Fondazione Poliambulanza accreditata JCI

FONDAZIONE POLIAMBULANZA Istituto Ospedaliero

Sistema Sanitario Regione Lombardia

Conoscere l'epatite C: Screening,Diagnosi e Clinica

«Epatite C un'epidemia da debellare: fattori di rischio, screening , diagnosi»

Dott. Massimo Graffeo

Dipartimento di Medicina Gastroenterologia ed Endoscopia

Io sottoscritto Massimo Graffeo

---

ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg.
Applicativo dell'Accordo Stato-Regione del 5 novembre 2009

dichiaro

di non aver avuto rapporti di finanziamento
con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario

Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015

GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators*

Lancet 2016; 388: 1459–544

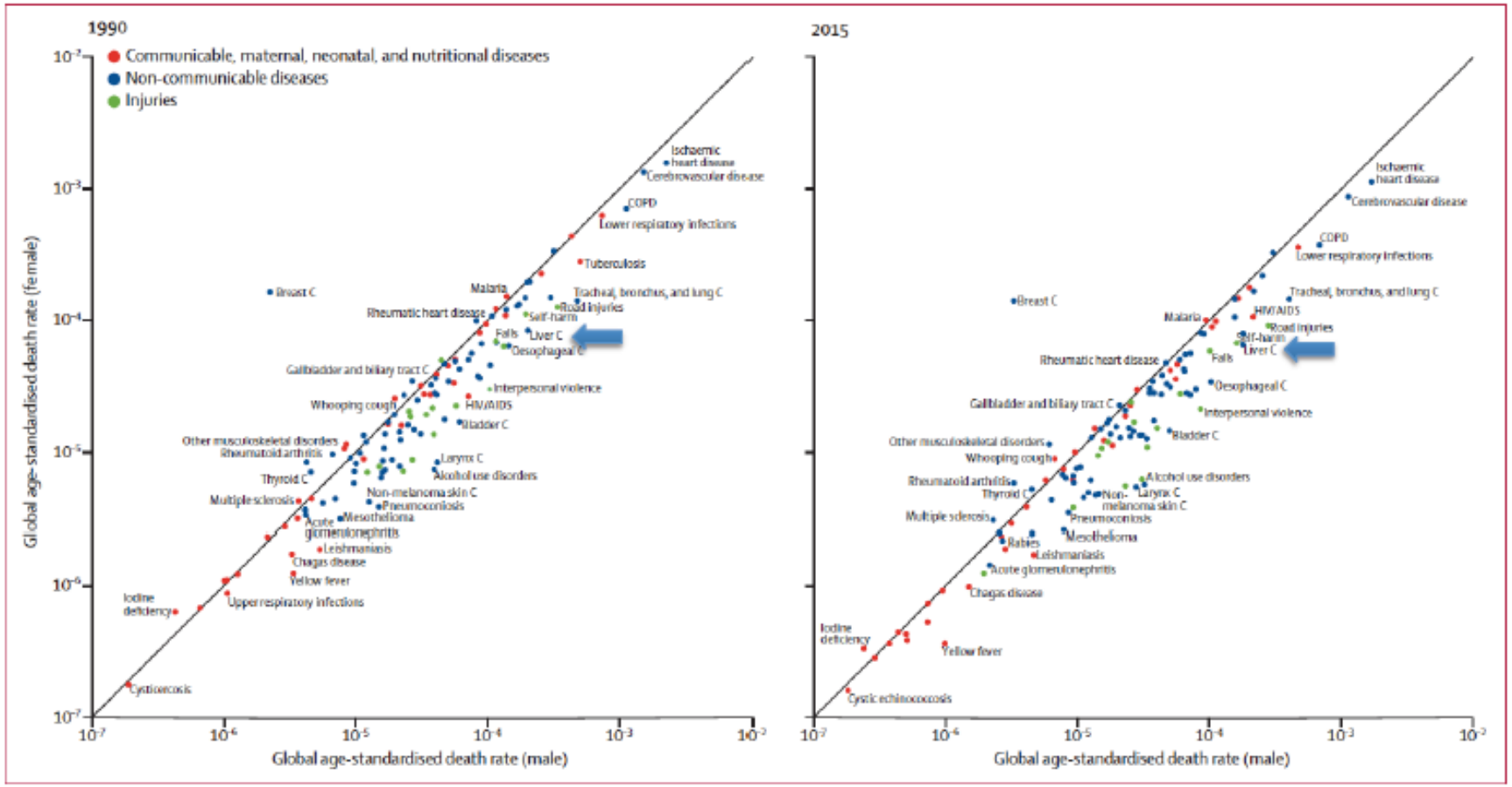
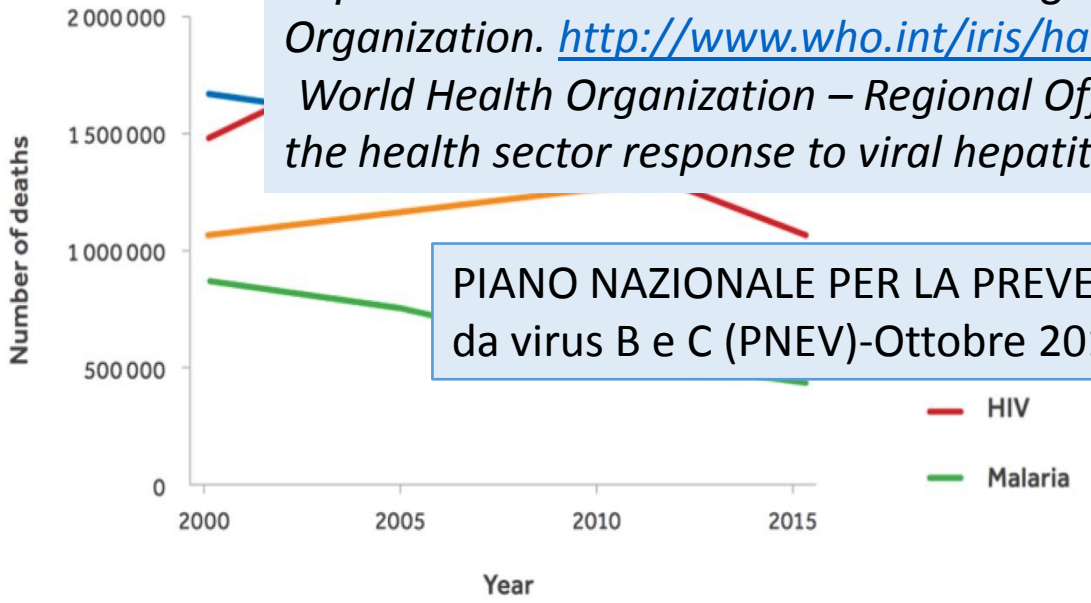


Figure 12: Global age-standardised death rates for males versus females, by GBD cause Level 3, 1990 and 2015

Global Burden of Disease Study 2015 provides GPS for global health 2030

Global Annual Mortality



WHO Global Hepatitis Report 2017.

World Health Organization. (2016). Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis. World Health Organization. http://www.who.int/iris/handle/10665/246177

World Health Organization – Regional Office for Europe (2017). Action plan for the health sector response to viral hepatitis in the WHO European Region.

PIANO NAZIONALE PER LA PREVENZIONE DELLE EPATITI VIRALI da virus B e C (PNEV)-Ottobre 2015

Mortalità stimata causata dalle epatiti virali nella Regione Europea OMS (2013)

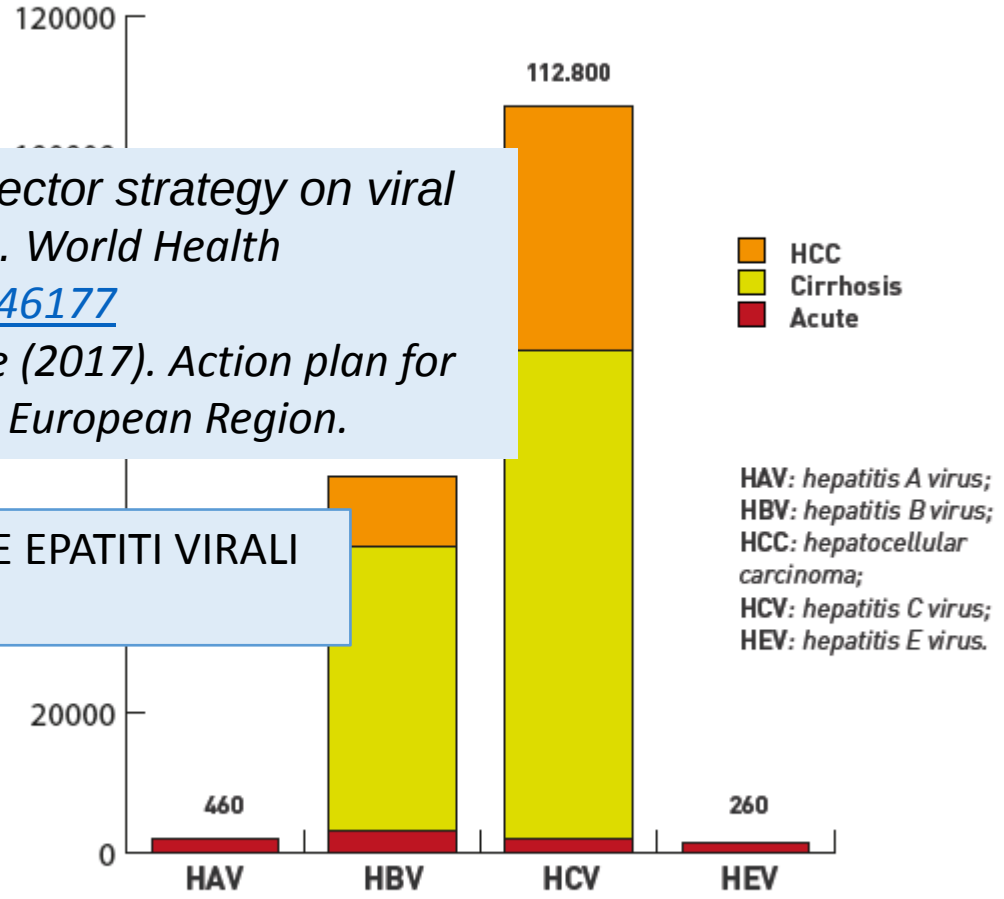
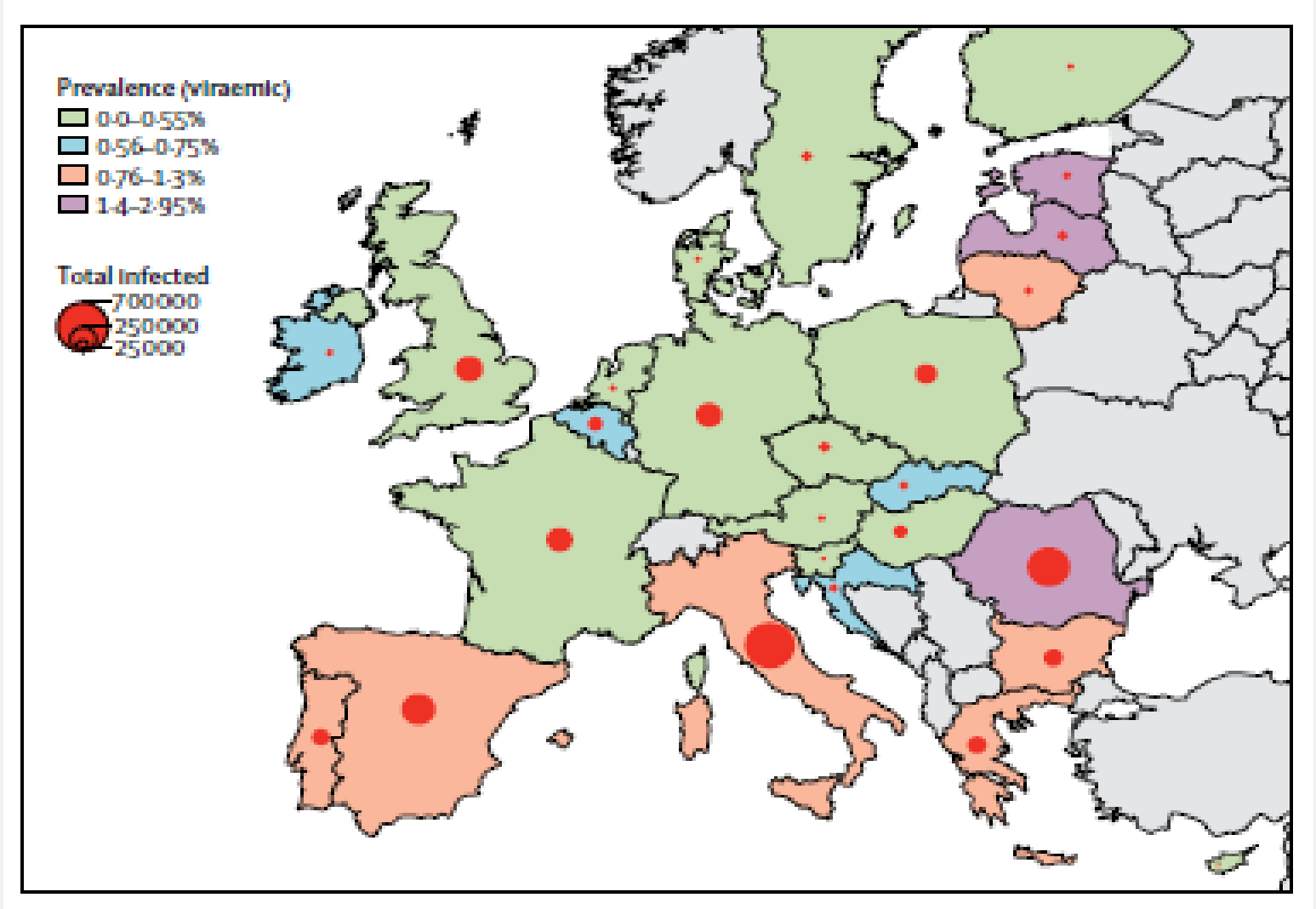


Figura 1. *Naghavi M, Wang H, Lozano R, Davis A, Liang X, Zhou M et al. Global, regional and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2015;385:117–19. doi:10.1016/S0140-6736(14)61682-2.*

Hepatitis C virus viraemic prevalence and total infected in the European Union



Lancet Gastroenterol Hepatol 2017; 2: 325–36

EPATITE C IN ITALIA

Checkpoint 2019

- 1.000.000 DI PERSONE CRONICAMENTE INFETTE
- 160-180.000 CASI DIAGNOSTICATI in attesa (FONTE :EpaC)
- Causa di almeno il 50% dei casi di Cirrosi e Epatocarcinoma
- 50% dei trapianti di fegato sono dovuti alla epatite C
- Se non trattata , l’Epatite C causerebbe 20 decessi ogni giorno per cause correlate

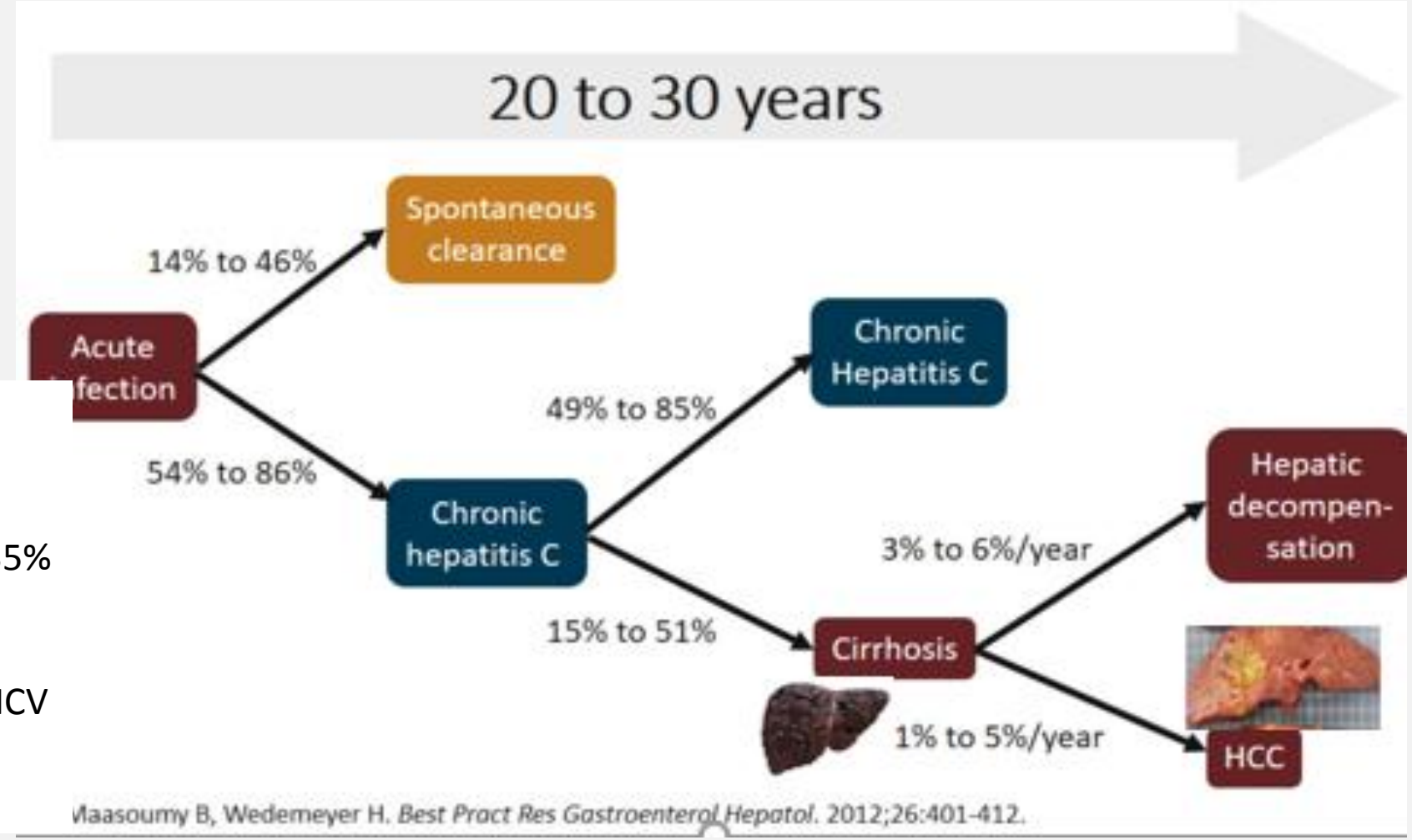
Epidemiologia HCV

- Trasmissione:
  - Esposizione a sangue e/o emoderivati
  - Verticale (da madre a figlio)
  - Sessuale

- Fattori di rischio per HCV
  - Storia di utilizzo di droghe (eccetto marijuana)
  - Sesso maschile
  - Etnia nera
  - Basso status socio-economico
  - Basso livello di istruzione
  - 10 o più partner sessuali nel corso della vita
  - Reclusione (30% dei detenuti sono HCV sieropositivi)

