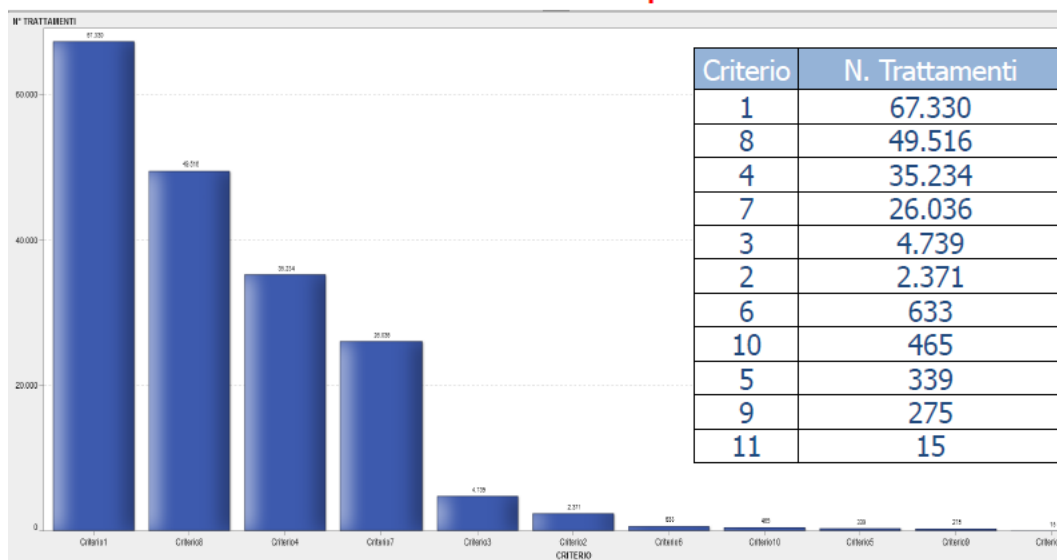
L'ultimo aggiornamento del registro AIFA (21 Ottobre 2019) [6] evidenzia come dal 2017 abbiano iniziato il trattamento di 195291 pazienti, con un trend cumulativo costantemente in ascesa.



Da un'analisi di questi dati emerge come di oltre il 50 % dei trattamenti abbiano beneficiato soggetti con malattia epatica avanzata (Fibrosi F3-Criterio 4), cirrosi epatica e pregresso epatocarcinoma (Criterio 1) e circa il 40% di soggetti con malattia lieve (Fibrosi F0-F2-Criteri 7 e 8).



Trattamenti avviati per criterio



Appare evidente come nel primo caso un trattamento efficace potrebbe limitare i costi diretti ed indiretti ricadenti sulla spesa sanitaria connessi allo scompensamento della malattia o allo sviluppo o alla recidiva di neoplasia primitiva del fegato. Infatti, è ben documentato come, nei pazienti con fibrosi avanzata, il rischio annuale di sviluppare insufficienza epatica terminale sia pari a 2.9%, epatocarcinoma 3.2% e morte correlata a problematiche epatiche sia del 2.7% [7]. A conferma di tali considerazioni, nel panorama italiano, i ricercatori afferenti alla rete HCV Sicilia hanno recentemente dimostrato: 1) un incremento della sopravvivenza dei pazienti affetti da cirrosi epatica e pregresso epatocarcinoma trattati con DAAs rispetto a soggetti che non hanno assunto terapia antivirale [4] e 2) che l'eradicazione di HCV dopo terapia diminuisce significativamente l'incidenza di epatocarcinoma [8]. Allo stesso modo è ipotizzabile che anche l'eradicazione dell'infezione HCV in fasi precoci della malattia, ovvero nei pazienti a bassa fibrosi, e l'interruzione della storia naturale della malattia (epatite cronica-cirrosi-cirrosi scompensata e epatocarcinoma) possa presentare analoghi effetti positivi. Infatti, è stato dimostrato come vi sia un rischio tre volte inferiore di sviluppare cirrosi epatica a 10 anni dalla diagnosi di infezione HCV nei soggetti trattati con successo rispetto a persone che non hanno ricevuto terapia antivirale [9]. Da non sottovalutare anche come siano molto significativi i vantaggi dell'eradicazione HCV nei pazienti con manifestazioni extraepatiche dell'infezione (beneficio nella crioglobulinemia mista, miglioramento della sopravvivenza in soggetti con linfoma, miglioramento del controllo delle malattie dismetaboliche) e come l'utilizzo dei DAAs sia sicuro ed efficace nei pazienti sottoposti a chemioterapia per neoplasie non epatiche, determinando una riduzione del rischio di

riattivazione virale e di scompenso dell'epatopatia. Queste evidenze confermano come l'eliminazione del virus ridurrà la morbilità e la mortalità epatica ed extraepatica e migliorerà la cura delle comorbidità associate.

