

# ELIMINAZIONE DELL'EPATITE C CRONICA IN ITALIA: STRATEGIE DI SCREENING GRATUITO



Loreta Kondili<sup>1</sup>, Maria Giovanna Quaranta<sup>1</sup>, Luigina Ferrigno<sup>1</sup>, Massimo Galli<sup>2</sup>, Massimo Andreoni<sup>3</sup>, Massimo Puoti<sup>4</sup>, Salvatore Petta<sup>5</sup>, Antonio Craxi<sup>5</sup>, Stefano Vella<sup>6</sup>, Andrea Marcellusi<sup>7</sup>, Claudia Simonelli<sup>7</sup>, Ivane Gamkrelidze<sup>8</sup>, Sarah Blach<sup>8</sup>, Homie Razavi<sup>8</sup>, Francesco Saverio Mennini<sup>7</sup> per Gruppo Collaborativo della Piattaforma Italiana per lo studio della Terapia delle Epatiti virali (PITER)\*

<sup>1</sup>Centro Nazionale Salute Globale, ISS

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Ospedale Luigi Sacco, Milano

<sup>3</sup>Dipartimento Malattie Infettive, Università degli Studi di Roma Tor Vergata

<sup>4</sup>Struttura Complessa Malattie Infettive, Ospedale Niguarda, Milano

<sup>5</sup>Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, Università degli Studi di Palermo

<sup>6</sup>Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

<sup>7</sup>Centro di Studi Economici e Internazionali e HTA (CEIS -EEHTA), Università degli Studi di Roma Tor Vergata

<sup>8</sup>Center for Disease Analysis and Polaris Observatory, Colorado, USA

**RIASSUNTO** - I dati della Piattaforma Italiana per lo studio della Terapia delle Epatiti virali (PITER), coordinata dal Centro Nazionale Salute Globale dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), hanno permesso di identificare la strategia di screening per l'infezione da virus dell'epatite C (HCV) con il miglior profilo di costo-efficacia in Italia. Tale strategia prevede uno screening attivo a partire dalle popolazioni più giovani (coorti di nascita 1968-1987), includendo popolazioni chiave come tossicodipendenti e detenuti per espandersi successivamente a individui più anziani (coorti di nascita 1948-1967) prima che la malattia progredisca. Questa evidenza scientifica ha supportato le decisioni politiche, che attraverso il Decreto Milleproroghe, hanno permesso di stanziare 71,5 milioni di euro nel biennio 2020-2021 per introdurre lo screening gratuito per nati nella fascia 1969-1989, per gli individui seguiti dai Servizi pubblici per le Tossicodipendenze e per i detenuti. L'applicazione dello screening permetterà all'Italia di incamminarsi verso il raggiungimento dei target fissati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per l'eliminazione dell'HCV entro l'anno 2030.

**Parole chiave:** epatite C; screening; target OMS di eliminazione

**SUMMARY** (*Screening strategies for the elimination of Hepatitis C Virus in Italy*) - According to the Italian Platform for the Study of Viral Hepatitis Therapies (PITER), coordinated by the National Center for Global Health of the Italian National Institute of Health, an active screening for chronic hepatitis C virus (HCV) infection, starting with younger populations (1968-1987 birth cohorts) and key populations as drug users and inmates, and then expanding to older individuals (1948-1967 birth cohorts) before their disease advances, has shown to have the highest cost-effectiveness in Italy. Policy makers have recently taken important steps towards achieving the elimination goal and through the Milleproroghe Decree has 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, on those under the supervision of public facilities for drug addiction, and on those in prison. The application of the screening will make Italy a country on track for the World Health Organization (WHO) HCV elimination goals within the year 2030.