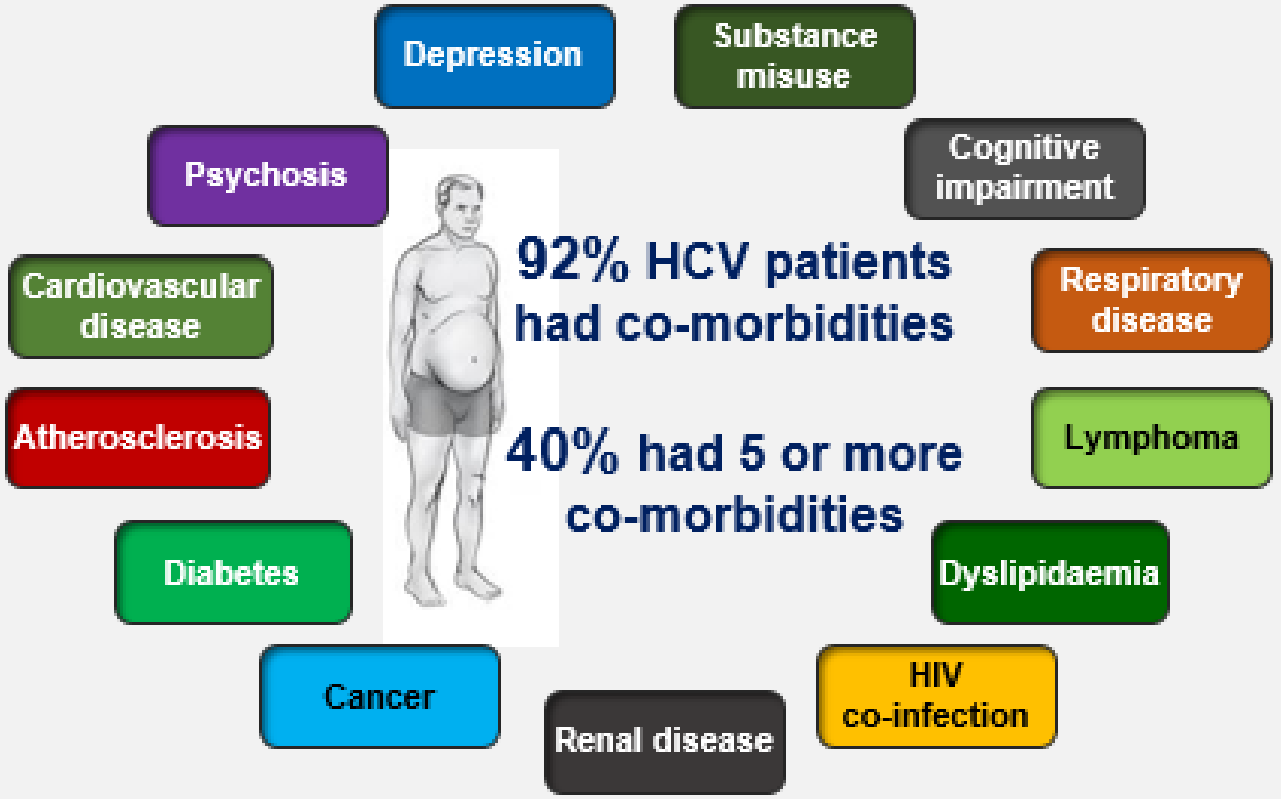
Complicanze a lungo termine dell'infezione cronica da HCV

48 Casi
0,1 x 100000 ab
PWID 27%
Rapporti occasionali 35%
Manovre ch 35%
23% tratt estetici
14% convivenza con HCV

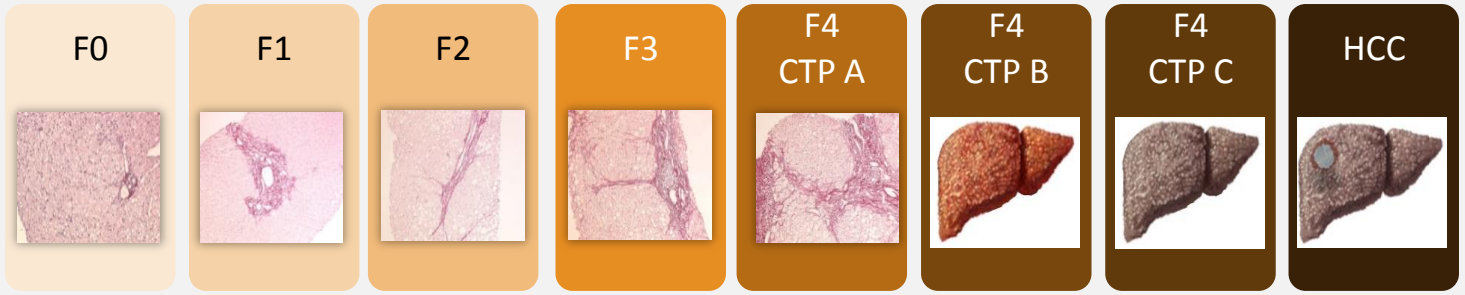


Maasoumy B, Wedemeyer H. *Best Pract Res Gastroenterol Hepatol*. 2012;26:401-412.

Rilevanza delle Comorbidità nel paziente infetto da HCV



Rapida progressione della fibrosis epatica e della cirrosi
Aumentato rischio di insufficienza epatica , HCC e mortalità relata alla epatopatia

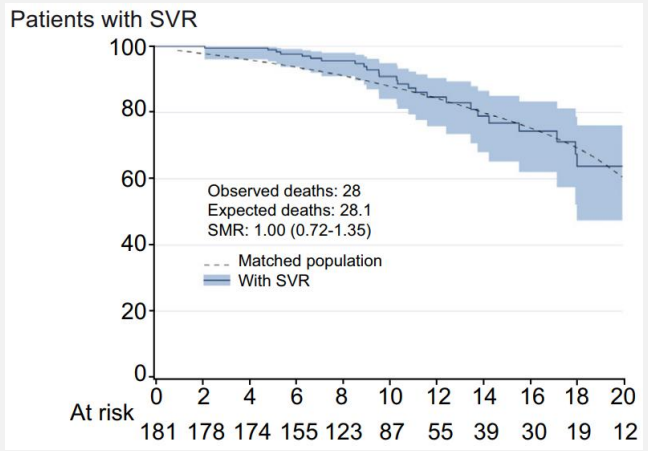


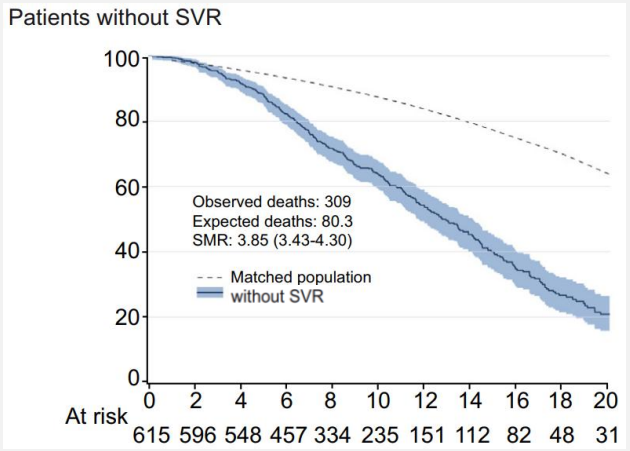
EASL CPG HCV. J Hepatol 2018.

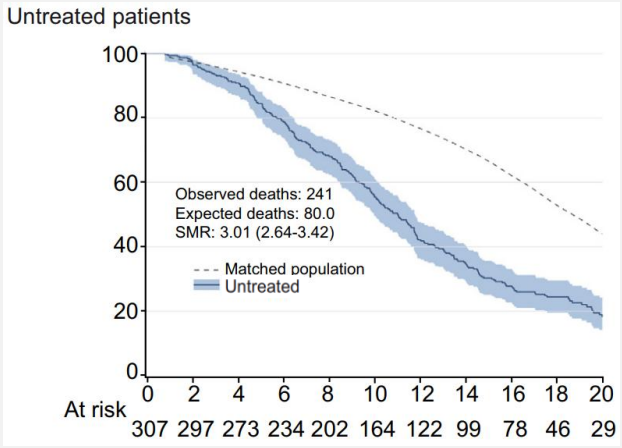
Overall survival in patients with chronic HCV infection and cirrhosis with and without SVR

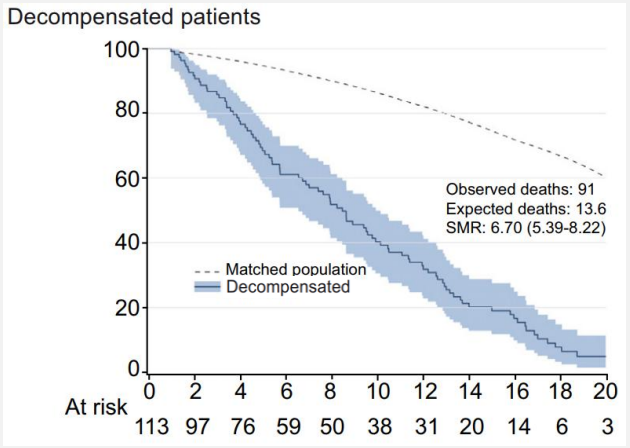
SVR Riduce il Rischio di mortalità globale del 50%

Overall survival in patients with chronic HCV infection and cirrhosis compared with an age- and sex-matched general population without infection







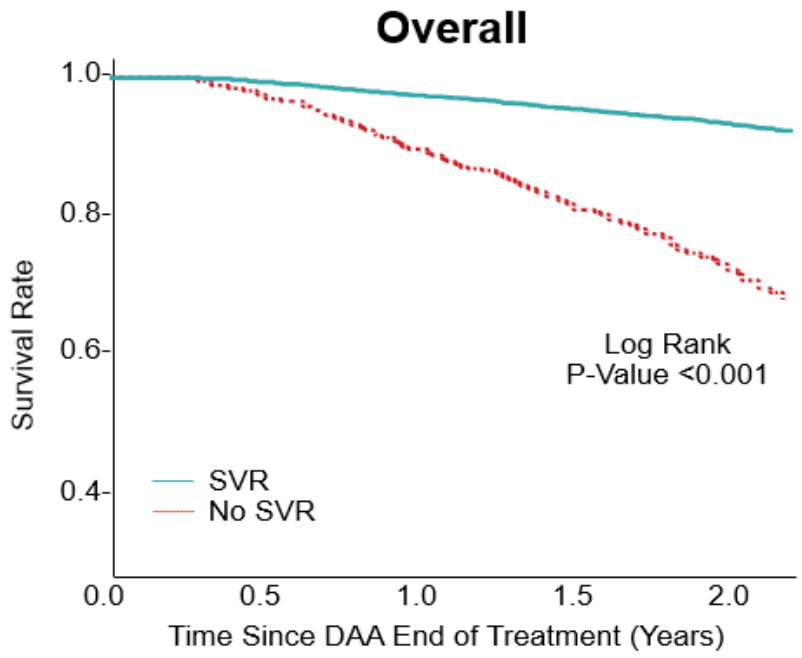


Bruno S, et al. J Hepatol 2016;64:1217–23;
EASL CPG HCV. J Hepatol 2018;69:461–511.

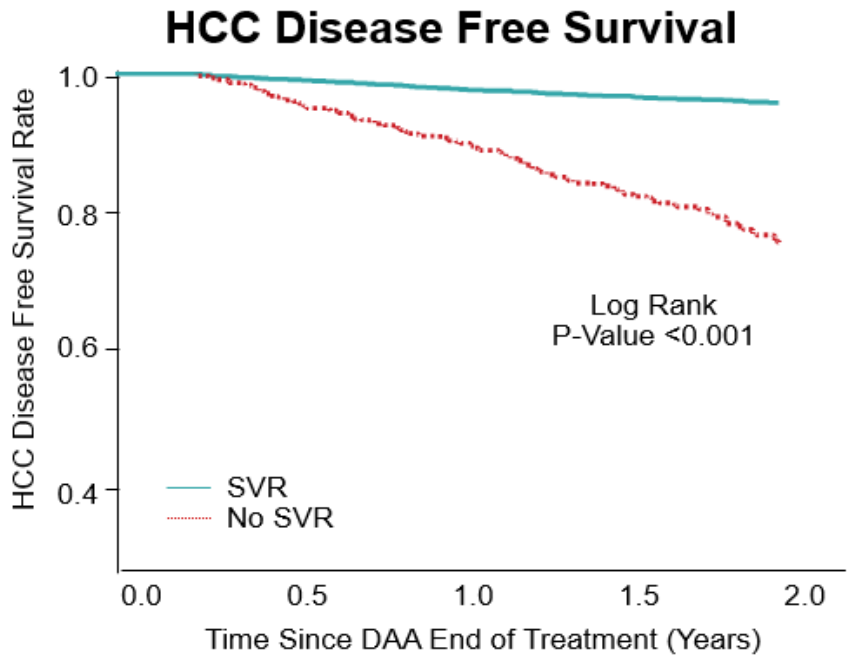
The elimination of the virus reduces mortality and HCC

SVR Riduce Rischio di HCC del 75%

Veterans Affairs HCV Clinical Case Registry



No SVR	1067	923	650	326	105
SVR	13992	12939	9521	5437	1875



No SVR	871	844	650	425	181
SVR	13153	13070	10759	7482	3588

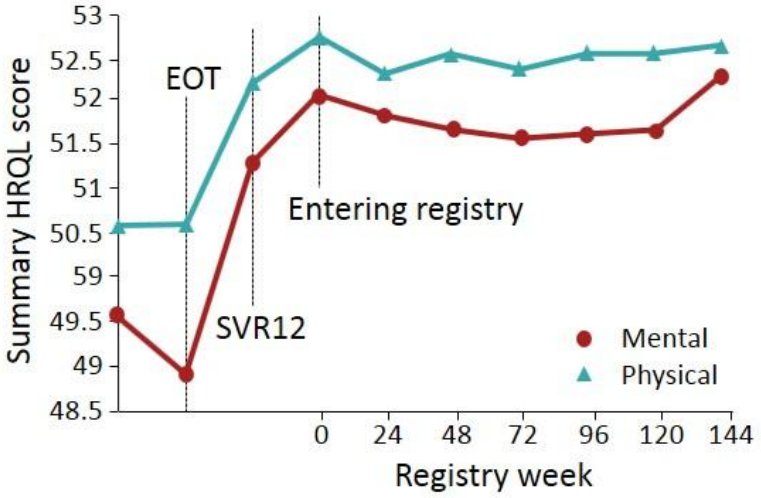
Increasing access to DAAs for ACLD patients should result in fewer overall deaths

Backus, AASLD, 2017, oral 78

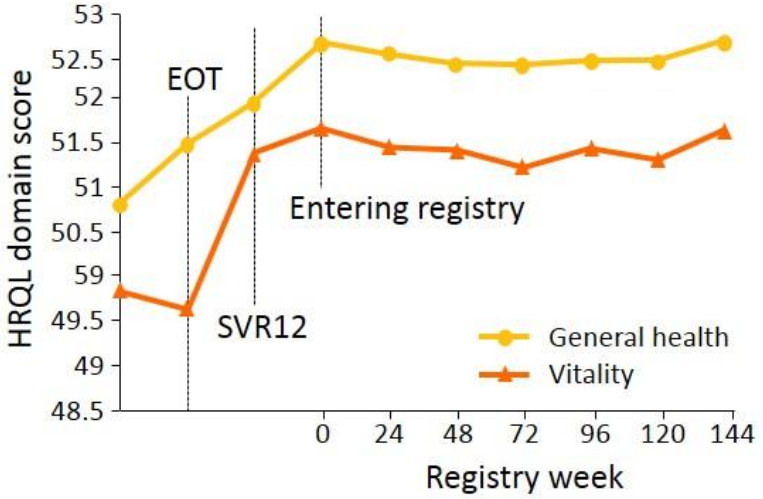
Qualify of Life After SVR12

HRQL outcomes in 3486 patients with SVR12

SF-36 summary scores



Greatest HRQL gains consistently observed
General Health and Vitality domains



Improvement in HRQL after achieving SVR is maintained in the long-term follow up

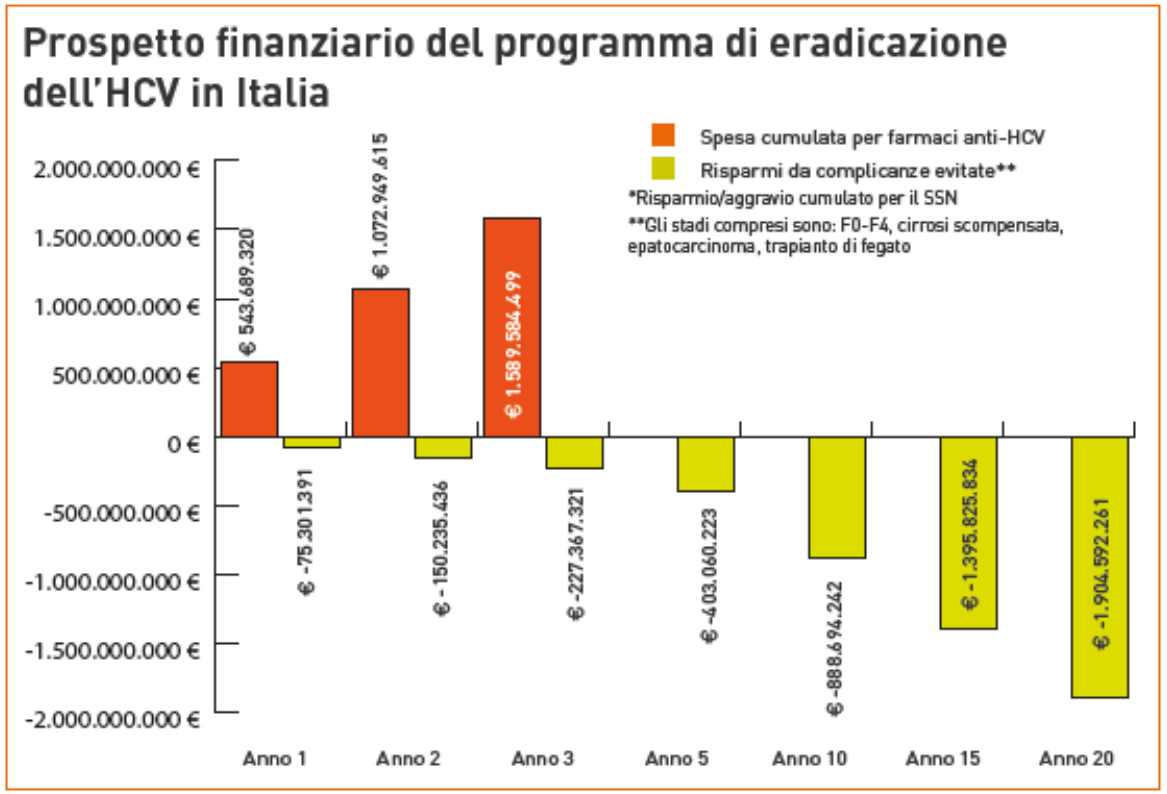
Younossi ZM et al AASLD 2017, Ab 64

SPESA E RISPARMI DEI FARMACI ANTI HCV ECONOMIA SANITARIA

I QUADERNI DI **quotidiano sanità.it**

TABELLA 4 **IPOTESI DI COSTI E RISPARMI SSN CON I DAA PER IL BIENNIO 2018-2019**

NUMERO RESIDUO DI PAZIENTI DA TRATTARE 2018-2019	133.000
SPESA DAAS PER PAZIENTE AL LORDO DEL PAYBACK	7.950 EURO
FONDO SPECIALE PER INNOVATIVI DAA	750 MILIONI €
SPESA DAAS PER PAZIENTE AL NETTO DEL PAYBACK	5.639 EURO
SPESA SSN PER PAZIENTE NON TRATTATO	16.000 EURO
RISPARMIO SSN PER PAZIENTE TRATTATO	10.361 EURO
RISPARMIO COMPLESSIVO SSN PER 133.000 PAZIENTI	1.378 MILIONI €
RISPARMIO COMPLESSIVO SSN ANNUO	689 MILIONI €



