

Relazione sull'impiego dei nuovi farmaci
antivirali ad azione diretta nella terapia
dell'epatite C cronica in Provincia di Bolzano

Dr. Andrea Mega

Premesse

L'epatite C è una malattia del fegato provocata dal virus HCV che può portare allo sviluppo di cirrosi epatica nel 20-30% dei casi [1] ed insufficienza epatica e quindi al decesso del paziente per insufficienza d'organo. La cirrosi da HCV costituisce inoltre il fattore di rischio maggiore per lo sviluppo dell'epatocarcinoma (HCC) la cui incidenza viene stimata del 5-10% nei soggetti cirrotici HCV [2]. L'infezione da virus HCV ha quindi un importante impatto globale per quanto riguarda la salute pubblica. L'evoluzione della malattia e il decorso insidioso sono subdoli. Nella fase pre-sintomatica, l'infezione sfugge spesso per decenni ad una diagnosi che permetterebbe un approccio terapeutico che potrebbe evitare un carico notevole di sofferenze e di decessi prematuri. Si calcola che ad oggi siano circa 180 milioni le persone in tutto il mondo affette da epatite C, con una percentuale del 2.2-3% dell'intera popolazione, ed una prevalenza variabile dallo 0.1% al 20% per area geografica [3]. L'Italia è tra i Paesi con più elevata prevalenza, con una media stimata del 2.6% [4, 5] insieme alla Romania. L'infezione cronica da virus C, così come in tutto il mondo, costituisce un problema di salute pubblica di primaria importanza anche in Alto Adige. I dati di incidenza sono sotto riportati. Il problema centrale oggi nella decisione al trattamento dell'epatite C è quello, da una parte di trattare i pazienti noti e schedulati secondo stadio e prognosi della malattia, dall'altra di richiamare attraverso una politica di recall e programmi di screening i pazienti persi al *follow-up* e ai controlli ambulatoriali. Il trattamento antivirale dei pazienti affetti da epatite C è diventato prioritario. Obiettivo dell'OMS è infatti il trattamento di tutti i pazienti affetti da epatite C entro il 2030. Per quanto riguarda la terapia, i farmaci antivirali ad azione diretta (DAA) sono ormai utilizzati dal 2015 ed hanno dimostrato un'efficacia superiore alle terapie precedentemente disponibili, posizionandosi anche in specifici settings di pazienti per i quali non era sinora disponibile una terapia antivirale. Non è previsto che nei prossimi anni escano sul mercato altri farmaci antivirali, oltre a quelli attualmente in utilizzo vista la loro efficacia e la pressochè completa assenza di effetti collaterali (Allegato 1).

Gruppo di lavoro (GdL) in Provincia di Bolzano

Relativamente al problema emergente di epatite C, dal 2017 un gruppo di lavoro multidisciplinare che include medici e biologi del Comprensorio di Bolzano, farmacisti, esperti in statistica, esperti in etica, in accordo con Provincia ed Assessorato, si occupa della pianificazione dei trattamenti dei pazienti affetti da epatite C nella Provincia di Bolzano. Il gruppo si occupa anche di definire possibili strategie future finalizzate alla microeliminazione di epatite C dalla provincia di Bolzano, in accordo con l'obiettivo di OMS di eradicare HCV entro il 2030. Al GdL si aggiungeranno a breve i medici operanti sul Territorio, in vista dell'attuazione di PDTA e dei programmi di screening per epatite C.

Il GdL è così composto:

Reparto di Gastroenterologia: Dr. A. Mega, Dr. L. Marzi

Reparto di Malattie Infettive: Dr.ssa E. Erne, Dr. G. Rimenti

Servizio Farmaceutico dell'ospedale di Bolzano: Dr.ssa M. Falciani, Dr. M. Primerano

Servizio di Microbiologia: Dr.ssa E. Pagani, Dr.ssa E. Masi

Centri ospedalieri della Provincia di Bolzano: Dr. M. Roed, Dr. M. Crepaz (Brunico); Dr. H. Meier, Dr. B. Othmar (Bressanone); Dr. S. Clara, Dr. S. Pircher (Merano)

Servizio di Medicina di Base (MMG): Dr. P. Conci

Centro elaborazione dati Aziendale (CED): C. Bertagnolli

Eurac Bolzano - Etica: Dr. D. Mascalzoni

Il GdL è anche responsabile della stesura e della periodica revisione ed aggiornamento delle linee guida provinciali per il trattamento di epatite C nei pazienti residenti nella Provincia di Bolzano.