**Key words:** hepatitis C; screening; WHO elimination targets      loreta.kondili@iss.it; mariagiovanna.quaranta@iss.it

**N**el maggio 2016, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha approvato la strategia per il settore sanitario globale (Global Health Sector Strategies, GHSS) 2016-2021, in cui si suggerisce

l'eliminazione dell'epatite virale, considerata una minaccia per la salute globale, entro l'anno 2030. Eliminare il virus dell'epatite C significa essere in grado di diagnosticare almeno il 90% degli infetti e ►

(\*) La composizione del Gruppo Collaborativo PITER è disponibile all'indirizzo [www.progettopiter.it](http://www.progettopiter.it)



trattarne almeno l'80% dei diagnosticati entro l'anno 2030 (1). 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 richiesta di trapianto di fegato, sulla salute in generale e sulla spesa sanitaria.

Il Gruppo di Coordinamento PITER del Centro Nazionale Salute Globale dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha dato un notevole contributo per le politiche sanitarie di accesso universale alla terapia antivirale, dimostrando che con tale politica si verifica un guadagno significativo sia in termini di salute che economico. Un utile strumento per raggiungere l'obiettivo dell'OMS dell'eliminazione dell'infezione da HCV entro il 2030 è indubbiamente lo screening per l'infezione da HCV delle persone ignare di avere l'infezione. Uno studio mirato del Gruppo di Coordinamento PITER dell'ISS, in collaborazione con il Centro di Studi Economici e Internazionali (CEIS) dell'Università di Tor Vergata e il Center for Disease Analysis and Polaris Observatory in Colorado (USA), ha permesso di definire la strategia di screening con il miglior profilo costo-efficacia, che ha supportato la stesura dell'Emendamento al Decreto Milleproroghe art. 25 sexies, per lo screening gratuito per l'infezione da epatite C in Italia (2).

### Investimento nelle terapie antivirali anti-HCV

Gli investimenti in terapie innovative danno nuove possibilità di cura ai pazienti e sono convenienti anche in termini di risparmio per la spesa sanitaria. In Italia, ne è un esempio l'introduzione dei

farmaci ad azione antivirale diretta (Direct-Acting Antiviral, DAA) di seconda generazione a elevata efficacia. Attraverso un recente studio condotto dall'ISS e dall'Economic Evaluation and HTA (EEHTA) del Centro di Studi Economici e Internazionali (CEIS) dell'Università di Roma Tor Vergata è stata stimata una riduzione, a 20 anni, di circa 548 eventi clinici, accompagnata da un risparmio di oltre 52 milioni di euro per 1.000 pazienti trattati tra il 2016 e il 2017. Il ritorno dell'investimento (*break evenpoint*) richiesto per la terapia antivirale è stimato in circa 6,4 anni. Da questo momento in poi, accanto a una riduzione importante dei costi si iniziano a generare dei risparmi (3).

Analisi recenti sulla tempistica di ritorno di investimento per il trattamento dei pazienti, che saranno diagnosticati grazie allo screening proattivo, hanno dimostrato che l'investimento nel trattamento universale con i DAA è ampiamente tradotto in un risparmio di eventi clinici infausti, sui costi della gestione di questi eventi evitati e in un rientro in termini di investimenti iniziali per l'acquisto dei DAA entro 4,5 anni, con un risparmio di 63 milioni di euro, in 20 anni dal trattamento, per 1.000 pazienti trattati.

### Politiche di accesso al trattamento antivirale in Italia: effetto sul raggiungimento dei target OMS di eliminazione dell'HCV entro il 2030

Le politiche di accesso al trattamento sono presentate in Figura 1. L'accesso universale ai farmaci antivirali a partire dall'anno 2017, nell'ambito del Piano di eliminazione dell'infezione da HCV, ha permesso di individuare e trattare a oggi oltre 200.000 pazienti con infezione cronica da epatite C, il più alto numero di pazienti trattati in Europa (4).