M. Ruggeri, A. Cicchetti. Il fondo per i farmaci innovativi. Quali prospettive per l'HCV? Relazione orale presentata al WEF-E 2018 – OTTAVO WORKSHOP DI ECONOMIA E FARMACI IN EPATOLOGIA – LE NUOVE SFIDE IN EPATOLOGIA" - ROMA, 12 GIUGNO 2018

WHO Vision

Eliminate viral hepatitis as a major public health threat by 2030

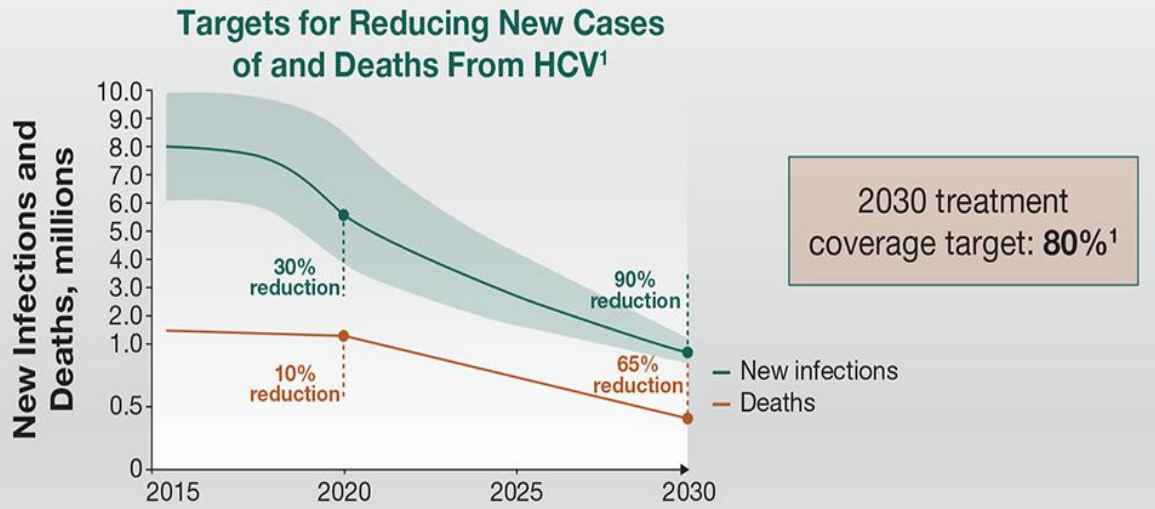
90% reduction in new chronic HCV infections

Treatment of 80% of eligible persons with chronic HCV infection

65% reduction in mortality rates

WHO Global Hepatitis Report 2017.

World Health Organization Global Hepatitis Strategy: Aiming for HCV Elimination

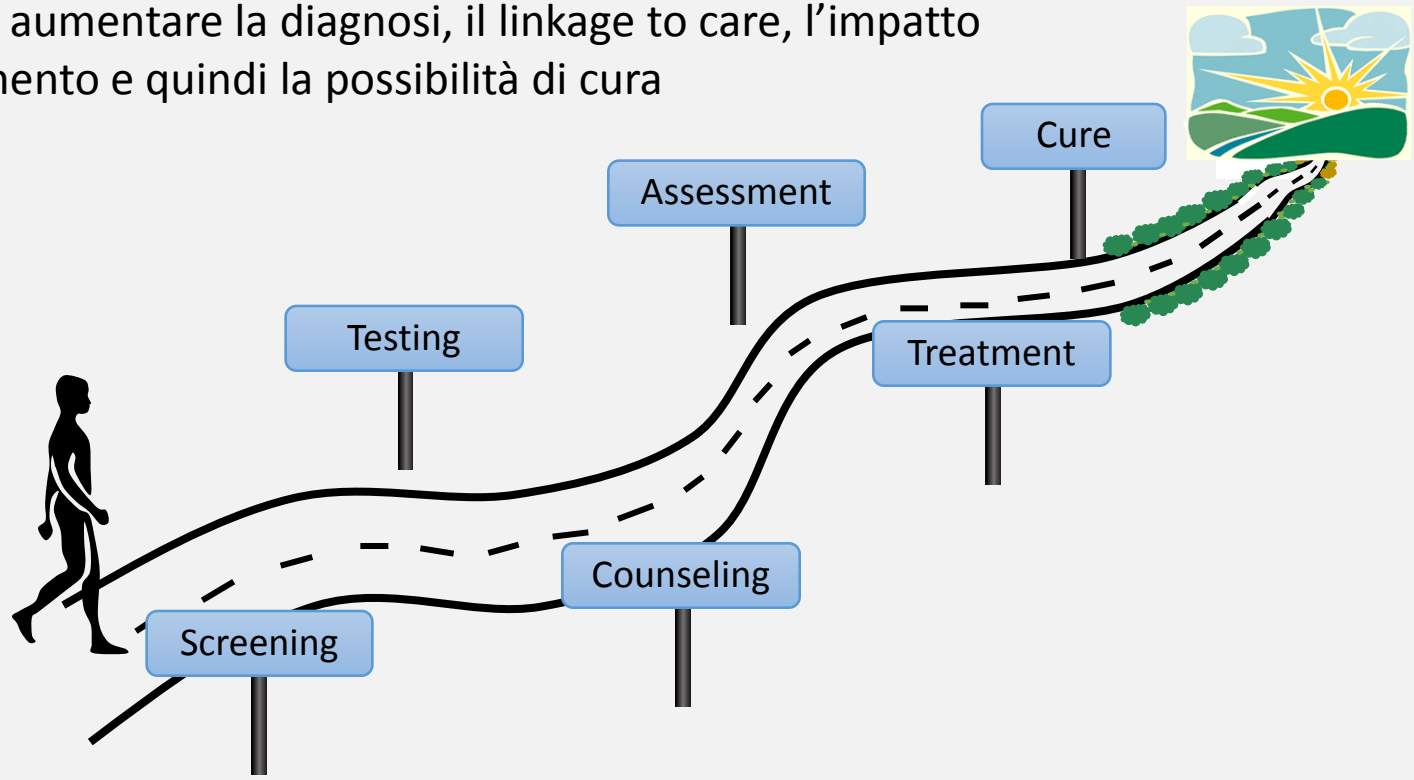


Scenario Clinico più frequente

- scoperta occasionale
- evidenza di indici biochimici o clinici di malattia epatica
- positività per l'anti-HCV in corso di screening
- anomalie in corso di indagini ecografiche o radiologiche dell'addome
- screening nell'ambito familiare
- Anti-HCV-HBsAg-HIV-HAV; Alanina-Aminotransferasi (ALT) Aspartato-Aminotransferasi (AST) Gamma-Glutamil Transferasi (gGT) Emocromo con formula e piastrine,PT-Glicemia, Creatininemia-Quadro proteico elettroforetico, Crioglobuline ,Sideremia , Transferrina, Col e TG
- BMI

Lo screening dell'epatite HCV è il primo passo…

Il controllo dell'infezione da virus C necessita di strategie mirate in grado di aumentare la diagnosi, il linkage to care, l'impatto del trattamento e quindi la possibilità di cura



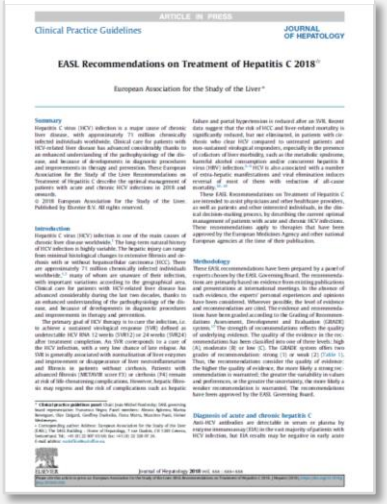
Screening per HCV

La disponibilità di cure altamente efficaci e gravate da minimi effetti collaterali, e l'evidenza che il trattamento antivirale abbia importanti vantaggi in termini di riduzione del rischio di evoluzione della malattia epatica e minore incidenza delle complicanze ad essa correlate, impone di ricercare l'infezione HCV nei seguenti gruppi di persone:

- soggetti sottoposti a trasfusioni di sangue o plasmaderivati
- soggetti con storia pregressa o attiva di uso di sostanze stupefacenti per via ev
- 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
- detenuti in carcere o in strutture socio-sanitarie
- conviventi o soggetti che possano aver avuto contatti a rischio con persone infette
- soggetti con comportamenti sessuali a rischio ed in particolare omosessuali maschi (MSM)
- soggetti che abbiano condiviso rasoi, spazzolini da denti, forbicine con soggetti HCV infetti
- soggetti nati da madri HCV positive
- soggetti con alterazione delle transaminasi

❑Tutte le persone nate tra il 1945 e il 1965 (baby boomers) almeno una volta nella vita anche in assenza di fattori di rischio

EASL
The Home of Hepatology



Clinical Practice Guidelines

JOURNAL OF HEPATOLOGY

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018

European Association for the Study of the Liver

The American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America Present

HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C

Last Updated: May 24, 2018
www.hcvguidelines.org

AASLD
AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES

IDSA
Infectious Diseases Society of America

HCV Test :sequenza in 2 parti

1. Test iniziale Anti HCV (screening)
   - Questo test per la ricerca degli anticorpi è disponibile dal 1989 e permette di stabilire se il soggetto è entrato in contatto con l'HCV e se ha quindi sviluppato anticorpi contro il virus, ma ***non distingue tra malattia pregressa o in atto***,
   - Non-reattivo ; nessuna presenza di antic. HCV
   - Reattivo indica:
     1. Infezione attiva da HCV o
     2. Pasata infezione da HCV che è risolta o
     3. Falsa positività
2. Test per HCV RNA (se HCV Ab pos)
   - Il test è diretto all'individuazione del genoma virale; la conferma definitiva della presenza del virus e quindi della diagnosi di epatite C avviene attraverso l'individuazione della quantità di particelle virali circolanti nel sangue, la ***cosiddetta carica virale o viremia***, mediante un test molecolare basato sulla polymerase chain reaction (PCR), una tecnologia molto sensibile che consente di rilevare anche quantità minime del genoma dell'HCV

   - Se questo test risulta positivo **(HCV-RNA quantitativo)**, significa che sussiste una replicazione virale in corso e quindi una infezione.(livelli soglia <10UI/ml)

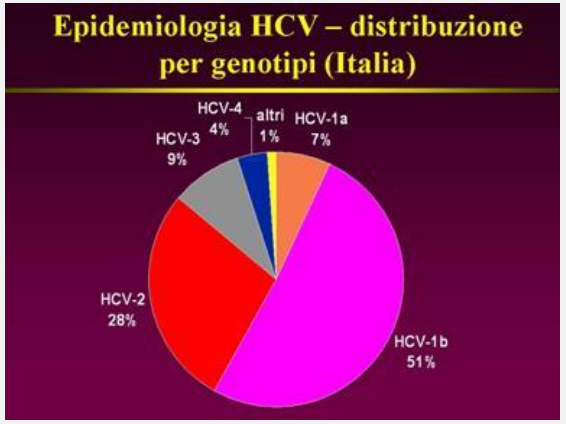
CDC. Testing for HCV Infection: An Update of Guidance for Clinicians and Laboratorians. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6218a5.htm

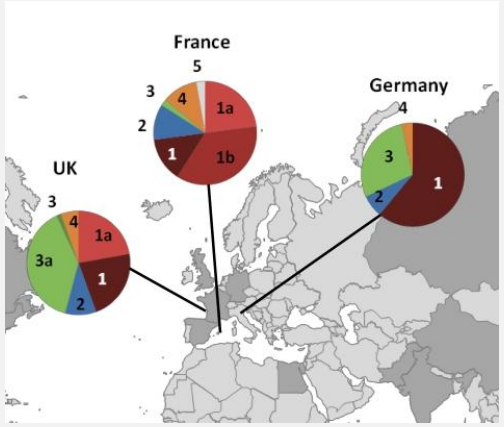
Necessità della Genotipizzazione di HCV

- I genotipi HCV sono distinti gruppi di virus che interessano popolazioni differenti e richiedono protocolli di trattamento specifici

- La genotipizzazione fa parte spesso del test dell'HCV RNA ed è necessaria per l'ottimizzazione del trattamento

Prevalence rate: 2~4% (0.4-0.8M)
GT Distribution:
GT1b=54% and GT2=45%
GT1a & GT3: rare

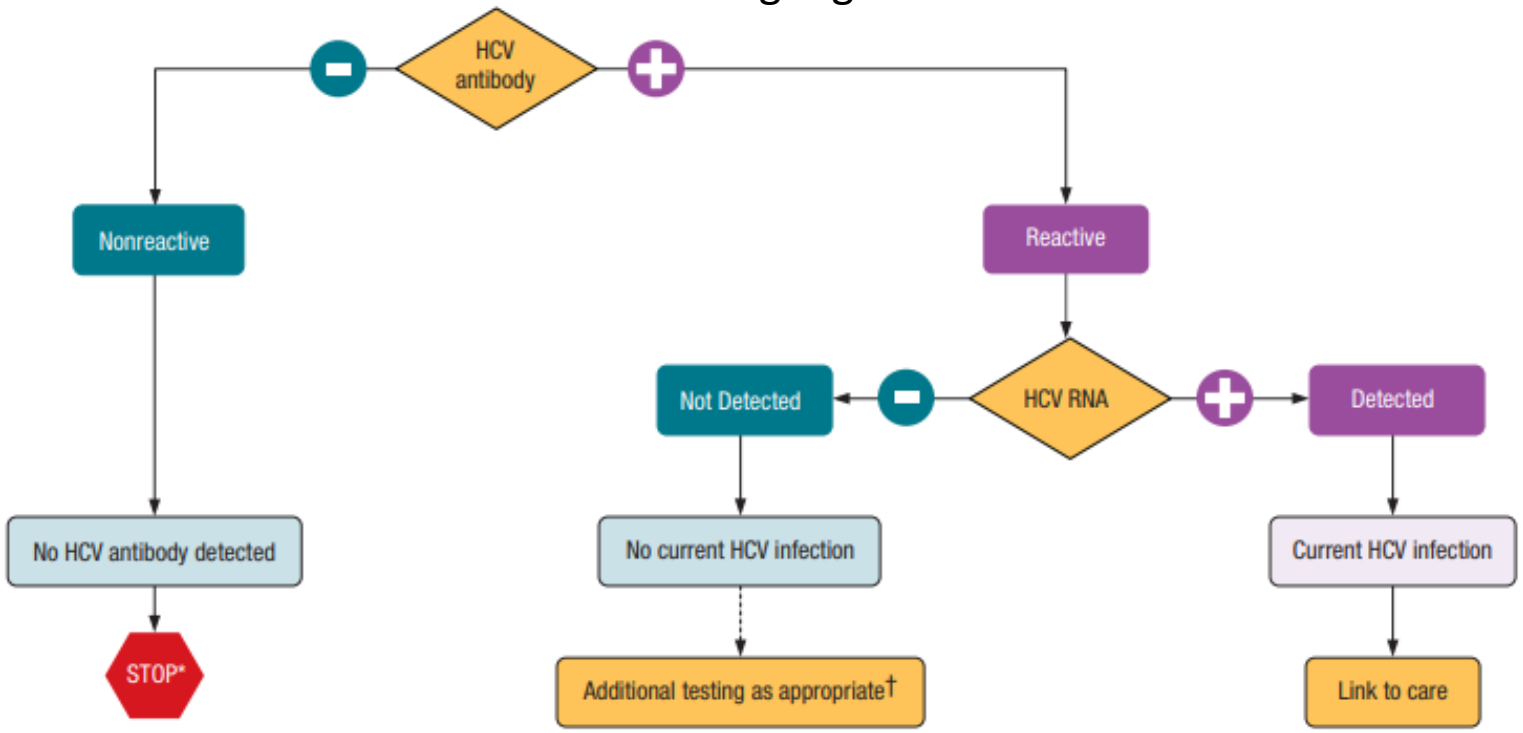




La diagnosi dell'epatite C
Conferma della Replicazione

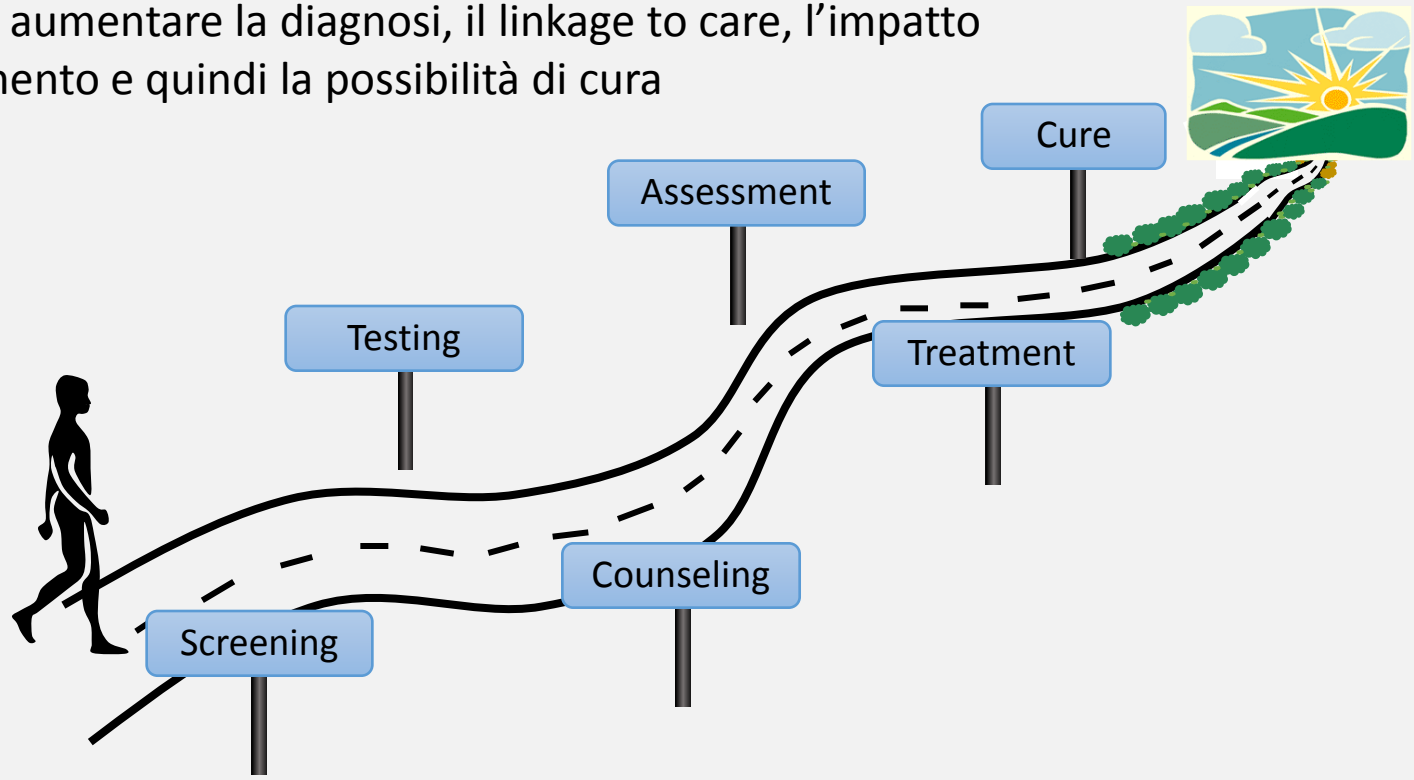
TEST OUTCOME	INTERPRETATION
HCV antibody nonreactive	No HCV antibody detected
HCV antibody reactive	Presumptive HCV infection
HCV antibody reactive, HCV RNA detected	Current HCV infection
HCV antibody reactive, HCV RNA not detected	No current HCV infection