Situazione attuale dell'infezione cronica da HCV nella Provincia di Bolzano

La popolazione dell'Alto Adige secondo i dati ASTAT del 2016 è di 524.258 persone. Attraverso un'analisi sui flussi informativi dell'Azienda sanitaria dell'Alto Adige sono stati

identificati dal nostro Ambulatorio di Epatologia e dei Trapianti di Fegato circa 2200 pazienti con esenzione 016 e quindi con epatite C. Di questi, i pazienti trattati con le “vecchie” terapie PEG interferon-based (fino al 2015) sono stati negli anni scorsi 217. I pazienti trattati con nuovi farmaci antivirali (DAA - Direct Antiviral Agents) dal 2015 ad oggi sono circa 900, con una risposta virale al trattamento che arriva al 97% dei casi (le precedenti terapie portavano ad una risposta nel 50% dei casi circa). Dei rimanenti assistiti presenti nei nostri database, oltre 1000 pazienti sono stati persi al *follow-up* principalmente perché a suo tempo non esisteva una terapia proponibile efficace e sicura. Solo una piccola parte di questi è stata per ora richiamata per ristadiazione ed eventuale terapia. Questi pazienti rimangono una priorità per l’alto rischio di evoluzione verso forme di cirrosi epatica ed epatocarcinoma, secondo quella che è la storia naturale della malattia di base. Se non trattati, l’unica alternativa in casi selezionati e ove possibile, è il trapianto di fegato ortotopico (OLTx). Si intuisce, da quanto sopra, quanto questa problematica possa costituire un problema di salute pubblica, e come venga a rappresentare una criticità sul piano della sostenibilità economica ed etica [6].

Recall

Per quanto riportato sopra, l’infezione da HCV si presta ad un’azione di “*recall*” di pazienti con esenzione per HCV, ma persi nel *follow-up* e che quindi non hanno ancora avuto accesso ai trattamenti con i nuovi farmaci antivirali ad azione diretta. Tale azione ha avuto solo da poco inizio nel nostro Ambulatorio, in quanto fino ad ora i trattamenti sono stati dedicati ai pazienti noti ed in *follow-up*, e questi costituivano già una percentuale consistente della attività ambulatoriale con consumo della maggior parte delle risorse disponibili in termini di personale.

Utilizzo dei DAA nel Triveneto

In Veneto, dal 2015, è attiva una piattaforma denominata “NAVIGATORE” per la raccolta e la condivisione dei dati relativi ai pazienti affetti da epatite C. L’esperienza della Regione Veneto con questa piattaforma è stata fortemente positiva, e questo ha indotto anche Alto Adige ad aderirvi a partire dal 2017. I trattamenti finora instaurati in Veneto sono circa 9000,

con una percentuale di successo dopo terapia che supera abbondantemente il 97%, in linea con il successo terapeutico nella nostra Provincia, a fronte di effetti collaterali praticamente inesistenti. Il programma della regione Veneto per i prossimi anni prevede l'attuazione di progetti di screening intra ed extraospedaliero, principalmente, ma non solo, nei soggetti a rischio, con ipotesi di recall dei pazienti noti e affetti da epatite C, ma persi al follow up con l'evidente intento di fare emergere il "sommerso" di questa importante patologia.

Costo del non recall

Alla luce di un recente *workshop* che si è tenuto a Firenze dal titolo "*New and Hot in liver Transplantation*" [7, 8, 9] il mancato trattamento adeguato di una infezione cronica da HCV, porta alla lunga a sottoporre i pazienti a trapianto ortotopico di fegato (OLTx) con un costo particolarmente elevato per il Sistema Sanitario Nazionale [10].

Costo attuale dell' OLTX in Alto Adige

La spesa totale effettiva sostenuta negli ultimi 15 anni per il trapianto di fegato in 36 pazienti HCV, presso l'Ospedale di riferimento Provinciale di Bolzano (calcolo eseguito sul singolo trapianto di fegato secondo i dati forniti da AIDO - Associazione Italiana per la donazione di Organi e Tessuti e attraverso i dati forniti dalla nostra Azienda Sanitaria secondo DRG 480 secondo la DGP n. 1039/2011), è stata pari a 67.828 Euro a paziente. Il costo è equivalente a 61 giorni di degenza, ai quali va aggiunta una quota di 945 Euro/die per un totale di 2.441.808 €. Questo calcolo non tiene conto dei ricoveri aggiuntivi precedenti e successivi al trapianto di fegato, e delle complicanze che portano ad un approssimazione per ogni paziente trapiantato di oltre 100.000 €/paziente.

