

# IMPLEMENTARE LE POLITICHE SANITARIE A LIVELLO REGIONALE PER L'ELIMINAZIONE DELL'EPATITE C AI TEMPI DEL COVID-19



Loreta Kondili<sup>1</sup>, Maria Giovanna Quaranta<sup>1</sup>, Lucia Craxi<sup>2</sup>, Sergio Babudieri<sup>3</sup>, Ignazio Grattagliano<sup>4</sup>, Claudio Leonardi<sup>5</sup>, Felice Nava<sup>6</sup>, Francesco Saverio Mennini<sup>7</sup>, Massimo Andreoni<sup>8</sup> e Luigi Bertinato<sup>9</sup>

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

<sup>2</sup>Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica Avanzata, Università degli Studi di Palermo

<sup>3</sup>Società Italiana di Medicina e Sanità Penitenziaria (SIMSPE)

<sup>4</sup>Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG)

<sup>5</sup>Società Italiana Patologie da Dipendenza (SIPaD)

<sup>6</sup>Federazione Italiana Operatori Dipartimenti e Servizi Dipendenze FeDerSerD

<sup>7</sup>Società Italiana di Health Technology Assessment (SIHTA)

<sup>8</sup>Società Italiana delle Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT)

<sup>9</sup>Segreteria Scientifica della Presidenza, ISS

**RIASSUNTO** - L'epatite virale C (HCV) è un importante problema di salute pubblica e la sua eliminazione entro il 2030, indicata come target dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, è un obiettivo ambizioso. L'offerta di screening gratuito per l'infezione da HCV è un importante traguardo che richiede un proficuo coordinamento Stato-Regioni e un'efficace organizzazione regionale che garantisca un percorso interdisciplinare tra medicina del territorio e specialistica. Un programma di comunicazione per la sensibilizzazione delle popolazioni target e degli operatori sanitari è la chiave principale del successo. L'implementazione dello screening proattivo (come definito dalla Legge Milleproroghe) è il primo passo nella realizzazione dell'intero screening (tutta la coorte di nascita tra 1948-1988), ritenuta la strategia più costo-efficace necessaria per raggiungere in Italia gli obiettivi di eliminazione dell'HCV entro il 2030.

**Parole chiave:** virus dell'epatite C; target di eliminazione; Organizzazione Mondiale della Sanità

**SUMMARY** (Ensuring the implementation of healthcare policies able to eliminate Hepatitis C at both central and regional levels during the COVID-19 pandemic) - Viral hepatitis C is an important public health problem and its elimination by 2030, defined by the World Health Organization, is an ambitious goal. The chance of free screening for HCV infection represents an important achievement that requires a successful State-Regions coordination and an effective regional organisation, that guarantees an interdisciplinary course between local and specialized healthcare. A structured communication program to increase the sensitivity of target populations as well as health professionals is the key for success. The implementation of the proactive screening, defined by the Milleproroghe Law, is crucial because it will define the tracks for the whole HCV cost-effective screening strategies (1948-1988 birth cohorts) required to achieve the HCV elimination targets in Italy by 2030.

**Key words:** hepatitis C virus; elimination targets; World Health Organization

loreta.kondili@iss.it

L'epatite C è un problema di salute globale e continua ad avere un grande impatto umano, sociale ed economico nel mondo e in Italia. L'Italia ha avuto il triste primato di essere uno dei Paesi con una prevalenza più alta dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV) e un tasso di mortalità più alto per cirrosi correlata all'HCV e per carcinoma epatocellulare (HCC) in Europa.

I farmaci antivirali ad azione diretta (DAA) contro l'HCV (che vantano percentuali di successo che superano il 98%), hanno cambiato la prospettiva delle persone infette con grandi vantaggi in termini di benefici sia per la salute che socio-economici. Nel maggio 2016, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha approvato la strategia per l'eliminazione dell'HCV, entro l'anno 2030, considerandola una minaccia per la salute ►

pubblica. La diagnosi precoce, prima che le persone sviluppino cirrosi, è importante non solo per il paziente, ma per l'intera società, poiché le manifestazioni extraepatiche dell'infezione ne allargano lo scenario clinico: malattia cardiovascolare, diabete e sindrome crioglobulinemica.