CDC Testing Algorithm



Lo screening dell'epatite HCV è il primo passo…Counselling

Il controllo dell'infezione da virus C necessita di strategie mirate in grado di aumentare la diagnosi, il linkage to care, l'impatto del trattamento e quindi la possibilità di cura

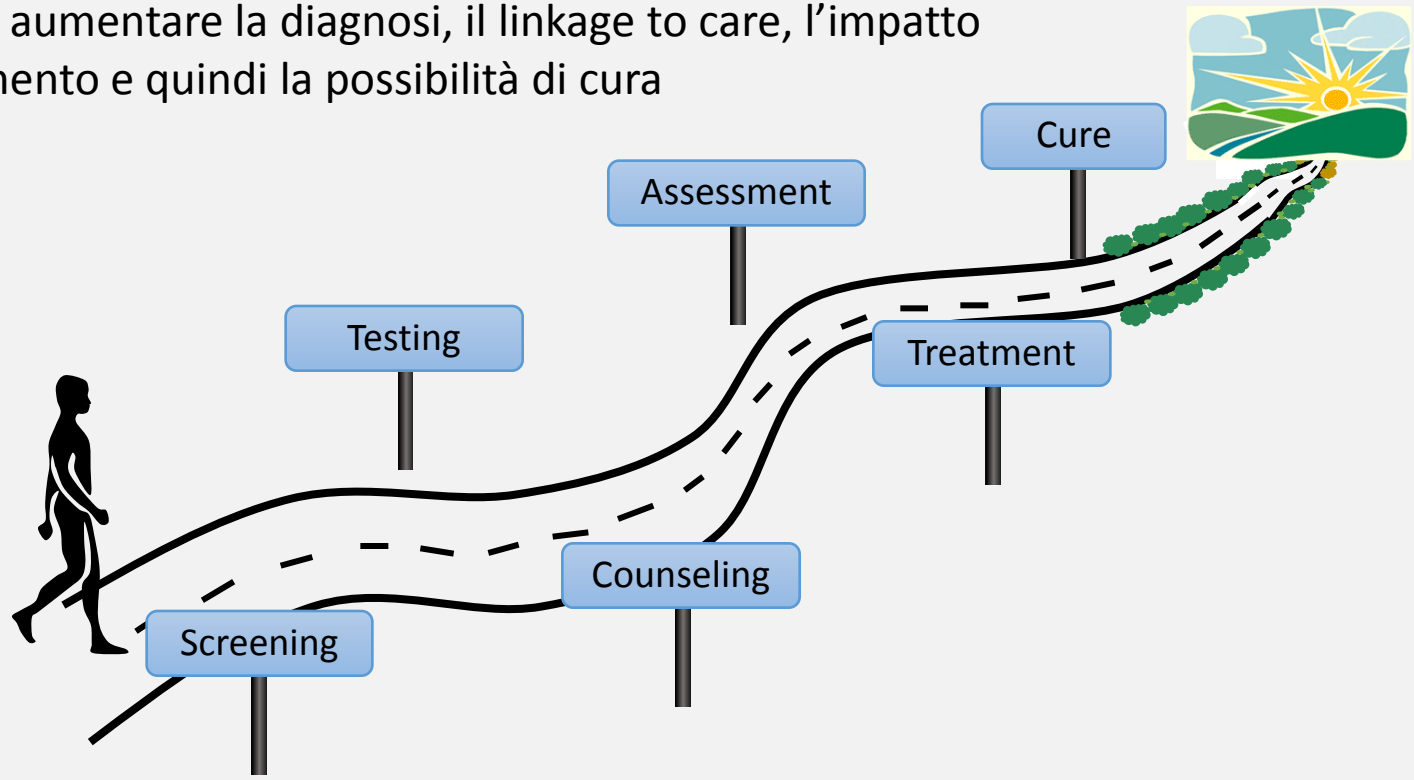


Counseling del paziente HCV positivo

- ✓ Non condividere aghi, siringhe o materiale da iniezione
- ✓ Non donare sangue, organi o altri tessuti
- ✓ Coprire ogni ferita od escoriazione con vestiti
- ✓ Non condividere lamette, spazzolini e altri oggetti personali che possano contenere tracce di sangue
- ✓ Considerare il profilattico durante i rapporti sessuali
- ✓Evitare l'utilizzo di alcool o droghe
- ✓Eseguire i test di screening per HAV e HBV (HIV) e fare la vaccinazione contro HAV e HBV se non ancora immune
- ✓Eseguire il follow up consigliato

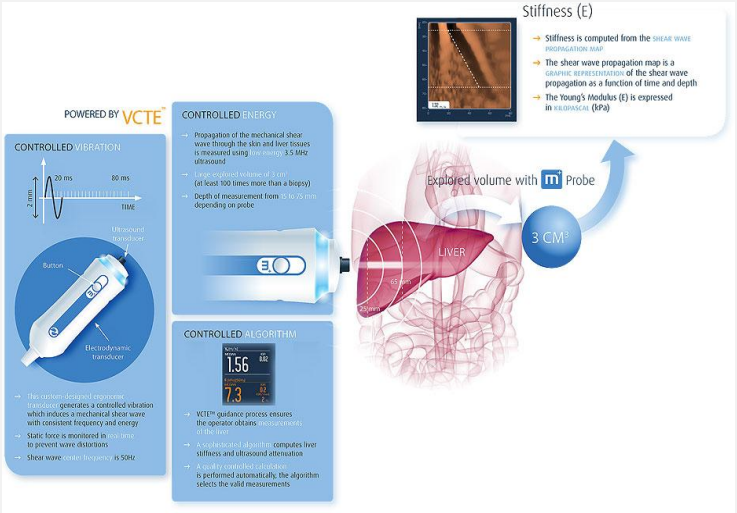
Lo screening dell'epatite HCV è il primo passo…Valutazione

Il controllo dell'infezione da virus C necessita di strategie mirate in grado di aumentare la diagnosi, il linkage to care, l'impatto del trattamento e quindi la possibilità di cura

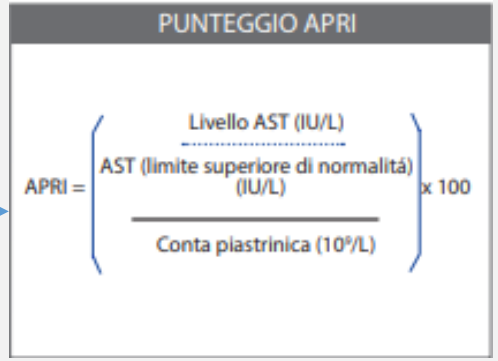


Valutazione Pre-trattamento

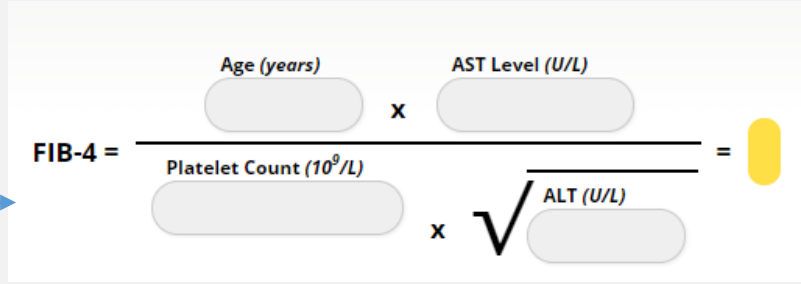
- Valutazione della fibrosis epatica:
  - Biopsia epatica
  - Elastografia epatica (Fibroscan)



  - APRI:
    - >1.0 suggests F3/4

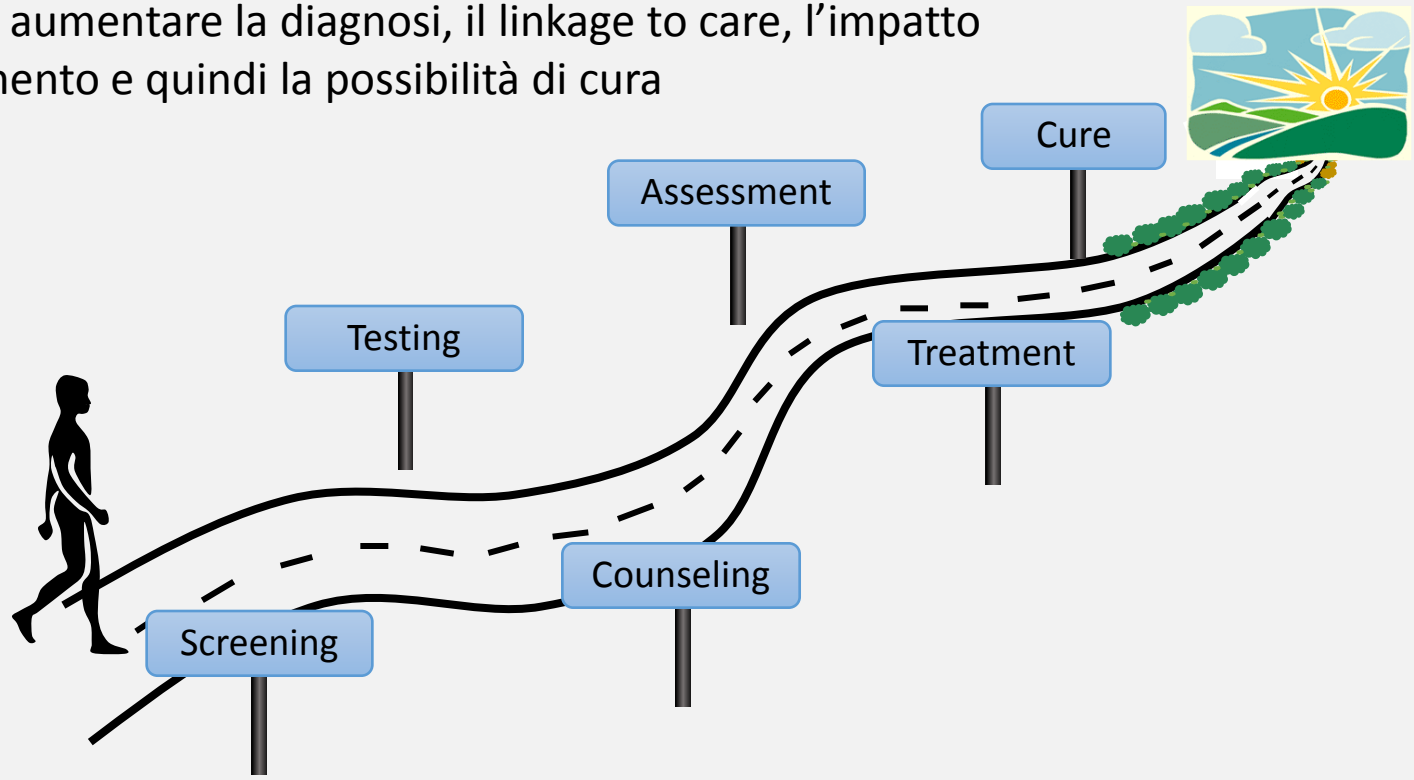


  - FIB-4:
    - >3.25 suggests F3/4

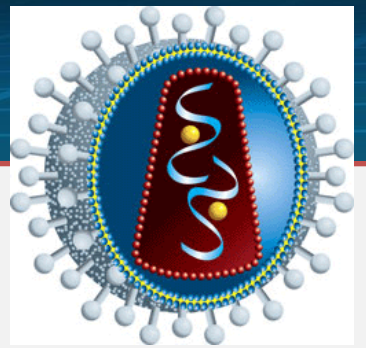


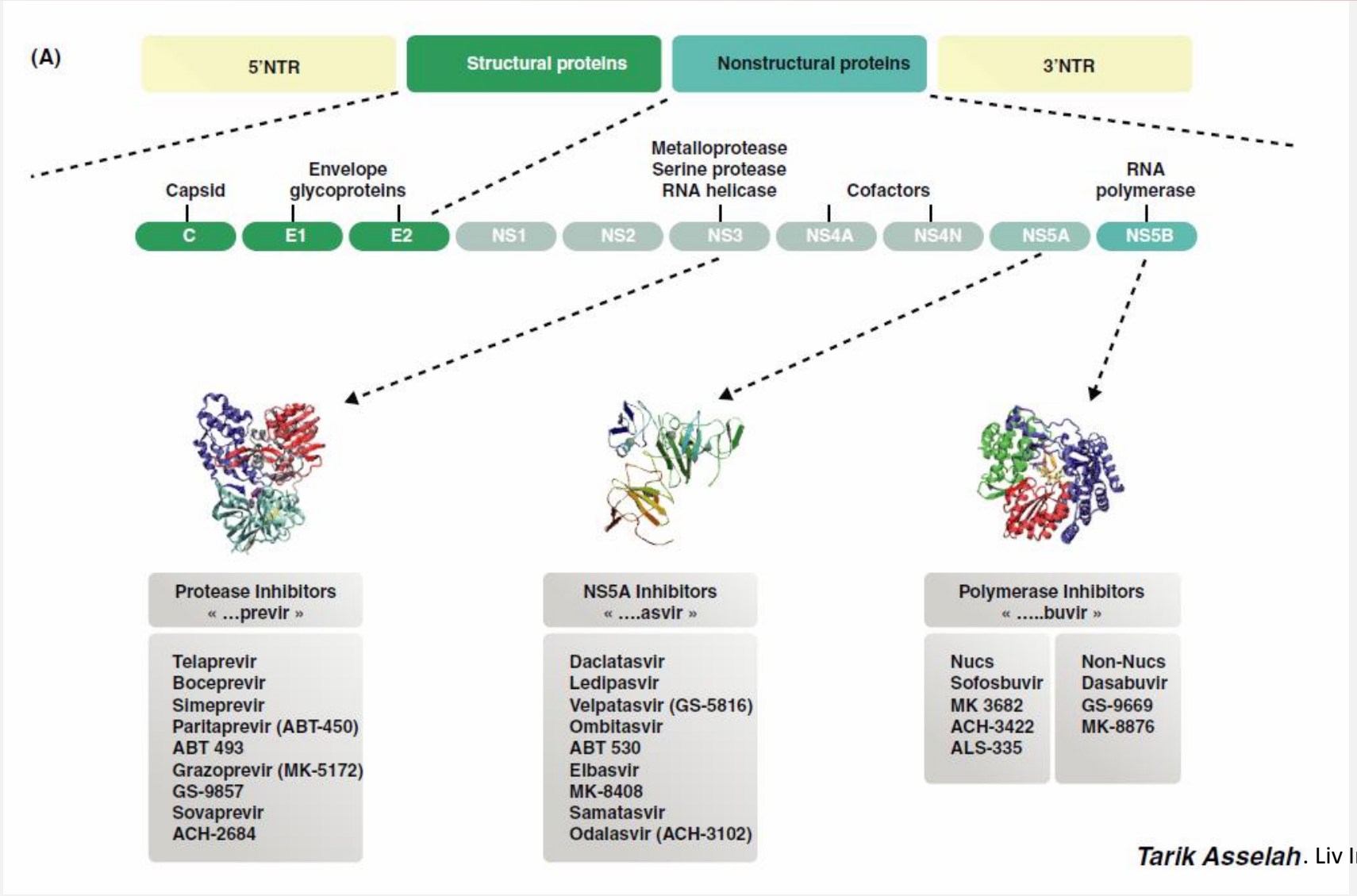
Lo screening dell'epatite HCV è il primo passo……..finalmente La Terapia

Il controllo dell'infezione da virus C necessita di strategie mirate in grado di aumentare la diagnosi, il linkage to care, l'impatto del trattamento e quindi la possibilità di cura



DAAs: meccanismo di azione





Tarik Asselah. Liv Inter 2016; 36 (suppl 1): 47-57

Los Angeles Times

New drugs offer breakthrough in treatment of hepatitis C

nature news

News

New drug targets raise hopes for hepatitis C cure

npr news

New Drugs For Hepatitis C Called Game Changers

Chi Trattare: Considerazioni Generali

- Si ritiene che non esistano controindicazioni al trattamento antivirale e che tutti i pazienti con epatite cronica abbiano dei vantaggi clinici dall'ottenimento della SVR

- Pertanto tutti i pazienti con infezione HCV andrebbero valutati per il trattamento antivirale

- Non esiste un limite di età per l'accesso al trattamento antivirale

- In pazienti con limitata aspettativa di vita per patologie extra-epatiche in cui l'ottenimento della SVR non modifichi la sopravvivenza, il trattamento antivirale non appare indicato