Analisi di spesa futura in Alto Adige: trapianto di fegato versus DAA

Consideriamo che in Alto Adige, ci sono almeno 1000 pazienti con HCV da *recall* e da trattare.

Opzione 1 = OLTX

Qualora solo $\frac{1}{4}$ di questi 1000 pazienti, cioè solo 250 pazienti (possibilità peraltro reale), dovesse andare incontro a complicazioni e quindi a trapianto di fegato, il costo trapiantologico dei prossimi anni potrebbe arrivare a 25.000.000 € = (250 pazienti x 100.000 €/paziente).

A questa cifra bisognerebbe comunque aggiungere il costo del trattamento degli altri $\frac{3}{4}$ non trapiantati. Da segnalare che, dal punto di vista etico e infettivologico ci sarebbe il rischio di contagio per non aver effettuato un adeguato *recall*.

Opzione 2 = DAA

Mettendo subito in atto un'adeguata azione di *recall*, tenuto conto che la terapia per singolo paziente costa circa 5.000 Euro, sarebbe pari a 5.000.000 € = (1000 pazienti x 5.000€/paziente).

Da questa semplice analisi dei costi si deduce quanto sia importante investire nel progetto di recall, che ha l'intento di identificare, ristadiare e trattare tutti i pazienti affetti da HCV distribuiti sul territorio di afferenza dell'Azienda sanitaria dell'Alto Adige e quanto peso possa avere nella riduzione dei costi lo screening per epatite C in selezionate fasce di popolazione inclusi i pazienti ricoverati in alcuni reparti di degenza.

Progetto di screening per la ricerca di prevalenza ed incidenza di epatite C in Provincia di Bolzano

Gruppo di lavoro multidisciplinare per lo screening e la micreeliminazione di HCV dalla
Provincia di Bolzano

OBIETTIVI del GdL

A. Obiettivi principali:

- I. richiamare attraverso i medici di medicina generale i pazienti che sono in possesso di esenzione ticket 016 (epatite cronica C), non trattati o *non responder* a terapia antivirale o persi al *follow-up* e risultano censiti nel nostro database informatico aziendale (piattaforma NAVIGATORE, dati del Centro elaborazione dati CED dell'Azienda Sanitaria) (circa 1000 pazienti)
- II. accedere a SERD territoriali e carceri (popolazione ad alto rischio di infezione da HCV e trasmissione dell'infezione) per attuare un protocollo di collaborazione finalizzato alla gestione e al trattamento dei pazienti affetti da epatite C in Provincia di Bolzano
- III. predisporre un progetto pilota di screening per epatite C su fasce specifiche di popolazione per definire incidenza e prevalenza di HCV (analogamente alla Regione Veneto potrebbe essere in una prima fase effettuato uno screening per HCV in pazienti in alcuni reparti dell'ospedale di Bolzano o della Provincia).

B. Obiettivi secondari

- I. diffondere l'utilizzo dei DAA per curare l'Epatite C
- II. promuovere il collegamento tra il territorio e l'ospedale per facilitare la gestione dei pazienti, attraverso la creazione di percorsi diagnostico-terapeutici
- III. stimolare i medici di medicina generale e i medici ospedalieri allo screening mirato sulla popolazione degli assistiti per far emergere i pazienti portatori inconsapevoli di infezione da HCV

METODI

1) Prima fase del progetto

Questa fase prevede la creazione di una *vision* condivisa e di un database condiviso ed costantemente aggiornato tra:

- i) Reparto di Gastroenterologia (Centro Coordinatore - CC)
- ii) Reparto di Malattie Infettive (Centro Secondario - CS)
- iii) Servizio Farmaceutico dell'ospedale di Bolzano (SF)
- iv) Centri ospedalieri della Provincia di Bolzano (CP)
- v) Servizio di Medicina di base (MMG)

Il CC si avvarrà di una segretaria/data manager (S) per la raccolta di tutte le informazioni demografiche dei pazienti. I Medici di Medicina Generale dell'Alto Adige verranno coinvolti attraverso la Società altoatesina di Medicina Generale (SAMG), con la quale è già in atto la stesura di percorsi diagnostico-terapeutici ospedale-territorio nel paziente affetto da epatopatia cronica.