Grazie alle politiche sanitarie di accesso alla cura dei pazienti con infezione da HCV varate sino a oggi e all'approccio universalistico e solidale unico al mondo, l'Italia nel 2018 faceva parte dei 12 Paesi incamminati verso il raggiungimento dei target fissati dall'OMS per l'eliminazione dell'HCV, a patto di mantenere alto il numero dei trattamenti antivirali nel tempo (5). Tuttavia, un numero non definito di persone che ha contratto l'infezione non sviluppa sintomi evidenti, ed è dunque difficile identificarli e

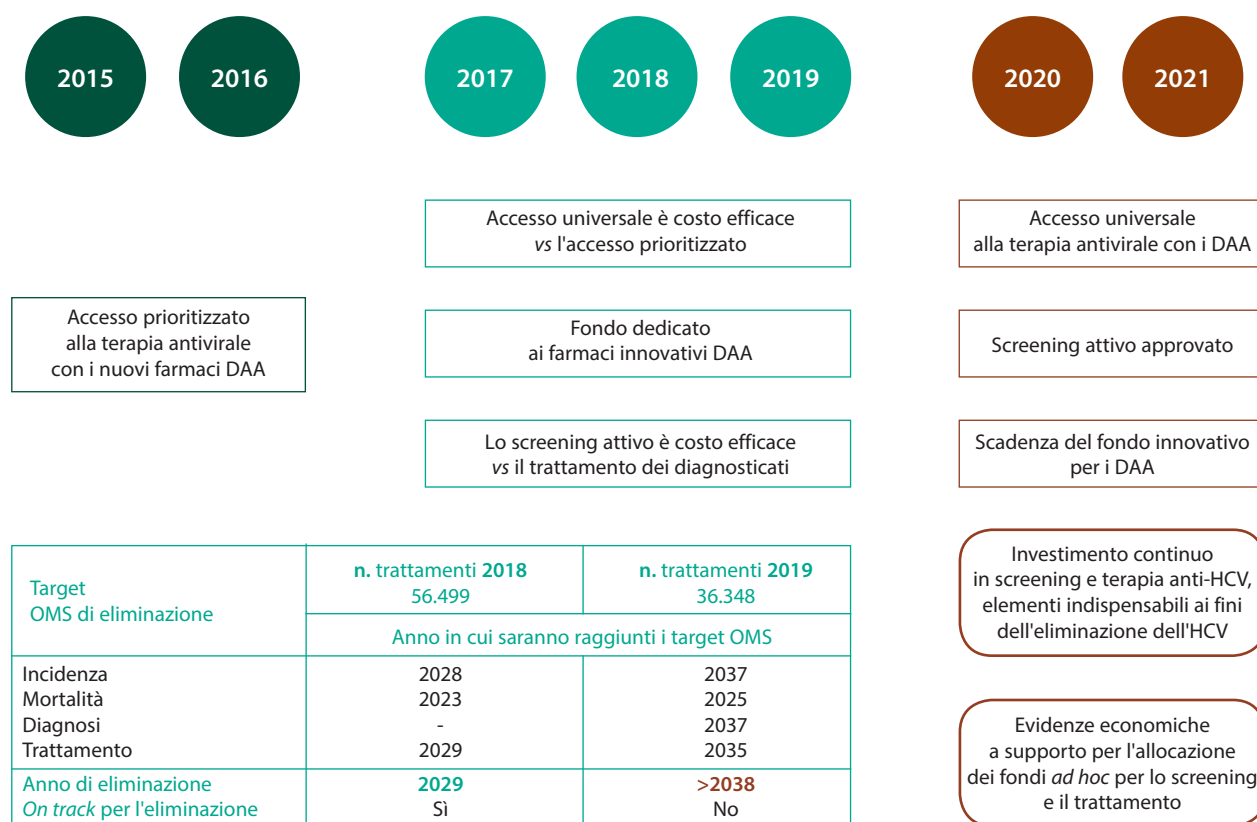


Figura 1 - Strategie di eliminazione dell'HCV in Italia ed evoluzione delle politiche sanitarie

curarli. 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 accettabile, considerando l'efficacia senza precedenti dei farmaci di cui oggi la medicina dispone contro l'infezione da HCV.