---

http://www.webaisf.org/pubblicazioni/documento-aisf-hcv-2018.aspx

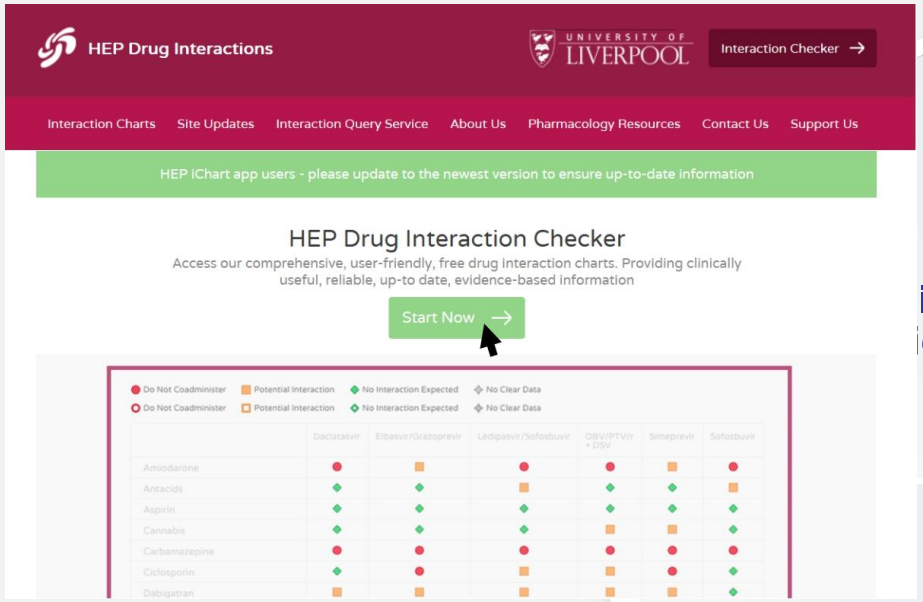
- **Treatment Indications**
- All treatment-naïve and treatment-experienced patients with compensated or decompensated chronic liver disease due to HCV must be considered for therapy

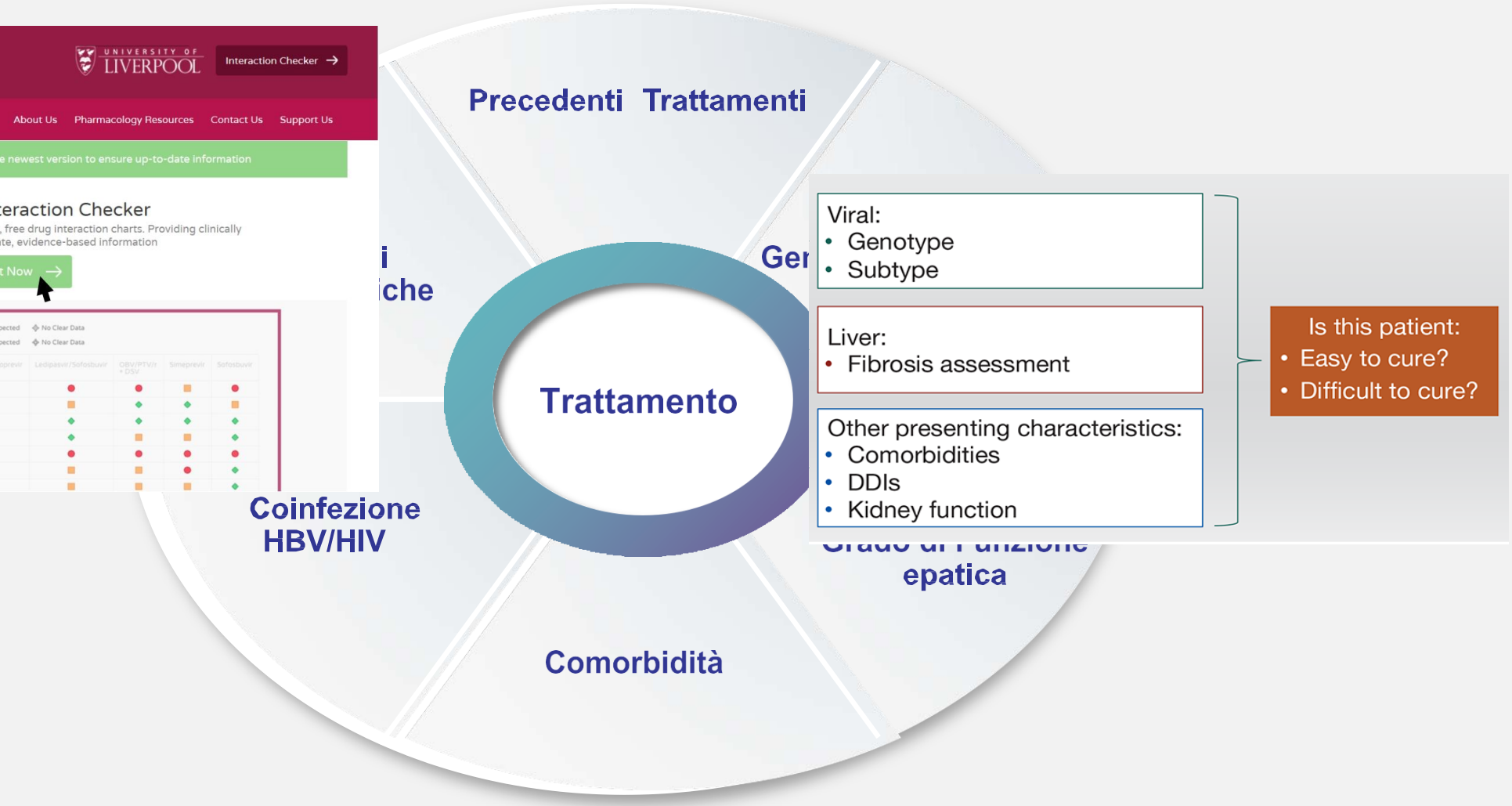
- => UNIVERSAL ACCESS TO THERAPY
- ***EASL HCV Treatment Recommendations. J Hepatol. 2018***

Epatite C – criteri AIFA

Criteri AIFA	Definizione	Urgenza di trattamento
Criterio 1	Pazienti con cirrosi in classe di Child A o B e/o con HCC con risposta completa a terapie resettive chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapianto epatico nei quali la malattia epatica sia determinante per la prognosi	alta
Criterio 2	Epatite ricorrente HCV-RNA positiva del fegato trapiantato in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione	alta
Criterio 3	Epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV-correlate	alta
Criterio 4	Epatite cronica con fibrosi METAVIR F3	alta
Criterio 5	In lista per trapianto di fegato con cirrosi MELD <25 e/o con HCC all'interno dei criteri di Milano con la possibilità di una attesa in lista di almeno 2 mesi	alta
Criterio 6	Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione	alta
Criterio 7	Epatite cronica con fibrosi METAVIR F2 e/o comorbilità a rischio di progressione del danno epatico	Bassa
Criterio 8	Epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-F1 e/o comorbilità a rischio di progressione del danno epatico	bassa
Criterio 9	Operatori sanitari infetti	bassa
Criterio 10	Epatite cronica o cirrosi epatica in paziente con insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico	bassa
Criterio 11	Epatite cronica nel paziente in lista d'attesa per trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo	bassa

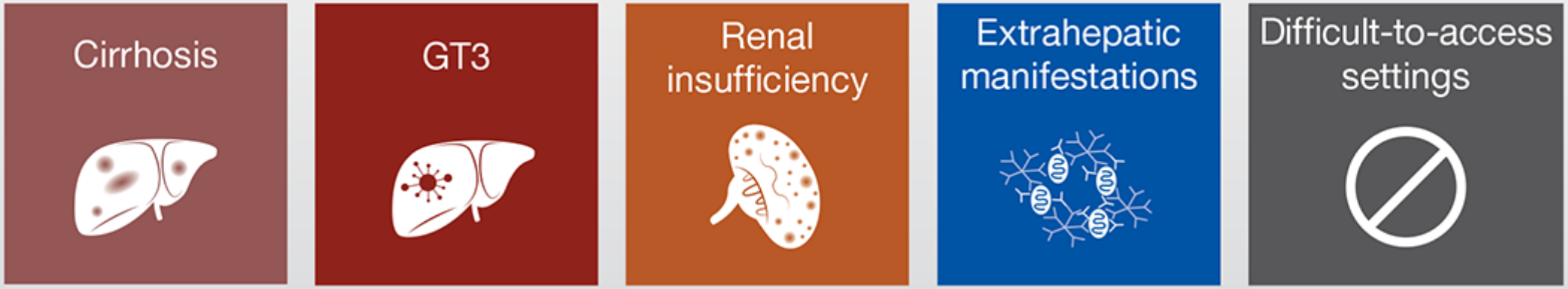
Caratterizzazione del Paziente pre-terapia





http://www.webaisf.org/pubblicazioni/documento-aisf-hcv-2018.

Difficult to Cure Patients

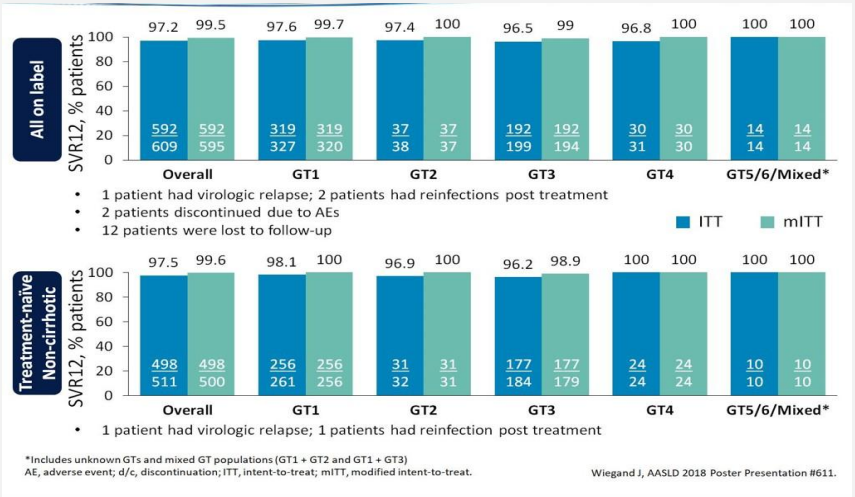


- Treatment requires specialist care to manage contraindications and drug interactions
- Pan-genotypic regimens may simplify care for patients with difficult-to-cure HCV

DAA di ultima generazione

PANGENOTIPICI

	GZR/EBR	SOF/VEL	GLEC/PIBR
Pangenotipico	No	Si	Si
Efficacia (SVR)	>95%	>95%	>95%
Pill burden/OD	1	1	3
Durata terapia (sett.)	12	12	8-16
Malattia renale severa	Si	No	Si
Insufficienza epatica iniziale	No	Si	No
Costo <9.000 Euro	Si	Si	Si



Real World Data : German Hpatitis Registry

Senza Cirrosi

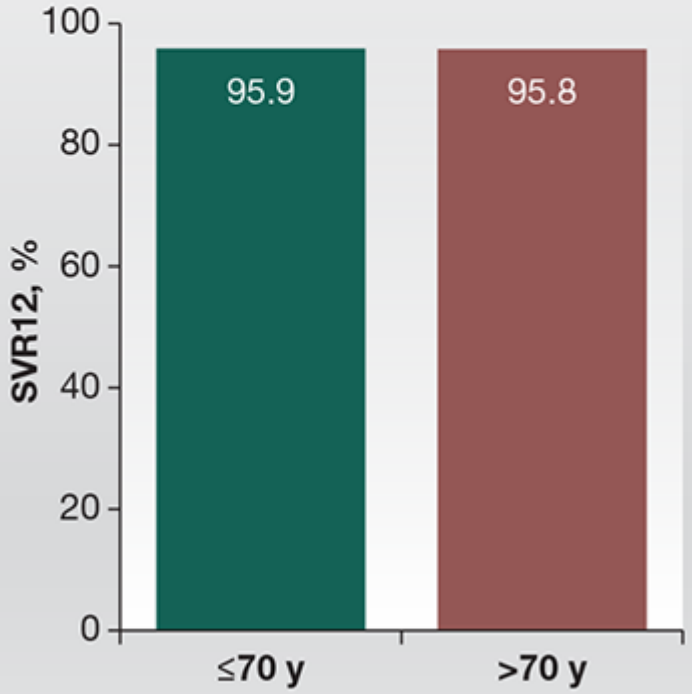
Genotipo 1a, 1b, 2, 3, 4, 5/6	
Sofosbuvir 400 mg + Velpatasvir 100 mg compresse	1 compressa al giorno da assumere col cibo per 12 settimane
Glecaprevir 100 mg + Pibrentasvir 40 mg compresse	3 compresse al giorno (totale 300 mg Glecaprevir+120 mg Pibrentasvir) assunte insieme una volta al giorno col cibo per 8 settimane
Genotipo 1b	
Elbasvir 50 mg + Grazoprevir 100 mg compresse	1 compressa al giorno, con o senza cibo per 12 settimane

Cirrosi compensata Child A

Genotipo 1a, 1b, 2, 3, 4, 5/6	
Sofosbuvir 400 mg + Velpatasvir 100 mg compresse	1 compressa al giorno da assumere col cibo per 12 settimane
Glecaprevir 100 mg + Pibrentasvir 40 mg compresse	3 compresse al giorno (totale 300 mg Glecaprevir+120 mg Pibrentasvir) assunte insieme una volta al giorno col cibo per 12 settimane
Genotipo 1b	
Elbasvir 50 mg + Grazoprevir 100 mg compresse	1 compressa al giorno, con o senza cibo per 12 settimane

Efficacy and Safety of Oral Direct-Acting Antiviral Regimens in Elderly Patients

Efficacy and Safety of All Oral DAA Regimens[a] in Patients ≤70 y and >70 y



Event, %	≤70 y	>70 y	All Patients
Any AE	52.7	54.3	52.9
Any SAE	3.2	6.1	3.5
Deaths	3.2	0.6	3.4

[a] Including SOF ± RBV (in patients with GT1a, 1b, 2, 3, and 4), SOF + SMV ± RBV (in patients with GT1a, 1b, and 4), SOF + DCV ± RBV (in patients with GT1a, 1b, 2, 3, and 4), LDV/SOF ± RBV (in patients with GT1a, 1b, 2, 3, and 4), OBV/PTV/r ± RBV (in patients with GT1a, 1b, and 4), OBV/PTV/r + DSV ± RBV (in patients with GT1a, 1b, 3, and 4).

Pan-Genotypic Treatment Regimens for HCV Infection: Safety in Easy-to-Cure Patient Groups

Treatment	Most Common Adverse Events, % (vs Placebo)
SOF/VEL[1,2,a]	Headache (29 vs 28), fatigue (21 vs 20), nausea (13 vs 11), nasopharyngitis (12 vs 10), insomnia (8 vs 9)
G/P[3,b]	Fatigue (11 vs 10), headache (12 vs 12)
SOF/VEL/VOX[4,c]	Headache (25-27 vs 17), fatigue (21-24 vs 20), diarrhoea (18-20 vs 12), nausea (12-14 vs 8)

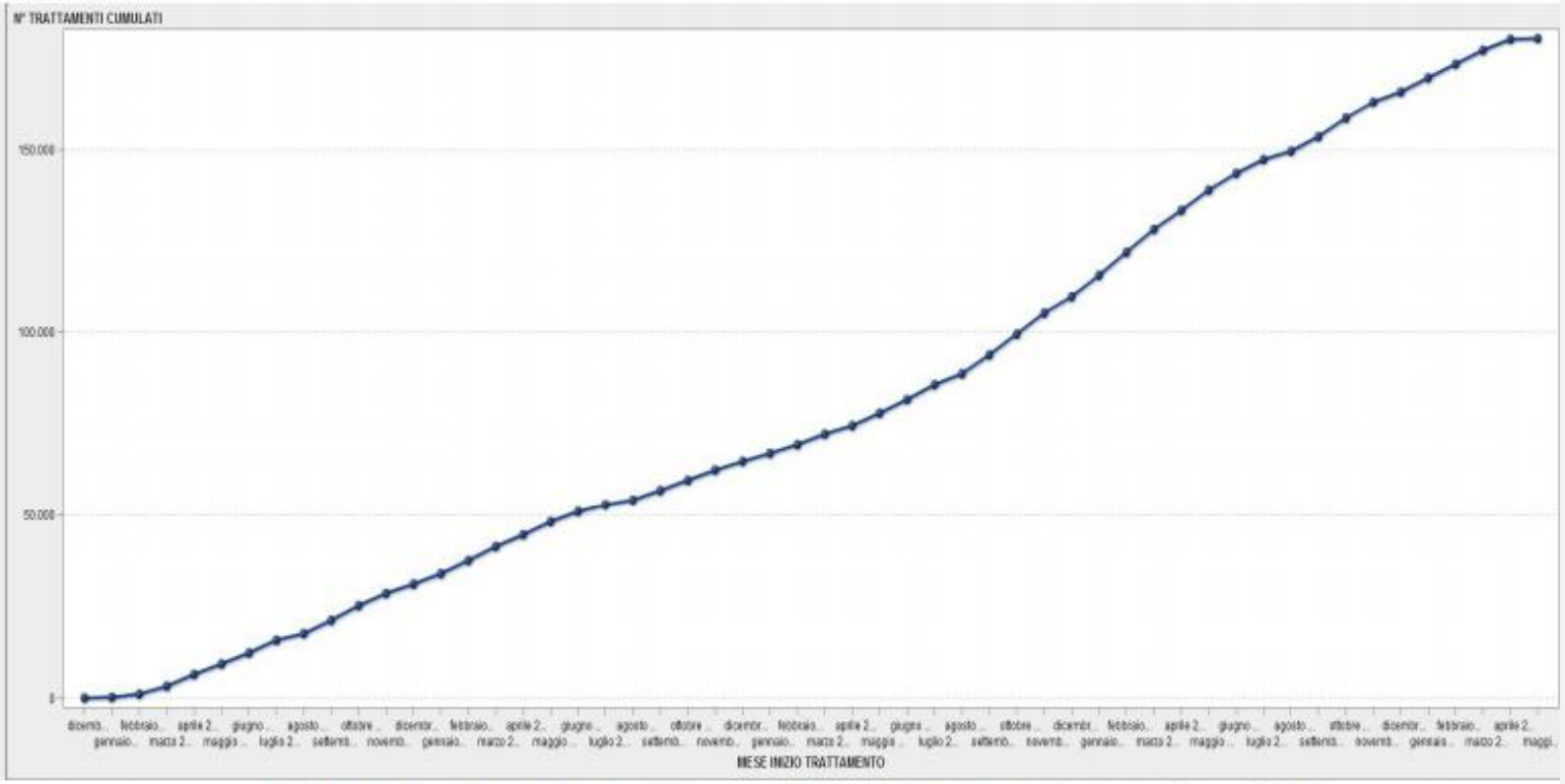
- Data from phase 2 and 3 clinical trials across genotype-specific DAA regimens demonstrate that these are well tolerated across patient groups[5]

[a] Due to the varying conditions in which clinical trials are conducted, adverse incidence rates of drugs in different trials cannot be directly compared. Data from three phase 3 trials (N = 1,035). [b] Data from patients with HCV GT2 infection in the phase 3 ENDURANCE-2 trial (N = 302). [c] Data from two phase 3 trials (N = 300).