### **Il ruolo delle evidenze prodotte dalla Piattaforma Italiana per lo studio della Terapia delle Epatiti virali (PITER) nelle politiche sanitarie per raggiungere i target di eliminazione dell'HCV**

L'Italia ha registrato il primato europeo per il numero dei pazienti trattati per l'infezione cronica da HCV (attualmente oltre 230.000 pazienti). Questo traguardo è stato raggiunto grazie al trattamento universale dell'infezione supportato dalle evidenze scientifiche prodotte dallo studio PITER, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e con l'attiva collaborazione dell'Associazione Italiana Studio del Fegato (AISF) e della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) (1). Tuttavia, in Italia si stima un cospicuo sommerso dell'infezione da HCV in individui asintomatici (2) e lo screening rappresenta l'unico strumento in grado di diagnosticare l'infezione e di conseguenza eliminarla attraverso la terapia antivirale (3).

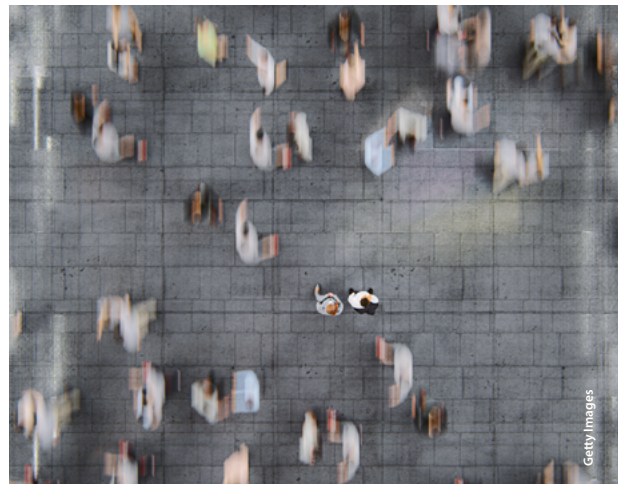
Secondo le evidenze prodotte dallo studio PITER e dal Centro di Studi Economici e Internazionali e HTA (CEIS-EEHTA), Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", l'investimento nel trattamento dei pazienti, diagnosticati attraverso lo screening, si è tradotto in una significativa riduzione delle complicanze delle malattie epatiche con grandi benefici economici e finanziari (4). L'investimento iniziale nel trattamento viene recuperato sotto forma di risparmi (e riduzioni di costi) per l'assenza delle complicanze della malattia che sono evitate nei 4,3 anni successivi alla diagnosi (5).

In Italia la prevalenza dell'infezione da HCV non diagnosticata è da ricercare non soltanto nelle popolazioni chiave (individui che consumano sostanze stupefacenti o detenuti), ma anche nella popolazione generale che, a causa di una scarsa sensibilizzazione e conoscenza dell'infezione e della patologia HCV correlata, risulta inconsapevole e con una bassa percezione del rischio. Infatti, in Italia si riconoscono due diverse ondate di infezione da HCV: la prima (anni 1950-1960) respon-

sabile delle infezioni nelle persone più anziane per la maggior parte diagnosticate e curate, la seconda (anni 1980-1990) caratterizzata da infezioni causate dallo scambio di siringhe per uso di droga o dall'utilizzo di aghi non monouso per trattamenti estetici; queste hanno spesso generato persone asintomatiche e pertanto non diagnosticate nella maggioranza dei casi.

Modelli di stima attualizzati suggeriscono che rimangono ancora 100.000 persone con malattia di fegato avanzata causata da un'infezione da HCV attiva e non diagnosticata, la maggior parte di età compresa fra i 60 e i 70 anni e altri 280.000 individui con infezione da HCV attiva con età media di 46 anni, ignari di una potenziale malattia in quanto asintomatica.

Nell'ottica del raggiungimento dell'obiettivo dell'eliminazione dell'HCV entro l'anno 2030, studi collaborativi dell'ISS (PITER), dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), del CEIS-EEHTA e del Center for Disease Analysis (CDA), hanno dimostrato che in Italia lo screening delle coorti di nascita 1948-1988 è altamente costo-efficace (6). Nell'ottica di una sostenibilità economica, all'interno delle strategie di screening delle coorti dei nati 1948-1988, è stato considerato uno screening graduato; si è partiti nei primi due anni con le coorti dei più giovani (nati tra il 1969 e il 1989), in cui ricadono i soggetti più esposti a fattori di rischio come tatuaggi o interventi estetici o nosocomiali a rischio, uso precedente o attuale di sostanze stupefacenti (non solo per via iniettiva) e attualmente non seguiti dai Servizi per le Dipendenze (SerD). Aver dato priorità a tale coorte risulta efficace in termini di riduzione sia di prevalenza che di incidenza: questa categoria di soggetti (un sommerso di