L'insieme di queste considerazioni fa emergere che, se da un lato il costo delle terapie antivirali andrà sempre tenuto in debita considerazione, d'altra parte l'impatto dell'investimento di risorse economiche nel trattamento dovrà essere valutato in una prospettiva di lungo periodo in relazione alla riduzione globale dei costi delle complicanze epatiche ed extraepatiche dell'infezione da HCV e dei costi diretti e indiretti di malattia. A tal proposito, le analisi costo-efficacia hanno chiaramente dimostrato che il trattamento dell'infezione da HCV con DAAs sia conveniente in pazienti con danno epatico lieve e avanzato, non trascurando però la difficoltà di ottenere il budget necessario per coprire i costi del trattamento per tutti gli individui infetti [10, 11].

In conclusione, dunque, l'impatto epidemiologico dell'infezione da HCV e la disponibilità di regimi antivirali sicuri ed efficaci hanno portato l'Organizzazione Mondiale della Sanità a promuovere con forza l'obiettivo di eliminare l'infezione da HCV entro il 2030. Tuttavia, questo progetto deve tenere conto delle differenze nella prevalenza dell'infezione da HCV nel mondo, a seconda delle differenti classi di età e dei fattori di rischio, nonché dei costi dei farmaci e della disponibilità finanziaria nei paesi. Lo screening rappresenta, come anticipato, una componente centrale di questa strategia e deve far parte di piani nazionali coordinati e basati su dati di prevalenza, sia generale, sia riguardante specifici gruppi di popolazione. L'uso di test diagnostici rapidi potrebbe ridurre gli ostacoli nella diagnosi, facendo emergere "il sommerso", migliorare lo screening globale e svolgere un ruolo nel miglioramento dell'accessibilità alle cure per l'HCV. Appaiono necessari ulteriori sforzi per collegare lo screening alla cura con un rapido accesso di tutti i pazienti alla terapia antivirale. Inoltre, sfide ancora aperte sono rappresentate dalla quota di pazienti che tuttora falliscono le terapie con DAAs, in particolare quelli con cirrosi scompensata, per i quali regimi subottimali o di salvataggio sono e saranno disponibili. Appare necessario, quindi, proseguire nell'impegno di eliminare l'infezione da HCV allo scopo di ridurre le complicanze epatiche ed extraepatiche e ridurre la mortalità complessiva dei soggetti affetti.

Riferimenti bibliografici

1. Cozzolongo R, Osella AR, Elba S et al. *Epidemiology of HCV infection in the general population: a survey in a southern Italian town*. Am J Gastroenterol. 2009 Nov;104 (11):2740-6
2. Guadagnino V, Stroffolini T, Caroleo B et Al. *Hepatitis C virus infection in an endemic area of Southern Italy 14 years later: evidence for a vanishing infection*. Dig Liv Dis 2013 May; 45(5):403-7
3. Kondili L. et al. *Rapporto ISS 15/35*;
4. EASL CPG HCV. J Hepatol 2018;69:461–511.
5. Determina AIFA n 1454/2019 pubblicata nella GU n.243 del 16-10-2019
<https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-epatite-c>
6. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847506/Aggiornamento_dati_Registri_AIFA_DAAs-21-10-2019.pdf/4669322f-1ad4-40f9-8750-3f16742f1586
7. Cabibbo G, Celsa C, Calvaruso V, et al. Direct-acting antivirals after successful treatment of early hepatocellular carcinoma improve survival in HCV-cirrhotic patients. J Hepatol. 2019 Aug;71(2):265-273.
8. Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, et al Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With HCV-Associated Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. Gastroenterology. 2018 Aug;155(2):411-421.
9. Butt AA, Yan P, Lo Re V 3rd, et al Liver fibrosis progression in hepatitis C virus infection after seroconversion. JAMA Intern Med. 2015 Feb;175(2):178-85.
10. Younossi ZM, Singer ME, Mir HM, et al. Impact of interferon free regimens on clinical and cost outcomes for chronic hepatitis C genotype 1 patients. J Hepatol. 2014;60:530-537. 66.
11. Chhatwal J, Kanwal F, Roberts MS, et al. Cost- effectiveness and bud-get impact of hepatitis C virus treatment with sofosbuvir and ledipas-vir in the United States. Ann Intern Med. 2015;162:397-406.