Aggiornamento dati Registri AIFA DAAs - Epatite C cronica

06 Maggio 2019- Ufficio Registri di Monitoraggi

Trend cumulativo dei trattamenti avviati



180.334 «avviati» sono i trattamenti (solo pazienti eleggibili)
con almeno una scheda di Dispensazione farmaco

Criterio	N. Trattamenti
1	66.052
8	46.487
4	34.465
7	24.596
3	4.709
2	2.343
6	625
10	433
5	338
9	271
11	15

Obiettivo primario e impatto del trattamento dell'HCV (EASL)

Primary goal of therapy – cure HCV infection (SVR12 or SVR24) ossia la non rilevabilità di HCV RNA, ricercato tramite test PCR con limite inferiore di quantificazione ≤ 10 IU/mL

- La SVR12 corrisponde alla guarigione in quanto è mantenuta per 10 anni in >99% dei casi,determina una migliorata sopravvivenza, un ridotto tasso di complicanze epatiche e un miglioramento della qualità di vita
- La risposta virale sostenuta corrisponde alla guarigione definitive in quasi tutti i casi ed è frequentemente associate a:
  - Miglioramento delle manifestazioni extraepatiche
  - Migliormaneto/scomparsa della necro-infiammazione e fibrosis epatica
  - Regressione della fibrosis epatica avanzata (F3) o della cirrosi (F4)
  - Riduzione del rischio di HCC, insufficienza epatica, riduzione del rischio di HCC, mortalità legata o non legata alla malattia epatica, e trapianto epatico
- Il trattamento dell'HCV è uno degli interventi necessario per ridurre il carico globale di malattia

1. van der Meer AJ, et al. J Hepatol 2016;65:S95–S108; 2. D'Ambrosio R, et al. Hepatology 2012;56:532–43; 3. Nahon P, et al. Gastroenterology 2017;152:142–56; 4. van der Meer AJ, et al. JAMA 2012;308:2584–93; 5. Bruno S, et al. J Hepatol 2016;64:1217–23; 6. Lee M-H, et al. J Infect Dis 2012;206:469–77; 7. Singh AG, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:280–8;
8. Hefferman A, et al. Lancet 2019; doi: 10.1016/S0140-6736(18)32277-3;
EASL CPG HCV. J Hepatol 2018;69:461–511.

Sorveglianza Post-SVR:
Pazienti con Fibrosi Assente, Lieve o Moderata

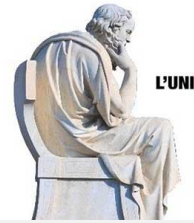
- I pazienti con fibrosi epatica assente o lieve-moderata e senza comorbidità al basale pre- terapia antivirale, a causa della bassissima probabilità di progressione della malattia epatica e di sviluppo di HCC, non hanno indicazioni a proseguire con il follow-up epatologico.
- I pazienti con fibrosi avanzata devono continuare ad essere seguiti presso centro specialistico, in cooperazione con i Medici di Medicina Generale
- I pazienti che presentino comorbidità di danno epatico o maniestazioni extraepatiche (es. sindrome metabolica, obesità, steatosi epatica, abuso alcolico, sovraccarico di ferro, autoimmunità, coinfezioni virali, crioglob.) rimangono a rischio di progressione della fibrosi. Si consiglia monitoraggio non invasivo della fibrosi epatica annuale tramite esecuzione di esami biochimici riguardanti la funzionalità epatica, del Fibroscan e di una ecografia addome superiore.

http://www.webaisf.org/pubblicazioni/documento-aisf-hcv-2018.aspx

Stima pazienti con diagnosi nota da curare al

Caratteristiche	Parametro di stima	Numero sog-getti	Stima pazienti residui	Fonte
Stima dei pazienti non eleggibili al trattamento	5%	12.002	228.041	Aggiornamento Stima EpaC indagine 2015 su centri autorizzati
Stima nuove infezioni HCV nel 2018	0,18 x 100.000 della pop. italiana	1.092	229.133	Proiezione dati SEIEVA 2016
Stima pazienti guariti nel corso del 2018	-	49 - 60.000	169.133 -180.133	Proiezione EpaC sui dati di monitoraggio settimanali AIFA
Stima pazienti deceduti nel corso del 2018	-	10.000	159.133 -170.133	Proiezioni sulla base dei dati ISTAT sulla mortalità 2015
Totale pazienti malati con diagnosi NOTA da curare al 1° gennaio 2019	-	-	**159.133 / 170.133***	-

*Nota: sono inclusi pazienti co-infetti, TD e detenuti.
Nota: Nella stima sono inclusi pazienti co-infetti, in detenzione ed in TD; Sono state inoltre considerate tutte le variazioni dovute a nuove infezioni e decessi HCV-relati (sia per il triennio 2015-17 che, in proiezione, per il 2018)



SCENARIO PAZIENTI NOTI E NON NOTI

Afferenti ai centri autorizzati

Mai arrivati ai centri autorizzati, con diagnosi nota

Sommerso

Pz. in lista attesa di cura

Pz. in strutture non autorizzate

Pz. presso MMG Mai inviati

Pz. tossi-codipendenti

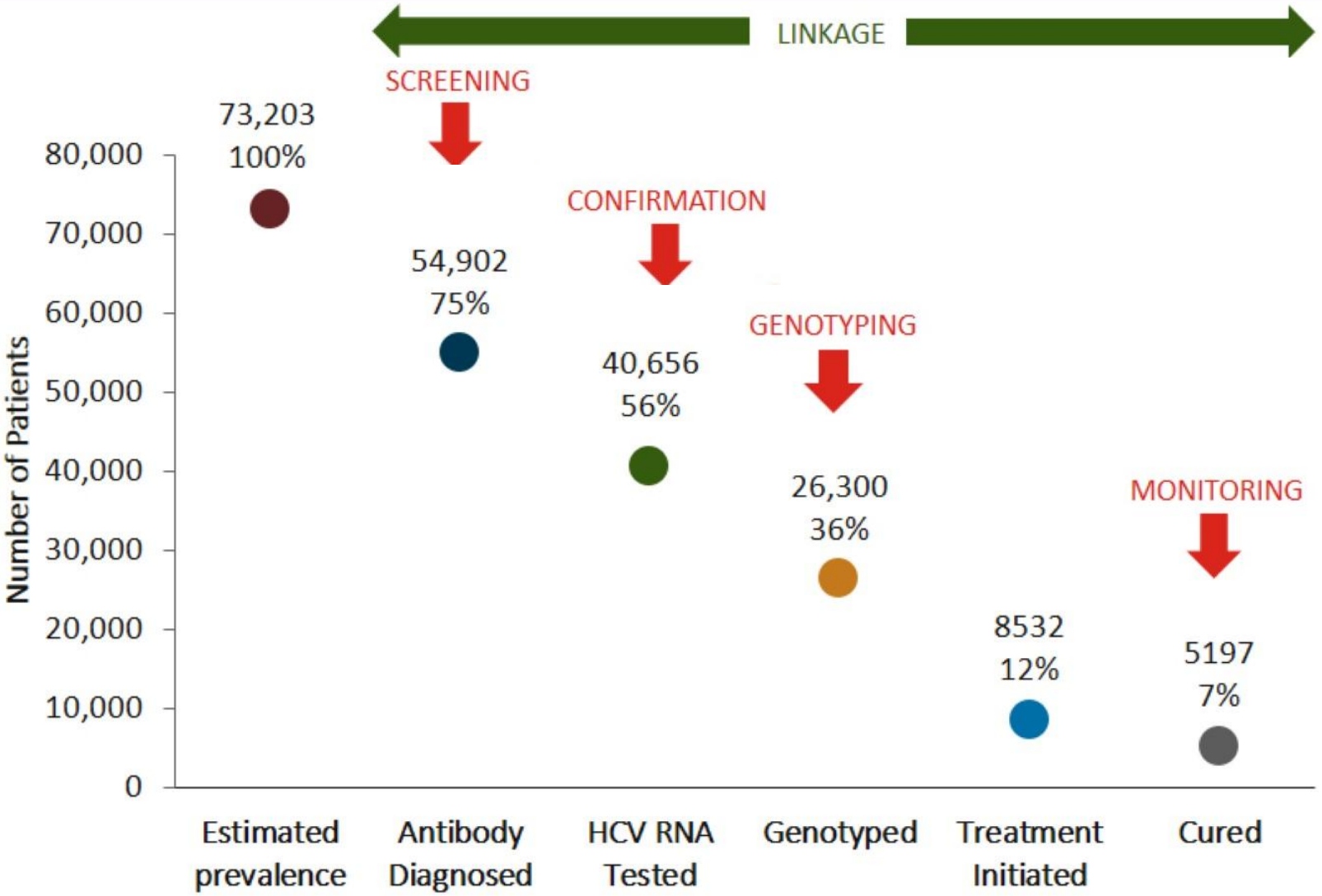
Pz. detenuti

Microbacini

CENTRI DIALISI
TRASFUSIONALI
(EMOFILIA, TALASSEMIA)
DIABETOLOGIA
CASE FAMIGLIA
COMUNITA' RECUPERO
ECC..

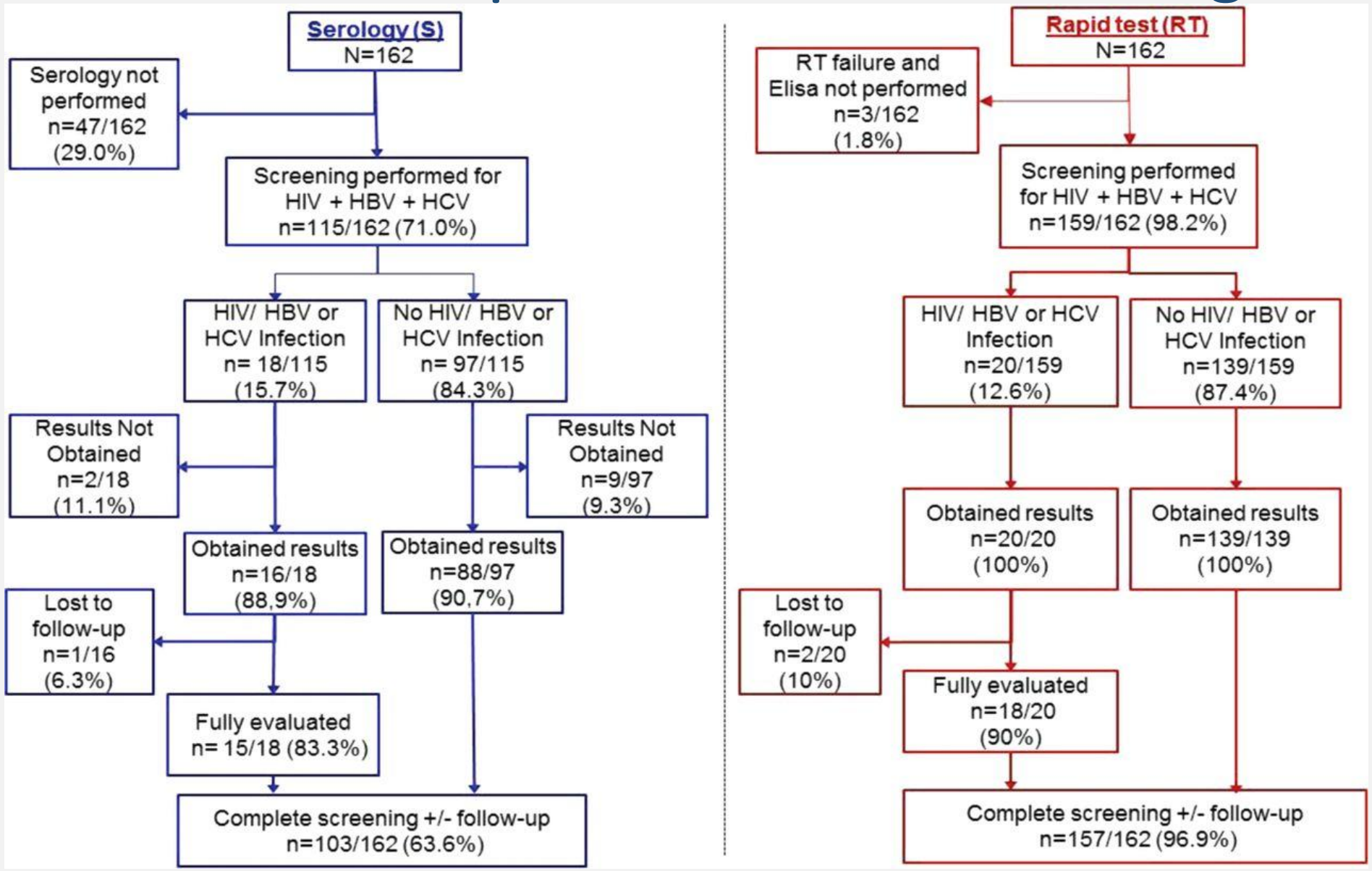
Extracomunitari regolari ed irregolari da aree ad elevata endemia

HCV Cascade of Care (British Columbia, Canada)



Janjua NZ et al., *EBioMedicine*. 2016;12:189-195.

Point-of-care tests improve outcomes in linkage-to-care

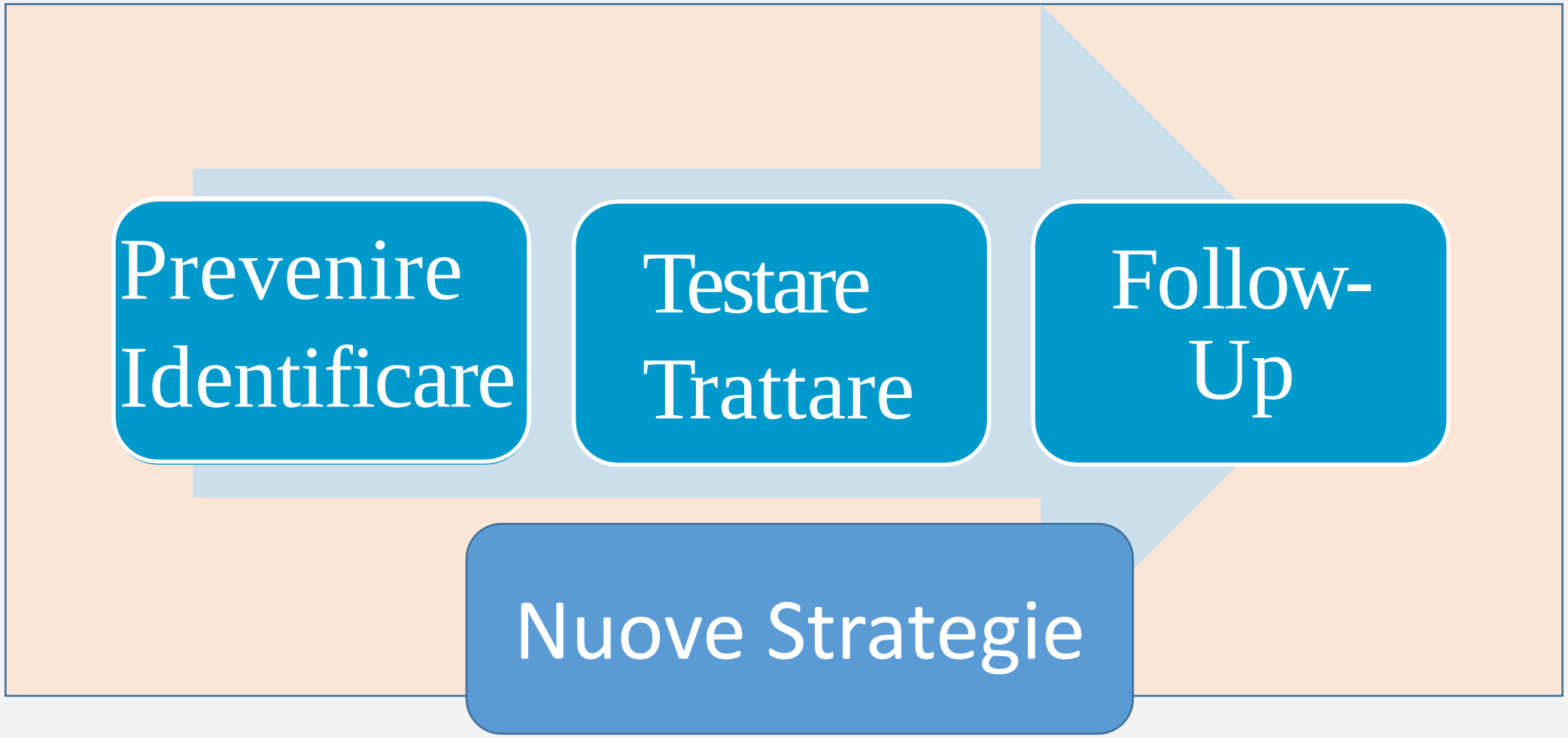


Bottero et al Open Forum Infectious Diseases 2015

STIMA PAZIENTI CON DIAGNOSI NON NOTA AL 1° GENNAIO 2019

Gruppo di popolazione	Stima dimensione gruppo	Stima % infezioni HCV non note	Fonte	Stima Min.	Stima Max.	Limiti
Tossicodipendenti	**41.600 – 55.000**	**Max 70%**	Ref. 1-4 Bibliografia	29.000	46.000	Possibile sovrastima per assenza d'informazioni affidabili
Detenuti	**4.000 – 17.000**	**Max 50%**	Ref. 5-8 Bibliografia	4.800	8.500	Possibile sovrastima per assenza di informazioni affidabili
Popolazione senza fattori di rischio < 65 anni	**37.150.185 (ISTAT)**	**0.013% (fino a 0.05%)**	Rapporti ISS ISTISAN 2009-15 sulle donazioni di sangue	4.800	18.500	% Derivante da screening su popolazione selezionata eseguita dai centri donazione sangue - possibile sottostima
Popolazione ≥ 65 anni	**13.528.550 (ISTAT)**	**20% del totale affetti da HCV in tale fascia di età**	Andriulli et al. – 2018[9]	35.400	57.500	Percentuali e proiezioni basate su studi che hanno identificato un gruppo di pazienti HCV con prevalenza più elevata (età anagrafica)
Coinfetti HIV / HCV	Compresi nelle categorie precedenti					
Extracomunitari senza permesso soggiorno	Non quantificabili					
TOTALE	**Stime ricavate sommando i valori minimi e massimi di ciascuna popolazione**					**71.200 -130.500**

Andriulli A et al; Eur J Intern Med.2018
EpaC Onlus 2018 aggiornamento. www.epac.it


Prevenire
Identificare
Testare
Trattare
Follow-
Up
Nuove Strategie

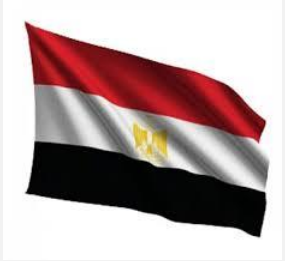
Come aumentare accesso alle cure?