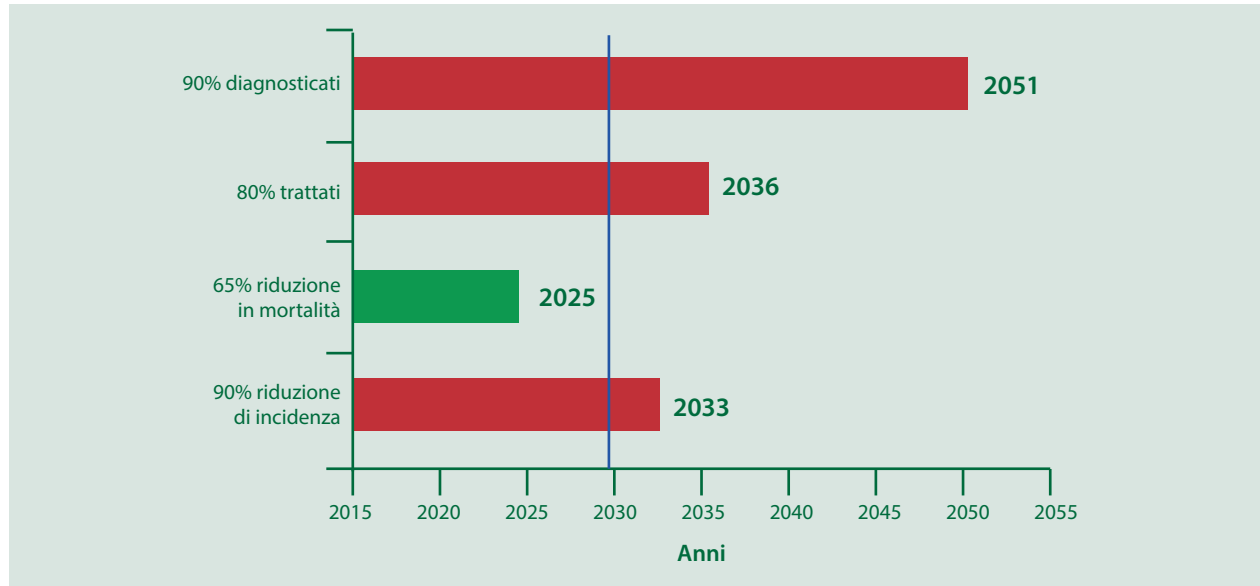
Seguendo l'andamento progressivo dei trattamenti e considerando la prevalenza dell'infezione da HCV nella popolazione generale, si prevede che senza uno screening programmato per identificare e curare le persone a oggi ancora ignare della propria infezione il pool di pazienti italiani diagnosticati diminuirà nel corso degli anni e si esaurirà intorno all'anno 2025, lasciando un cospicuo "sommerso" (6).

È stata già registrata una riduzione nel 2019 e uno stop nel 2020 dei trattamenti antivirali anti-epatite C a causa della pandemia da COVID-19. Le stime effettuate con i dati dei trattamenti durante l'anno 2019 hanno fatto uscire l'Italia dalla lista dei Paesi *on track* verso l'eliminazione dell'HCV, come riportato in Figura 2 (7).

### Screening anti-HCV come unica strategia per scoprire il sommerso dell'infezione da HCV e raggiungere l'eliminazione

Per raggiungere gli obiettivi di eliminazione, si stima che il numero dei pazienti trattati deve essere in media pari a 40.000 trattamenti annui (8). Attraverso studi modellistici di progressione della malattia HCV-correlata in Italia, il Gruppo di Coordinamento PITER riporta che la più alta prevalenza dell'infezione potenzialmente asintomatica (stadio di fibrosi F0-F3) si trova nelle coorti di nascita dal 1948 al 1988. L'infezione nelle fasce di età più anziane si considera esaurirsi naturalmente anche senza strategie di screening mirate; al contrario, le persone nate dopo il 1988, che non presentano fattori di rischio, non hanno prevalenze rilevanti di HCV nella popolazione generale in Italia (6).