portatori di HCV non superiore allo 0,5%) è quella che a rischio, anche se non in maniera elevata, contagia altre persone perché non ha consapevolezza del proprio stato di malattia e, in quanto giovane, è più attiva e con una rete di contatti ampia, che la predispone a un più elevato rischio di contagio. Grazie a queste evidenze scientifiche, e in base alla Legge n. 8 del 28 febbraio 2020 (7), è stato stanziato un fondo di 71,5 milioni di euro per un progetto sperimentale che prevede l'effettuazione, a livello nazionale, di test di screening gratuito tra popolazioni chiave e coorti di nascita (1969-1989).

È essenziale ribadire l'assoluta importanza di garantire, sin da subito, l'accesso allo screening per HCV alla coorte dei nati fra il 1948 e il 1968 e ad altri gruppi ad alto rischio con specifiche caratteristiche di vulnerabilità (migranti, lavoratrici/lavoratori del sesso, uomini che fanno sesso con altri uomini), garantendo un'ulteriore programmazione e fondi dedicati per completare efficacemente il programma di screening nel nostro Paese secondo i target dell'OMS. Quanto affermato è necessario per continuare a garantire l'equità a partire dalla diagnosi fino all'accesso ai trattamenti, come prospettato fin dall'avvento dei primi DAA.



### Riorganizzazione e potenziamento della medicina territoriale nel periodo della pandemia da COVID-19

La pandemia da COVID-19 ha rallentato il ritmo dello screening e dei trattamenti per l'infezione da HCV, come per altre malattie. L'Italia non sarà in grado di raggiungere gli obiettivi di eliminazione dell'HCV e di conseguenza aumenterà la morbilità e la mortalità HCV correlata (8, 9). Da una recente valutazione del CDA in collaborazione con l'ISS, il ritardo di diagnosi e terapia di un anno porterà nel 2030 a un aumento di 72.000 morti nel mondo ▶

An infographic with a red border. On the left, a map of Italy is divided into regions, each a different color. A large red umbrella is positioned over the map, with its handle extending downwards. To the right of the map, numerous red, spherical virus particles with spikes are scattered. Text is placed around the map and virus particles.

La pandemia da COVID-19 non deve rallentare il ritmo dei trattamenti e dello **Screening per l'infezione da HCV**

Le strategie messe in atto per contrastare la pandemia da COVID-19, come lo screening e la vaccinazione per SARS-CoV-2, possono essere abbinate allo **Screening** per l'infezione da HCV

mentre, sempre da analisi dell'ISS, un ritardo di 6 mesi non recuperato in diagnosi e terapia in Italia (a causa del COVID-19), porterà a oltre 500 morti HCV-correlate del tutto evitabili, calcolati sempre se si riprendessero i ritmi in breve tempo (8).

Lo screening è un'attività di competenza della medicina di territorio che, oltre a essere conveniente dal punto di vista economico, permette di semplificare e rendere efficaci i percorsi di diagnosi anche fuori dai centri specialistici. L'offerta di screening attivo richiede un'organizzazione regionale in grado di gestire la complessità dei processi. È necessario semplificare lo screening per la diagnosi di un'infezione attiva da HCV e successiva presa in cura, attraverso percorsi diagnostico-terapeutici adeguati a ogni "bacino", con particolare attenzione anche per i pazienti diagnosticati ma non curati (Figura 1).

A ogni Regione è richiesta la realizzazione del piano di eliminazione con tempistiche, figure di riferimento e misure dell'efficacia dell'intervento, nonché l'attivazione di un codice univoco per aventi diritto allo screening gratuito disponibile nei software dei Medici di Medicina Generale (MMG), il potenziamento della formazione e informazione sia del personale medico e paramedico che della popolazione e l'identificazione di centri per il *Reflex test*, ovvero laboratori di conferma dove eseguire immediatamente la ricerca dell'HCV-

RNA o dell'anti-HCV (HCV-Ag) qualora il test degli anticorpi anti-epatite C risultasse positivo, garantendo al contempo un legame diretto con il centro specialistico nel caso di un'infezione attiva da epatite C.

Per lo screening della popolazione generale, tra i modelli proposti per contenere i costi dell'infrastruttura medica e non medica c'è quello di uno screening contestuale alla vaccinazione per SARS-CoV-2 presso le sedi di screening.