- Migliorare lo Screening identificativo
- Semplificare le conferme diagnostiche
- Evitare ritardi per la Genotipizzazione
- Accelerare la presa in carico “linkage to care”
- Aumentare il numero dei prescrittori (maggiore coinvolgimento dell’assistenza primaria nel processo terapeutico)
- Semplificare il monitoraggio (follow-up delegato al MMG)

Screening Strategies

	Risk-Based Screening	Population Screening
	Identify and test only those with risk factors	Test a segment of the population (universal, baby boomers, immigrants,…)
Pros	• High yield • Cheaper	• High coverage rate • Easy to implement
Cons	• Need contact with healthcare system • Need to know/discuss risk factors • Test may be stigmatized • Those without risk factors can be missed	• More expensive • Need to choose the population • Low yield • May be stigmatizing to a population, eg, immigrants

Morgan JR, et al. *BMC Infectious Disease*. 2017; 17(suppl 1):118-127.

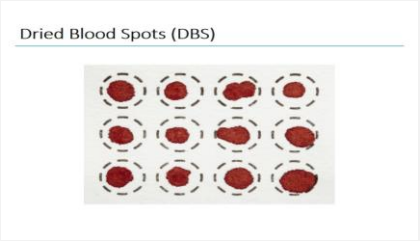


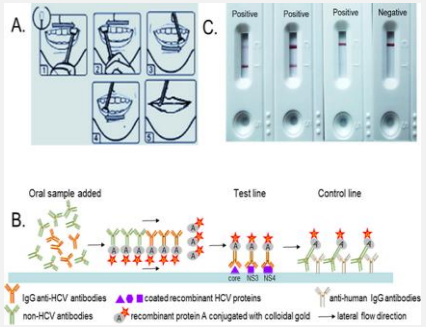
A mobile van delivers hepatitis C testing in Egypt

- A national screening programme was launched in 2018 that aims to screen 62 million adults and 15 million adolescents by 2020 Egypt. Almost 30 million people screened for hepatitis C in the first four months
- HCV Pos, free 12-week course of treatment with generic versions of direct-acting antivirals (overall cost per cure including diagnostics is $75.)
- The country has been divided into three regions, each covered by up to 7000 screening sites that operate 12 hours a day, seven days a week
- The Egyptian screening programme reached 78%
- Test and Treat programme was implemented in 73 villages and achieved cure in 84% of people; people diagnosed with hepatitis C. Treatment was started a median of 2 weeks after diagnosis.
- point-of-care tests for hepatitis C RNA (Gene Xpert machine can carry out a viral load test in two hours) Four hundred and seventy-five people were screened in one day;

Shiha GS et al. *Towards HCV elimination: Feasibility of complete linkage to care by testing and treatment on the same day as screening: a pilot study.* The International Liver Congress, Vienna, abstract PS-069, 2019.

La diagnosi dell'epatite C
Conferma della Replicazione
Nuove Strategie





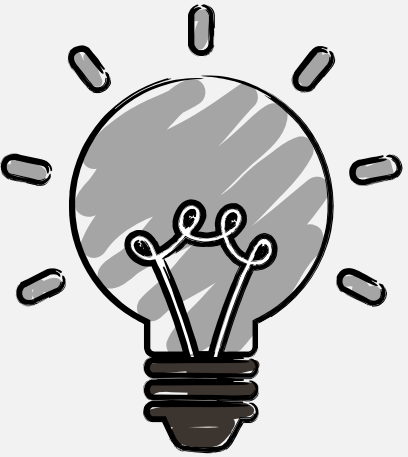
- Reflex Testing: testare immediatamente per HCV-RNA senza richiamare il paziente
- DBS (dried blood spot): sia per Anti-HCV che per HCVRNA con alta sensibiltà e specificità
- Test sulla saliva
- HCV core Antigen test: potrebbe rimpiazzare ricerca HCVRNA ed è basato su un semplice test ELISA
- Point of Care Test per HCV RNA con soglie <1000 IU/mL sono in sviluppo

Yang RF, Liu Y, Zhao CY, Ding YX, Chen Y, et al. (2019) A novel point-of-care oral anti-HCV assay: Is it reliable for screening hepatitis C virus infection in the era of direct-acting antivirals?. PLOS ONE

Enhance diagnosis, linkage to care and treatment

new intervention to scale-up hepatitis C testing and treatment among people who inject drugs attending needle and syringe programs.

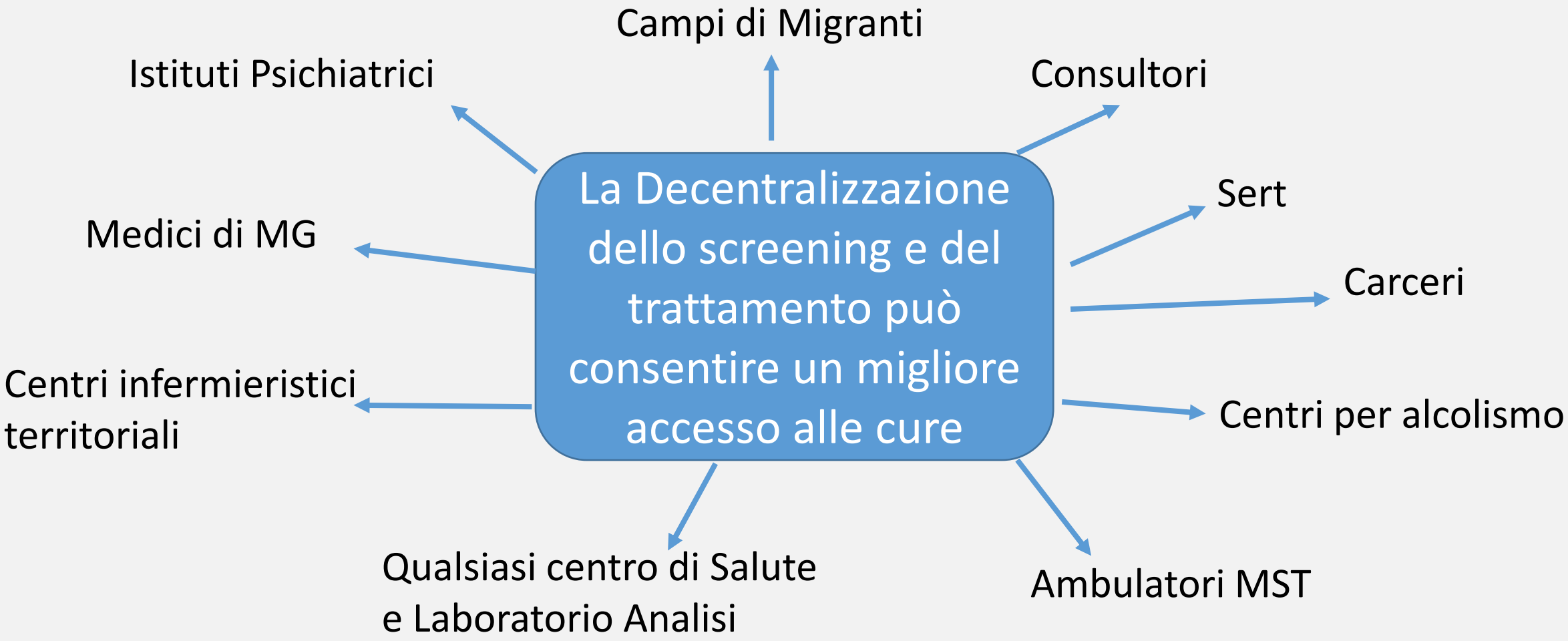
Micro eliminazione di Gruppi Target
Pensare Globalmente ed Agire localmente



II CATEGORIA
ESSITA DI UN APPROCCIO
ROPRIATO

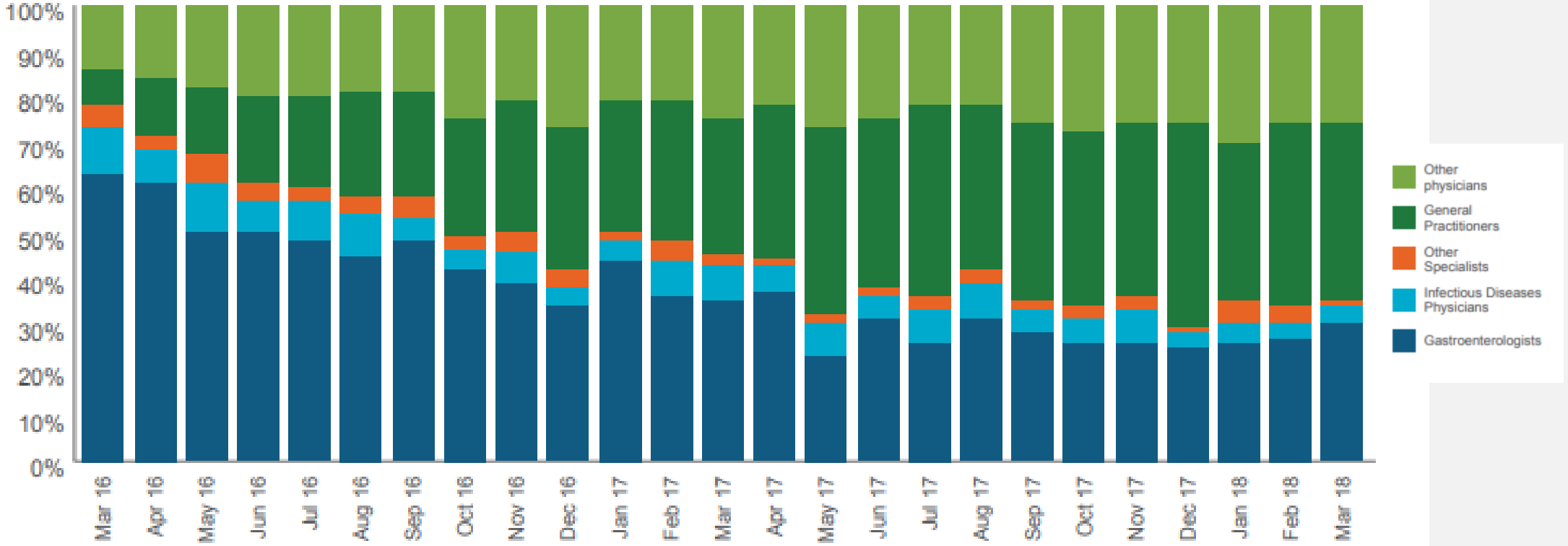
Lazarus JV et al.J Hepatol 2017.

DECENTRALIZZARE LO SCREENING E LA TERAPIA



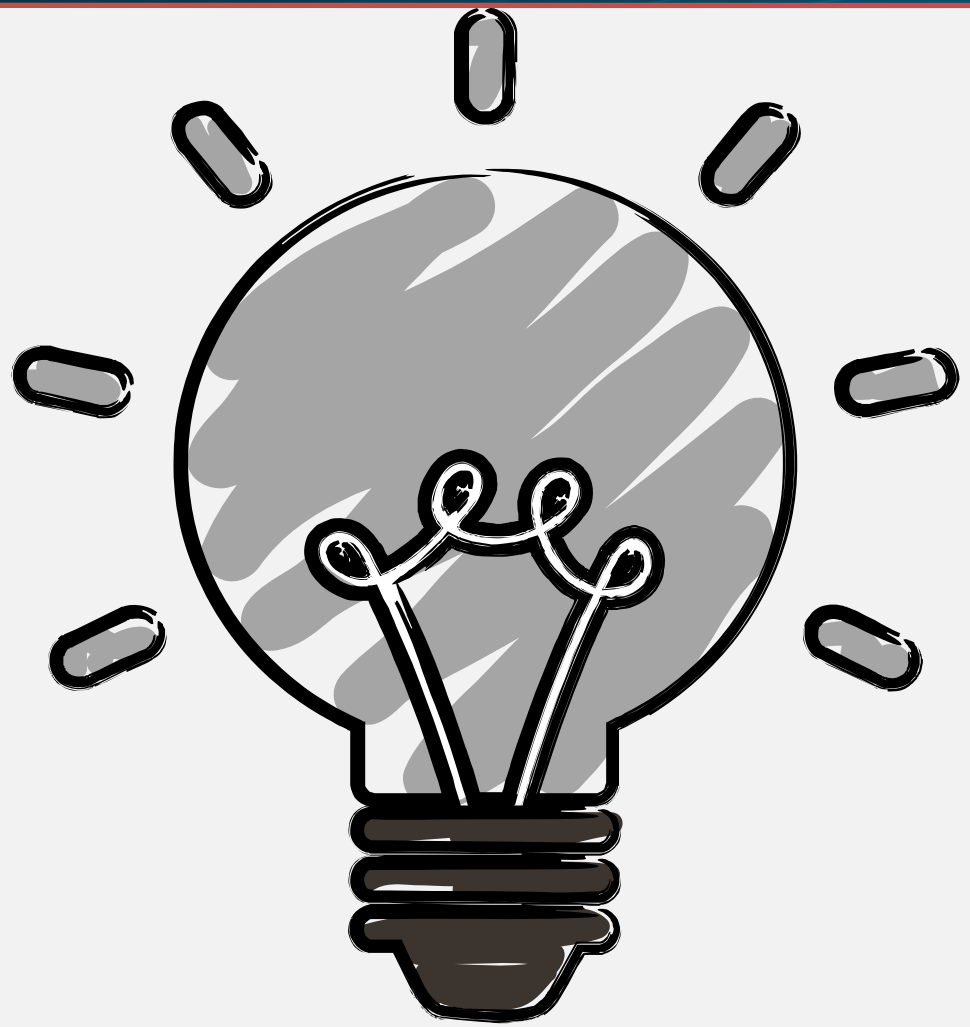
Applegate TA, Infect Dis Clin N Am 32 (2018)

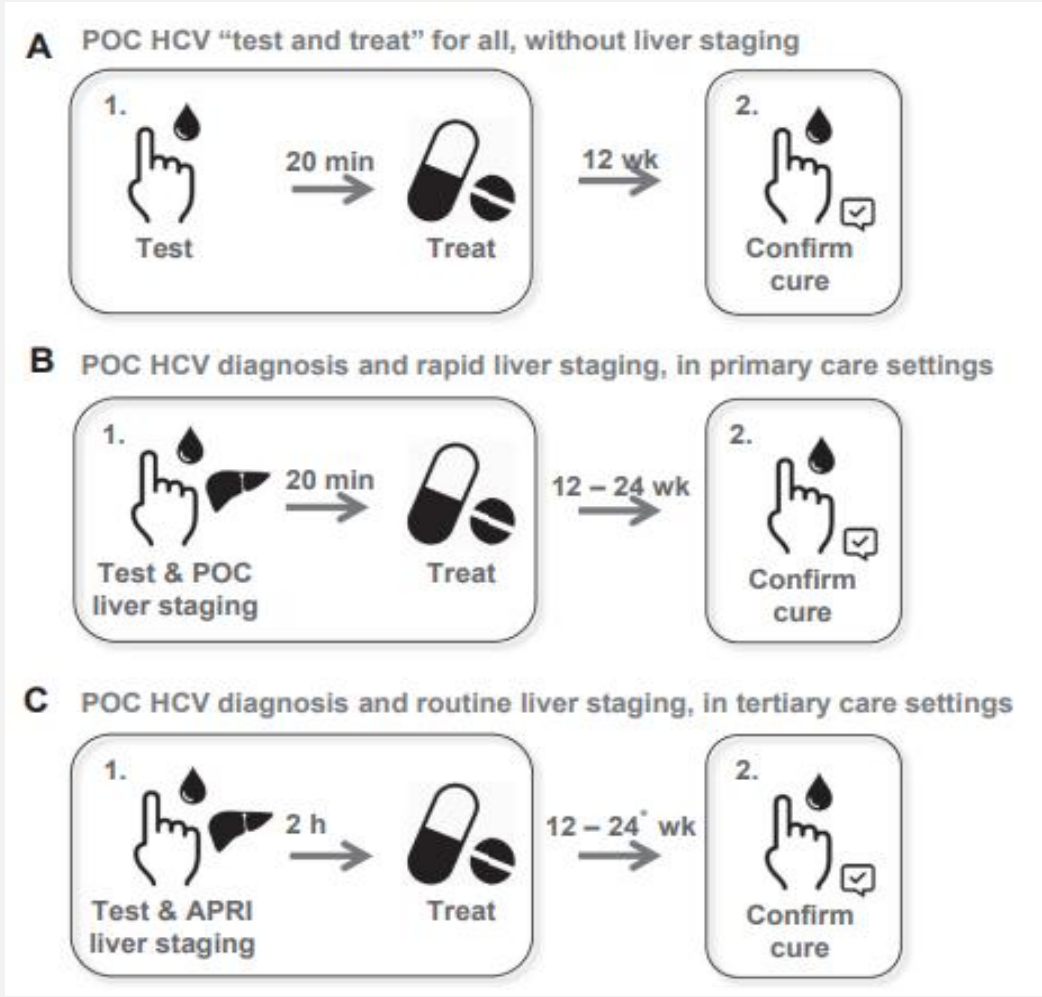
Come migliorare l'accesso alle cure: modello Australiano



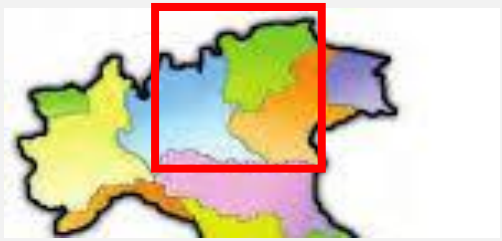
Other physicians included supervised medical officers (e.g., interns, resident medical officers, and registrars), public health physicians, temporary resident doctors, other/unclassified non-specialist and undefined.

Test and treat models: the future?