La segreteria del CC comunicherà a ciascun MMG i nominativi dei pazienti contenuti nella lista dei pazienti estratti dai flussi informativi aziendali con esenzione per patologia (016) per epatite cronica C, secondo residenza/distretto sanitario di appartenenza. Verranno esclusi dalla lista di pazienti da ricontattare (*recall*) i pazienti già noti al CC e CS e già trattati o in follow-up attivo.

I MMG procederanno invece a richiamare i pazienti dei corrispettivi distretti sanitari secondo la lista dei nominativi forniti e a ristadiarli con esami riportati su moduli opportunamente generati e condivisi.

Con i risultati degli esami i pazienti verranno quindi inviati al CC e CS, che, ove necessario, procederanno con la programmazione del trattamento antivirale con DAA. In caso di negatività dei test che definiscono un quadro di epatite C cronica attiva (PCR HCV-RNA negativo e quindi viremia non rilevabile, indici di funzione epatica nella norma), il paziente verrà reinviato, dopo registrazione dei suoi dati nella piattaforma "NAVIGATORE", che

funge da “censimento” per i pazienti con infezione da HCV, al MMG per l’ulteriore follow-up.

Obiettivo della prima fase del progetto è quindi il richiamo, la ristadiatione, il trattamento, ove necessario, di tutti i pazienti contenuti nei nostri database aziendali affetti da epatite crinica C.

2) Seconda fase del progetto

Questa fase prevede la stesura di un progetto pilota di screening sui pazienti di alcuni reparti ospedalieri selezionati dell’Ospedale di Bolzano o della Provincia con il preciso intento di definire incidenza e prevalenza della problematica in una fascia ristretta di pazienti che possa orientare a studi su scala maggiore (popolazione generale).

a) Stima prevalenza dell’infezione cronica da HCV nella Provincia di Bolzano

Tenuto conto che la popolazione dell’Alto Adige secondo i dati ASTAT del 2016 è di 524.258 persone e che i pazienti affetti da epatite C in Alto Adige con esenzione 016 sono circa 2200, se ne deduce che la stima di prevalenza è: $1.800 / 524.258 * 100 = 0,41 \times 100$ residenti (Epidemiologia in Toscana).

Bruggmann et al. [11], in una recente revisione sistematica, hanno documentato che in alcuni paesi (Australia, Austria, Belgio, Brasile, Canada, Repubblica Ceca, Danimarca, Egitto, Inghilterra, Francia, Germania, Portogallo, Spagna, Svezia, Svizzera, Turchia) la prevalenza dei pazienti HCV-RNA (indicatore di presenza di materiale genetico del virus nel sangue) positivi varia ampiamente, con un range che va dallo 0,3% in Austria, Inghilterra e Germania all’8,5% in Egitto.

Secondo quanto recentemente pubblicato da Gower et al. [12], la prevalenza globale di persone che sono state infettate da HCV (presenza di anticorpi anti-HCV) è pari all’1.6% (range: 1.3-2.1%), valore che raggiunge il 2.0% se consideriamo la sola popolazione di età superiore ai 15 anni.

b) I dati italiani

Per quanto riguarda il dato italiano, uno studio pubblicato Analdi et al. [13] presenta dati di sieroprevalenza lievemente diversi. In questo caso, a differenza del lavoro di meta-analisi svolto dai colleghi statunitensi, gli autori hanno utilizzato la banca sierologica nazionale del progetto "European Sero-Epidemiology Network - ESEN" testando i campioni provenienti da 18 regioni italiane per anti-HCV, HCV-RNA e tipizzazione genotipica. L'analisi, svolta per età e area geografica, mostra una prevalenza complessiva di anti-HCV del 2.7% di cui il 52.2% HCV-RNA positivi, con un gradiente nord-sud che varia da 1.3% a 4.6% e un maggior interessamento della popolazione di età superiore ai 30 anni.