Trattare velocemente le popolazioni chiave è un elemento cruciale sia per il raggiungimento dei target di eliminazione che per la salute pubblica, in quanto la terapia agisce anche come mezzo di prevenzione della diffusione dell'HCV. È fondamentale che questo passaggio venga concepito in modo adeguato in tutte le Regioni (10, 11). Il decreto attuativo interministeriale rappresenta una grande opportunità in quanto indica il *Point of care* come unico percorso per le popolazioni chiave. Il *Point of care* garantisce un percorso rapido in tutti i passaggi ovunque si trovi il paziente, a partire dal SerD o dal carcere, avviando il processo che parte dallo screening e giunge alla terapia e al counselling per la riduzione del danno (Figura 2).

L'assistenza territoriale vede gli MMG in primo piano sia nel contenimento della pandemia che nell'erogazione di altri servizi. È necessaria la costruzione di una rete di servizi che includa gli MMG, i laboratori

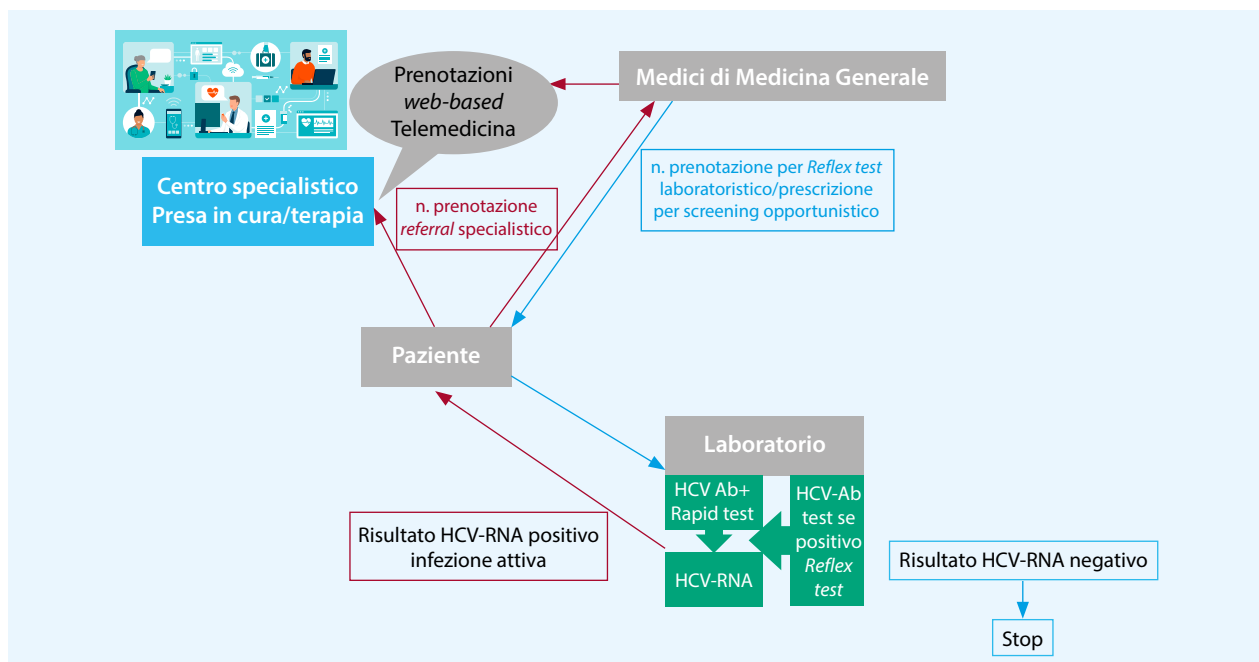
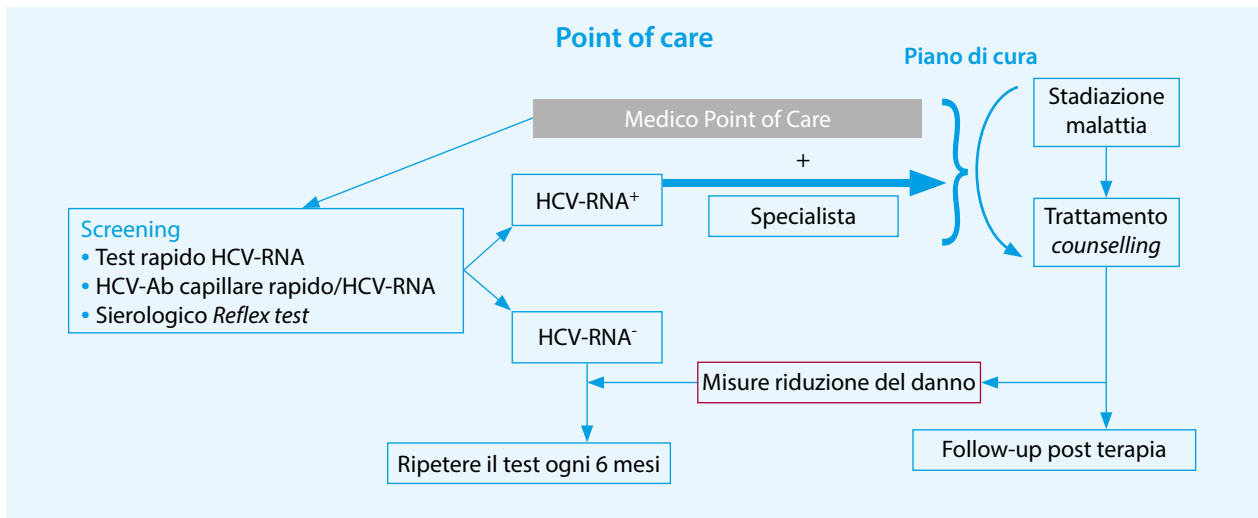