Sicuramente una strategia impostata sullo screening è ottimale sia dal punto di vista clinico-epidemiologico che dal punto di vista economico. Infatti, recentemente il Centro Nazionale Salute ►

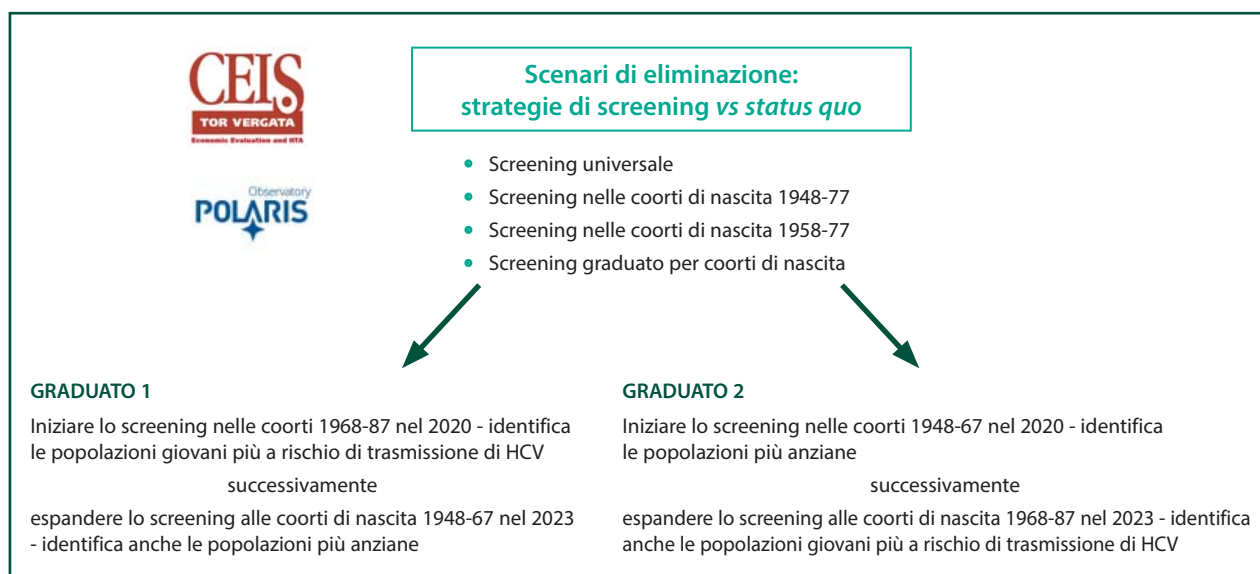


**Figura 2** - Anno del raggiungimento dei target di eliminazione dell'HCV.

Modificato da: The Center for Disease Analysis Foundation. Hepatitis C - Italy. Lafayette, CO: CDA Foundation, 2021. Disponibile all'indirizzo <http://cdfafound.org/polaris/> (ultimo accesso gennaio 2021)

Globale dell'ISS, che coordina la piattaforma PITER in collaborazione con il CEIS e alcuni esperti internazionali di stime globali sull'infezione da HCV del Polaris Observatory, ha valutato, sotto il profilo di costo-efficacia, varie strategie di screening, specificamente: uno screening di massa e strategie di screening per coorti di nascita (Figura 3) (9).