Conclusioni

Sul territorio Italiano diverse Regioni stanno concentrandosi cooperando con Assessorati, Regioni, Province, per l'attuazione di un progetto concreto di eliminazione di epatite C dalle regioni e macroregioni con l'intento di raggiungere l'eliminazione di epatite C entro il 2030. Nessuna regione peraltro è ancora stata in grado di proporre un progetto schematico. Alto Adige, in questo momento, è l'unica Provincia ad avere la possibilità di metterlo in atto, per le sue caratteristiche organizzative, che la mettono a livello nazionale tra i primi posti. A questo si aggiunge la possibilità di ottenere un successo importante al quale si abbina un risparmio notevole in ottica futura.

Richieste per l'attuazione del progetto di microeliminazione di epatite C dall'Alto Adige:

- 1) Supporto e finanziamento di un data-manager per il supporto nel coordinamento del progetto di microeliminazione di epatite C dall'Alto Adige per la durata di 5 anni (2020-2025) (inclusa fase di screening)
- 2) Attuazione di un programma di sensibilizzazione dei medici ospedalieri e della Provincia e dei medici della Medicina Generale sul problema "Epatite C"

- 3) Supporto organizzativo ed economico per la conduzione di uno screening per definire la prevalenza e incidenza di epatite C a livello intraospedaliero presso l'ospedale di Bolzano o della Provincia, in linea con quanto è in corso presso l'Azienda Ospedaliera di Padova
- 4) Supporto e finanziamento per l'attuazione di un progetto di screening su larga scala sulla popolazione altoatesina - in fasce selezionate di popolazione - in una seconda fase.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Mücke MM, Mücke VT, Lange CM, Zeuzem S. Managing hepatitis C in patients with the complications of cirrhosis. *Liver Int.* 2018 Feb;38 Suppl 1:14-20. doi: 10.1111/liv.13636. Review
- 2 Marcon PDS, Tovo CV, Kliemann DA, Fisch P, de Mattos AA. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease due to hepatitis B or C and coinfecting with the human immunodeficiency virus: A retrospective cohort study. *World J Gastroenterol.* 2018 Feb 7;24(5):613-622. doi: 10.3748/wjg.v24.i5.613.
- 3 Lavanchy D. The Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. *World Health Organization. Liver International* 2009; 29(s1):74-81.
- 4 Fabris P et al.; Changing epidemiology of HCV and HBV infections in Northern Italy: a survey in the general population. *J Clin Gastroenterol.* 2008; 42(5):527-32.
- 5 Guadagnino V. et al.; Hepatitis C virus infection in an endemic area of Southern Italy 14 years later: evidence for a vanishing infection. *Dig Liver Dis* 2013; 45:403-407.
- 6 Marcellin P, Kutala BK. Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. *Liver Int.* 2018 Feb;38 Suppl 1:2-6. doi: 10.1111/liv.13682. Review.
- 7 Serper M, Bittermann T, Rossi M, Goldberg DS, Thomasson AM, Olthoff KM, Shaked A. Functional status, healthcare utilization, and the costs of liver transplantation. *Am J Transplant.* 2017 Nov 8. doi: 10.1111/ajt.14576
- 8 Vitor S, Marinho RT, Gíria J, Velosa J An observational study of the direct costs related to hospital admissions, mortality and premature death associated with liver disease in Portugal. *BMC Res Notes.* 2016 Feb 3;9:62. doi: 10.1186/s13104-016-1879-8.
- 9 Wai H, Stepanova M, Saab S, Erario M, Srishord M, Younossi ZM. Inpatient economic and mortality assessment for liver transplantation: a nationwide study of the United States data from 2005 to 2009. *Transplantation.* 2014 Jan 15;97(1):98-103. doi: 0.1097/TP.0b013e3182a716ac.
- 10 Analisi economica dei trapianti in Lombardia, Istituto regionale di ricerca per la Lombardia - IRER, 1993

- 11 Bruggmann P, Berg T, Ovrehus AL, Moreno C, Brandao Mello CE, Roudot-Thoraval F et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J viral Hepat* 2014 May; 21 Suppl 1:5-33
- 12 Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 214 Nov; 61(1suppl): S45-57
- 13 Ansaldi F, Bruzzone B, Salmaso S, Rota MC, Durando P, Gasparini R, Icardi G. Different seroprevalence and molecular epidemiology patterns of hepatitis C virus infection in Italy. *J Med virol* 2005 Jul; 76(3):327-332