Figura 1 - Percorso di screening e linkage to care nella popolazione generale



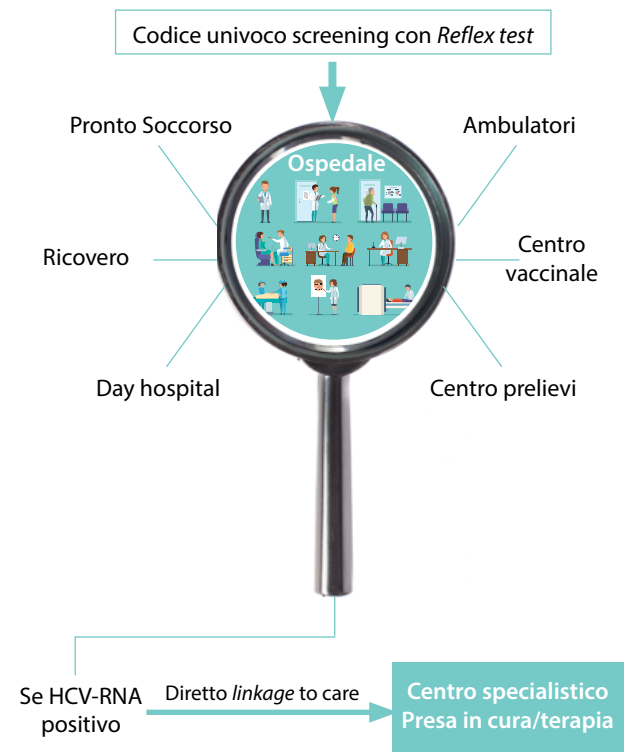
**Figura 2** - Percorso di screening e linkage to care nelle popolazioni chiave (individui che consumano sostanze stupefacenti o detenuti)

di riferimento e la medicina specialistica del territorio e ospedaliera, interconnessi tra loro. In particolare, si auspica che l'MMG identifichi *in primis* tutte le persone con un potenziale danno del fegato e avvii al test di screening per l'epatite C tutti gli individui con evidenti fattori di rischio, indipendentemente dalle fasce di età, inclusa la coorte di nascita 1969-1989 che al momento ha diritto allo screening gratuito. Abbinare la richiesta di screening per un'infezione asintomatica da HCV ad altre prescrizioni specialistiche ad accesso ospedaliero può rappresentare una buona strada da percorrere per scoprire il sommerso dell'infezione da HCV. Inoltre, negli ospedali deve essere attivato un percorso identificabile con un codice per effettuare il *Reflex test* per l'infezione da HCV nel caso di accesso della coorte di nascita specifica che ha diritto allo screening gratuito (Figura 3).

È quindi fondamentale che il piano regionale preveda, in modo strutturato, attività formative degli MMG in merito ai percorsi di screening e alle relative modalità di presa in carico del paziente con infezione da HCV per una migliore gestione delle risorse e l'integrazione tra medicina di territorio e specialistica.