La valutazione ha avuto come scopo quello di proporre strategie con il miglior profilo di costo-efficacia, ma che tengano conto in modo equo dell'eliminazione sia del rischio infettivo, secondo una prospettiva sociale, che del *burden* della malattia dal punto di vista clinico. Per tutte le strategie valutate, il target è il raggiungimento degli obiettivi



**Figura 3** - Strategie di screening per l'eliminazione di HCV valutate sotto il profilo di costo-efficacia in Italia

di eliminazione dell'HCV. Considerando una soglia di accettabilità di costo-efficacia di 25.000 euro, è stato valutato se, adottando una specifica strategia di screening, il profilo di costo/beneficio incrementale (Incremental Cost/Effectiveness Ratio, ICER), interpretabile come costo sostenuto per un anno di vita guadagnata in piena salute (Quality Adjusted Life Years, QALY), sia costo-efficace, e quindi economicamente sostenibile, per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Tutte le strategie di screening analizzate sono risultate costo-efficaci (ICER che varia tra 3.552 euro/QALY per lo screening graduato a 6.758 euro/QALY per lo screening universale di tutta la popolazione). Tuttavia, attraverso lo screening universale l'onere iniziale dell'SSN è decisamente superiore rispetto all'onere dello screening graduato per coorti di nascita, che risulta di pari efficacia nel raggiungere gli obiettivi dell'eliminazione.

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 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 dell'eliminazione dell'HCV (9).

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 (stadio di fibrosi F0-F3). Si stimano oggi circa 280.000 persone ancora non diagnosticate, delle quali circa 146.000 sono tossicodipendenti e circa 80.000 hanno avuto trattamenti estetici, soprattutto tatuaggi, negli anni passati in condizioni igieniche non adeguate (Figura 4) (10).

Le evidenze scientifiche ottenute sono state percepite dai decisori politici italiani e recentemente è stata promossa un'azione politica a favore del raggiungimento del traguardo di eliminazio-

ne. È stato approvato l'emendamento al Decreto Milleproroghe riguardante l'epatite C (2). 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. La strategia di screening rispecchia perfettamente le evidenze scientifiche recentemente pubblicate, grazie allo studio dell'ISS in collaborazione con il CEIS dell'Università Tor Vergata (9).

Lo stanziamento approvato per lo screening permetterà di dare un grande impulso a interventi con una più favorevole prospettiva verso l'eliminazione dell'epatite C e con il conseguimento degli obiettivi indicati dall'OMS per il 2030. 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 specialistici prescrittori. ►

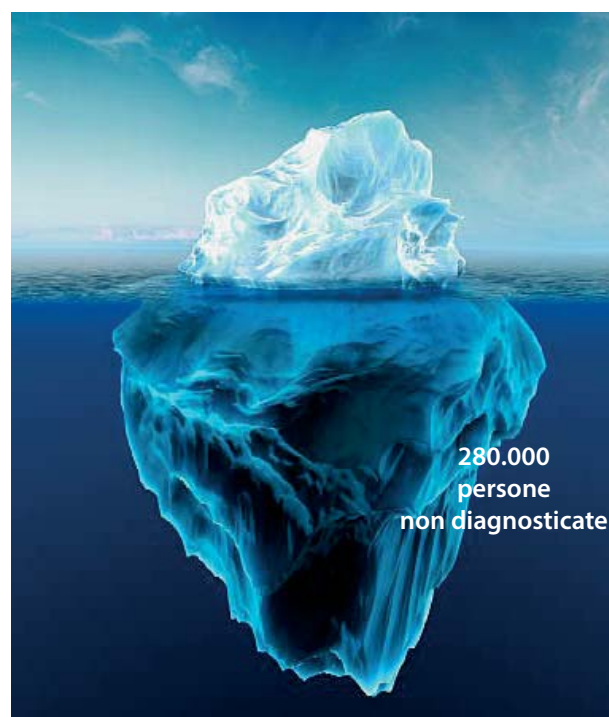


Figura 4 - La strategia di screening proposta dall'ISS diventa Decreto Legge

### Risposta delle politiche sanitarie

*Emendamento al Decreto Milleproroghe riguardante l'epatite C.*

*Legge 28 febbraio 2020, n. 8 (modificazioni del Decreto Legge 30 dicembre 2019, n. 162) art. 25 sexies: screening nazionale gratuito per l'eliminazione del virus HCV.*