Un'efficace campagna attiva richiede necessariamente la sensibilizzazione dei soggetti coinvolti, ovvero l'accrescimento del livello di consapevolezza della popolazione nei confronti della patologia e le complicanze a essa connessi, sui comportamenti a rischio, ma anche sull'efficacia dei nuovi trattamenti. Stimolare la partecipazione attiva e generare un processo di cambia-

mento del comportamento, soprattutto per le popolazioni chiave, è essenziale per l'aderenza alla terapia nel caso di positività e per l'adozione di misure di riduzione del rischio, essenziali per evitare la reinfezione. ▶



**Figura 3** - Riorganizzazione e potenziamento della medicina territoriale: ogni accesso a una struttura sanitaria diventa un'opportunità per effettuare lo screening per HCV





## Conclusioni

Per la prevenzione delle malattie contagiose e con un grande impatto clinico, economico e sociale, deve essere garantita per tutti i cittadini l'identificazione precoce (tramite screening) e il trattamento. Questi principi sono realizzabili solo attraverso un efficace coordinamento tra Stato e Regioni, nell'ottica del pieno rispetto dell'equità che ispira il nostro testo sanitario universalistico. ■

## Ringraziamenti

Gli autori desiderano ringraziare il Gruppo collaborativo PITER (disponibile in [www.progettospiter.it](http://www.progettospiter.it)); Andrea Marcellusi e Claudia Simonelli del CEIS-EEHTA, Facoltà di Economia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"; Sarah Blach, Sarah Robbins Scott, Ivane Gamkrelidze e Homie Razavi del CDA e Polaris Observatory, Colorado USA.

## Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun 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. 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 (doi.org/10.1002/hep.29399).
2. Kondili LA, Andreoni M, Alberti A, et al. Estimated prevalence of undiagnosed HCV infected individuals in Italy: a mathematical model by route of transmission and fibrosis progression. *Epidemics* 2021;34:100442 (doi: 10.1016/j.epidem.2021.100442).

3. 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 (doi: 10.1111/liv.13901).
4. Marcellusi A, Simonelli C, Mennini FS, et al. Economic consequences of anti-HCV treatment of patients diagnosed through screening in Italy: a prospective modelling analysis. *Appl Health Econ Health Policy* 2022;20(1):133-43 (doi: 10.1007/s40258-021-00677-x).
5. Mennini FS, Marcellusi A, Robbins Scott S, et al. The impact of direct acting antivirals on hepatitis C virus disease burden and associated costs in four European countries. *Liver Int* 2021;41(5):934-48 (doi: 10.1111/liv.14808).
6. 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 (doi: 10.1111/liv.14408).
7. Italia. Legge n. 8, 28 febbraio 2020. Screening nazionale gratuito per l'eliminazione del virus HCV. *Gazzetta Ufficiale* n. 51, 29 febbraio 2020 - *Supplemento ordinario* n. 10.
8. Blach S, Kondili LA, Aghemo A, et al. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts. *J Hepatol* 2021;74(1):31-6 (doi: 10.1016/j.jhep.2020.07.042).
9. Kondili LA, Marcellusi A, Ryder S, et al. Will the COVID-19 pandemic affect HCV disease burden? *Dig Liver Dis* 2020;52(9):947-9 (doi: 10.1016/j.dld.2020.05.040).
10. Kondili LA, Aghemo A, Andreoni M. Challenges on the achievement of World Health Organization goals for HCV elimination in Italy: need for a Regional programmatic approach on screening and linkage to care. Commentary. *Ann Ist Super Sanita* 2021;57(3):201-4 (doi: 10.4415/ANN\_21\_03\_02).
11. Kondili LA, Aghemo A, Andreoni M, et al. Milestones to reach Hepatitis C Virus (HCV) elimination in Italy: From free-of-charge screening to regional roadmaps for an HCV-free nation. *Dig Liver Dis* 2022;54(2):237-42 (doi: 10.1016/j.dld.2021.03.026).

## TAKE HOME MESSAGES

Per eliminare l'epatite C in Italia è necessario garantire l'equità nei percorsi di screening e cura sia a livello centrale che Regionale.

È necessario l'accesso allo screening della coorte dei nati fra il 1948 e il 1988 e ad altri gruppi ad alto rischio con specifiche caratteristiche di vulnerabilità.

Un'adeguata campagna di sensibilizzazione della popolazione e l'integrazione tra medicina del territorio e specialistica sono elementi chiave ancora non indirizzati efficacemente a livello regionale.