In via sperimentale, per gli anni 2020 e 2021, è garantito uno screening gratuito, destinato:

- ai nati negli anni dal 1969 al 1989;
- ai soggetti che sono seguiti dai servizi pubblici per le tossicodipendenze (SerT, ora denominati SerD);
- ai soggetti detenuti in carcere, al fine di prevenire, eliminare ed eradicare il virus dell'epatite C (HCV).

## Lo screening e il trattamento anti-HCV durante la pandemia da COVID-19

La crisi sanitaria globale, causata dalla pandemia da COVID-19, ha indubbiamente reso più ardua la lotta contro altre malattie. I dati relativi ai trattamenti con DAA evidenziano che più del 20% dei pazienti trattati nel 2019 aveva una cirrosi o una malattia epatica molto avanzata. In Italia, tra le persone in attesa di trattamento e tra quelle che verrebbero diagnosticate mediante lo screening, si stima che 80.000-100.000 persone abbiano una fibrosi epatica molto avanzata. È stato stimato che in Italia il rinvio del trattamento con i DAA di 6 mesi causerà in 5 anni un aumento dei decessi in oltre 500 pazienti con infezione da HCV per una condizione correlata alla malattia del fegato, morti evitabili se i test e il trattamento non fossero rinviati. La prescrizione dei DAA deve rimanere una priorità assoluta per perseguire l'eliminazione dell'HCV.

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'infezione da HCV, come minaccia per la sanità pubblica, entro il 2030. Ad esempio, considerando il fondo dedicato allo screening per l'HCV grazie al recente emendamento al Decreto Milleproroghe, sarebbe auspicabile uno screening simultaneo SARS-CoV-2/HCV, una strategia promossa dalle Società Scientifiche e già attuata in varie Regioni italiane (2, 11). Tutta

l'esperienza e le misure messe in atto in risposta al COVID-19 per rinforzare la medicina del territorio possono essere utilizzate per aumentare la diagnosi e il *linkage-to-care* delle persone con epatite C. ■

### Dichiarazione sui conflitti di interesse

*Gli autori dichiarano che non esiste alcuna potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.*

### Riferimenti bibliografici

1. World Health Organization. *Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis*. Geneva: WHO; 2016 (<https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>).
2. Italia. Legge n. 8, 28 febbraio 2020. Articolo 25 sexies - Screening nazionale gratuito per l'eliminazione del virus HCV. *Gazzetta Ufficiale* n. 51, 29 febbraio 2020, Supplemento ordinario n. 10.
3. Marcellusi A, Viti R, Kondili LA, et al. 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(2):255-66.
4. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/registri-farmacisottoposti-monitoraggio>.
5. Razavi H, Sanchez-Gonzales Y, Yuen C, et al. Global timing of hepatitis C virus elimination in high-income countries. *Liver Int* 2020;40(3):522-9.
6. 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(12):2190-8.
7. CDA Foundation's Polaris Observatory. Italy progress toward elimination 2019. 2020 (updated) (<https://cda.found.org/polaris/>).
8. Kondili LA, Blach S, Razavi H, et al. Tailored screening and dedicated funding for direct acting antiviral drugs: how to keep Italy on the road to hepatitis C virus elimination? *Ann Ist Super Sanità* 2020;56(3):325-9.
9. Kondili LA, Gamkrelidze I, Blach S, et al. Optimization of hepatitis C virus screening strategies by birth cohort in Italy. *Liver Int* 2020;40(7):1545-55.
10. 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):328A.
11. Crespo J, Gonzáles AD, Iruzubieta P, et al. SARS-CoV-2 massive testing: a window of opportunity to catch up with HCV elimination. *J Hepatol* 2020. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.10>