Infect Dis Clin N Am 32 (2018)



Regione Lombardia

Modelli Organizzativi di riferimento : Progetto Navigatore (Nuovi AntiVIrali per epatite C Gestione ATtraversO un Registro degli Esiti)

- 22 centri strutture pubbliche e diversi altri centri strutture private

- Sulla base dei trattamenti eseguiti, è stato calcolato che per trattare 80.000 pazienti con una terapia standard di 12 settimane con 5 visite ambulatoriali sarebbe necessario eseguire 400.000 visite all'anno.
- ----aumentare il numero dei centri
- ----aumentare il numero dei soggetti che possono prescrivere i farmaci e trattare
- ----ridurre il numero delle visite necessarie per il trattamento

Cambiamento della filosofia organizzativa del sistema

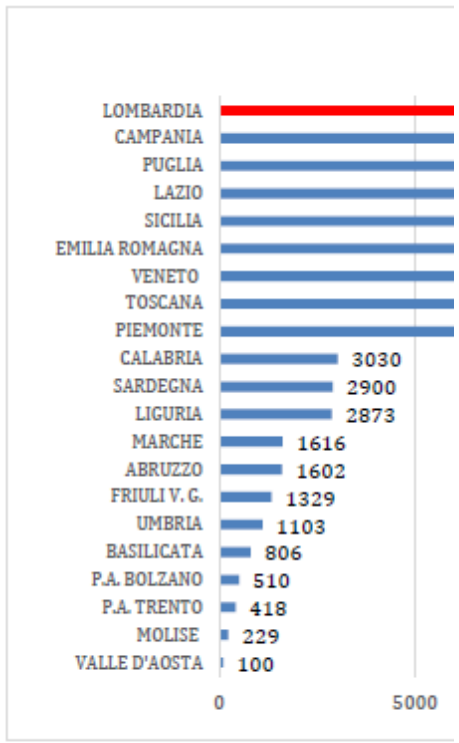
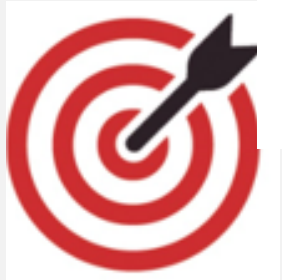


Figura 8. Numero terapie avviate nel 2017. *Fonte: N.*

Il **modello a rete** impiega **circa 4,5 anni (-48%)** per completare la lista di attesa, contro **8,7 del modello centralizzato**

Il modello a rete mostra un **vantaggio di costo totale**, cumulato nell'arco di nove anni, pari a **€ 1.800.000** per esaurimento più rapido della lista di attesa



The Brescia HCV network

	n. Pazienti
cia»	3079
amo»	2811
linico, Milano	2276
acco, Milano	2249
Matteo, Pavia	2151
a' Granda Niguarda, Milano	1526
an Paolo, Milano	1217
an Gerardo, Monza	1194
an Raffaele, Milano	997
i Circolo, Busto Arsizio	963
	18.463/25188

nbardia – giugno 2018

o Hub&Spoke (H&S

cina

to della logica del centro HUB come unico

ida diminuzione, stimati intorno a € 7.200 a paziente

ia della cura e scarsi effetti collaterali

RETE REGIONALE PER LA DIAGNOSI ED ELIMINAZIONE DELLA EPATITE C

- OBIETTIVI :
  - CONTROLLO E PROGRESSIVA ELIMINAZIONE DELLA PATOLOGIA DALLA POPOLAZIONE
  - OTTIMIZZAZIONE DEGLI I NTERVENTI IN TERMINI DI EFFICACIA CLINICA, EQUITA' DI ACCESSO e COSTO/BENEFICIO

- STRUMENTI : PDTA STRUTTURATO PER :
  Definizione dei gruppi a rischio come target di screening mirato
  Algoritmi diagnostici per infezione attiva e per patologia associata

  Ruolo dei MMG
  Ruolo dei Centri Clinici non specialistici
  Ruolo dei Centri Donazione del Sangue, SERT, Altri Centri con Casistiche a rischio significativo

  Ruolo dei Centri Clinici Specialistici (HUB di Terapia)

- IMPLEMENTAZIONE : attraverso attività educazionale
  Governing Board
  Registro dei Flussi e degli Esiti

In Sintonia con Piano Epatiti /PDTA Nazionale

- programma di "linkage to care«
- I: la comunicazione dell'innovazione terapeutica ai Medici di Medicina Generale (1000 MMG) attraverso incontri.

  II: apertura della Rete Sicilia HCV ai MMG attraverso agende informatiche, un percorso diagnostico condiviso, la disponibilità di visite nei centri specialistici e la possibilità di seguire l'iter diagnostico e le decisioni terapeutiche dei loro paziente direttamente sulla piattaforma web-based della rete
- micro-eradicazione nelle popolazioni speciali talassemici e emofilici,
- pazienti con infezione da HIV,
- pazienti che fanno uso di droga o che praticano terapia sostitutiva nei SerD
- progetti nelle carceri. Coinvolgimento dei direttori dei 23 carceri della Sicilia, dei Medici e degli educatori sociali che lavorano all'interno delle carceri
- In ultimo è stata attivata una partnership con la Croce Rossa Italiana, che è capillarmente diffusa nel territorio e che è titolare di un progetto di screening, il primo in Italia "MEET TEST and TREAT

CONCLUSIONI

- Ci sono ancora 160-170000 persone con HCV in attesa di terapia in Italia(più il sommerso)
- Molti di questi pazienti sono esposti nel lungo termine a complicanze epatiche ed extra-epatiche che possono mettere in pericolo la vita
- La maggior parte dei pazienti affetti da HCV sono inconsci della loro malattia
- L'intensificazione dello screening, la diagnosi più rapida possibile (POC) e la semplificazione della Presa in carico per la Terapia dei pazienti HCV sono gli elementi fondamentali richiesti per raggiungere l'obiettivo della WHO di eliminare l'infezione da HCV entro il 2030
- Il lavoro in Rete ha portato a risultati fondamentali
- In futuro l'allargamento della Rete al territorio ed ai MMG potrebbe essere necessario per garantire una maggiore emersione del Sommerso
- La terapia del paziente «Facile da Trattare «potrebbe essere condivisa con il territorio per le popolazioni fragili e difficili da raggiungere.

Dal 2020, i farmaci **antivirali** anti-HCV usciranno dal **Fondo speciale**, in quanto scadranno i 36 mesi per cui un farmaco è considerato innovativo e può essere inserito nel fondo ad hoc da 500 milioni.
Se ad oggi sono stati circa 180 mila i **pazienti italiani** trattati, per quella scadenza si calcola che ne mancheranno all'appello tra i 190 e i 250 mila, per una **spesa** variabile tra gli 855 milioni e 1,1 miliardi in tre anni.
Un costo che a quel punto, andrà a carico della spesa diretta per i farmaci (sottoposta a **payback**) e già in atto fuori controllo per via dello sforamento annuo di quasi 2 miliardi rispetto al tetto programmato.
Garantire la **cura** al maggior numero di soggetti possibile, prima di quella data
i medici di medicina generale sono un anello fondamentale della Rete HCV

obrigado
Dank U
Merci
mahalo
Köszi
спасибо
Grazie
Thank you
mauruuru
Takk
Gracias
Dziękuję
Děkuju
danke
Kiitos

The Brescia HCV network

Parameter		Statistic	diagn_riass					
			Assente (F0)	Portale senza setti (F1)	Portale con pochi setti (F2)	Settale senza cirrosi (F3)	Cirrosi (F4)	Total
N° patients		N	162	396	278	560	1018	2414
Centro Clinico	Brescia - Epato	N (%)	4 (2.5)	14 (3.5)	4 (1.4)	7 (1.3)	3 (0.3)	32 (1.3)
	Brescia - Gastro		19 (11.7)	49 (12.4)	32 (11.5)	31 (5.5)	64 (6.3)	195 (8.1)
	Brescia - Poliambulanza		2 (1.2)	12 (3.0)	40 (14.4)	22 (3.9)	28 (2.8)	104 (4.3)
	Brescia - m.i.		111 (68.5)	290 (73.2)	153 (55.0)	431 (77.0)	764 (75.0)	1749 (72.5)
	Desenzano-Manerbio		4 (2.5)	12 (3.0)	8 (2.9)	17 (3.0)	28 (2.8)	69 (2.9)
	Esine		3 (1.9)	1 (0.3)	5 (1.8)	9 (1.6)	57 (5.6)	75 (3.1)
	Franciacorta		19 (11.7)	17 (4.3)	35 (12.6)	43 (7.7)	69 (6.8)	183 (7.6)
	Gavardo		0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.5)	7 (0.3)
Genotipo HCV	non noto	N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
	1-		0 (0.0)	2 (0.5)	3 (1.1)	3 (0.5)	15 (1.5)	23 (1.0)
	1a		49 (30.8)	63 (16.2)	40 (14.4)	90 (16.2)	178 (17.6)	420 (17.5)
	1b		41 (25.8)	195 (50.0)	132 (47.7)	288 (51.8)	408 (40.2)	1064 (44.4)
	2-		41 (25.8)	61 (15.6)	49 (17.7)	84 (15.1)	155 (15.3)	390 (16.3)
	2a		3 (1.9)	5 (1.3)	3 (1.1)	2 (0.4)	5 (0.5)	18 (0.8)
	3		14 (8.8)	28 (7.2)	33 (11.9)	46 (8.3)	145 (14.3)	266 (11.1)
	4		11 (6.9)	36 (9.2)	17 (6.1)	42 (7.6)	106 (10.5)	212 (8.8)
	6		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
	Altro		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
SVR-12	No	N (%)	0 (0.0)	1 (0.6)	5 (3.7)	6 (1.6)	23 (2.6)	35 (2.2)
	Yes		65 (100.0)	161 (99.4)	130 (96.3)	369 (98.4)	849 (97.4)	1574 (97.8)

Rete Lombardia:numero delle terapie avviate al 20/11/2017 in valori assoluti

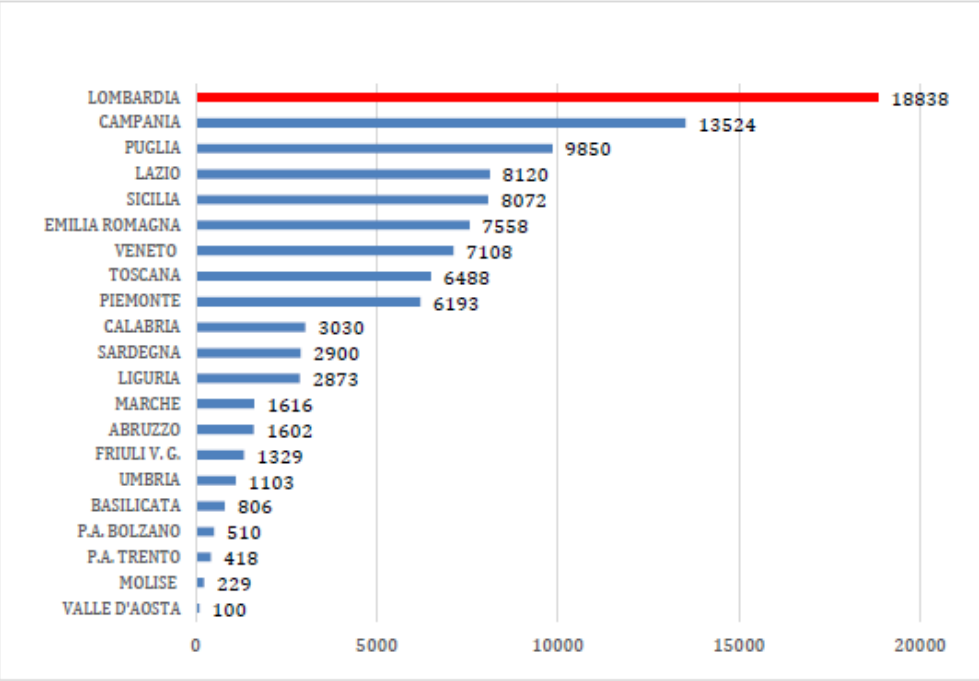


Figura 8. Numero terapie avviate nel 2017. *Fonte: N. Caporaso, Nov. 2017 - Dati Registro AIFA estrapolati da Regione Campania*

Centro	n. Pazienti
Rete «Brescia»	3079
Rete «Bergamo»	2811
IRCCS Policlinico, Milano	2276
Ospedale Sacco, Milano	2249
IRCCGS San Matteo, Pavia	2151
Ospedale Ca' Granda Niguarda, Milano	1526
Ospedale San Paolo, Milano	1217
Ospedale San Gerardo, Monza	1194
Ospedale San Raffaele, Milano	997
Ospedale di Circolo, Busto Arsizio	963

73,2% 18.463/25188

Dati rete HCV Lombardia – giugno 2018

	Numero globale di HCV-RNA(+)	CIRROTICI	F3	altri
Survey 2014	37.589	9.074	6.876	21.639
		15.950		
trattamenti 2015-2016	11.635			
trattamenti 1 quad 2017	1.893 (13.528)			
previsione futura	24.061	2.422		21.639
Survey 2017	22.418			
Previsione AIFA	240.000 naz	45.000 Lombardia		
Epidemiologia Prevalenza	1,6% nord	6,1% al centro		7,3% al sud

Figura 7. Dai rete HCV Lombardia – giugno 2018

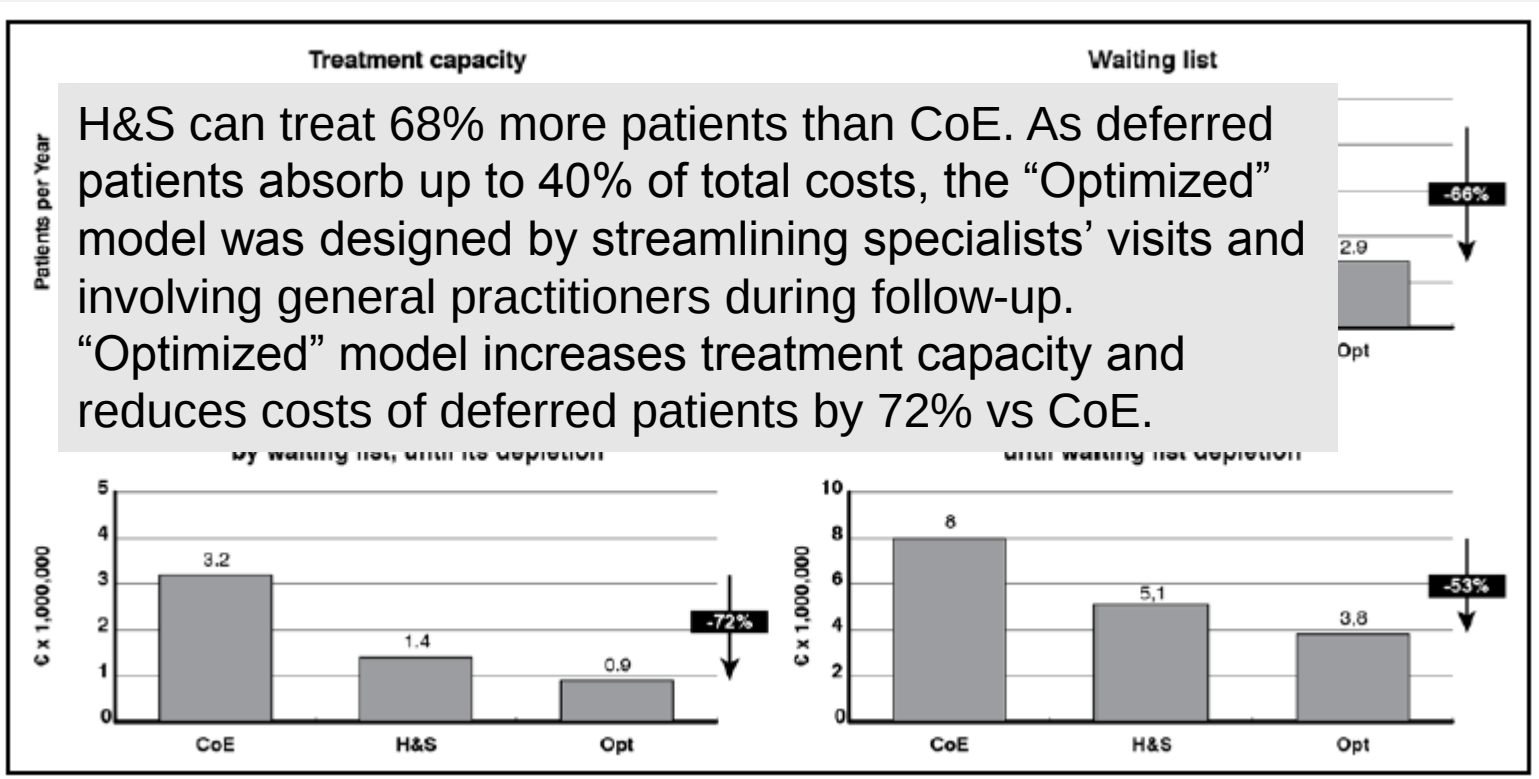
La razionalizzazione dell'accesso terapeutico (Modello Lombardo)

- **Economic Evaluation of Different Organizational Models for the Management of Patients with Hepatitis C**

il modello attuale di gestione centralizzato della terapia (CoE)

il modello Hub&Spoke (H&S)

H&S ottimizzato



H&S can treat 68% more patients than CoE. As deferred patients absorb up to 40% of total costs, the "Optimized" model was designed by streamlining specialists' visits and involving general practitioners during follow-up. "Optimized" model increases treatment capacity and reduces costs of deferred patients by 72% vs CoE.

Fagiuoli et al; Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways 2019

Leva di ottimizzazione	Descrizione	Impatto
Coinvolgimento degli MMG nel processo di follow-up dei pazienti senza comorbidità	• Affidare il processo di follow-up relativo alla gestione di pazienti senza comorbilità, ai medici di medicina generale (MMG) data la crescente stabilità / SVR dei trattamenti con DAA • Supportare il processo di presa in carico con la presenza “in remoto” di medici specialisti tramite sistemi di telemedicina che permetteranno al MMG di caricare risultati della analisi aggiornare la cartella clinica e/o richiedere pareri specialistici	Trasferimento di alcune fasi del Patient Journay al MMG per i pazienti senza comorbidità: • Visita follow-up 4 settimane • Visita follow-up 12 settimane • Visita follow-up 24 settimane
Riduzione del numero delle visite durante il trattamento	Valutare il paziente caso per caso, basandosi sul risultato delle analisi o manifestazioni sintomatiche, per decidere se effettuare la visita intermedia di trattamento, coordinandosi con il personale infermieristico e comunicandolo tempestivamente al paziente	Cancellazione di alcune delle visite intermedie durante il trattamento (da 1 a 5)
Consolidamento delle visite ambulatoriali in fase di diagnosi	Escludere dal Patient Journey la seconda visita ambulatoriale in fase di diagnosi	Unione della seconda visita di diagnosi con la prima visita trattamento

Benefici del trattamento

- Il trattamento curativo riduce:
  - Rischio di HCC del 75%
  - **Rischio di mortalità globale** del 50%
- Il trattamento curativo migliora:
  - Il rapporto costo-efficacia in comparazione con il precedente schema terapeutico
  - Il rapporto costo-efficacia in comparazione con i trattamenti delle complicanze relate all'infezione da HCV
  - Qualità di vita del paziente
  - Gli obiettivi di salute per tutti gli individui (co-infetti da HIV)
- Il trattamento curativo previene la trasmissione dell'HCV
  - Il tasso di reinfezione delle persone che fanno uso di droghe per via venosa è relativamente basso, specialmente coloro con supporto sociale e non dovrebbe essere quindi un motivo di esclusione da trattamenti curativi con DAAs.

- 1. CDC. CDC Fact Sheet: Viral Hepatitis and Liver Cancer.
- 2. Saab, et al. Cost-effectiveness Analysis of Sofosbuvir Plus Peginterferon/ribavirin in the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2014;40(6):657-675.
- 3. Alcorn, K. Reinfection after hepatitis C cure: Prevention may require long-term support for people who have injected drugs. 2015.

HEPATOLOGY

HEPATOLOGY, VOL. 66, NO. 6, 2017

Modeling Cost-Effectiveness and Health Gains of a "Universal" Versus "Prioritized" Hepatitis C Virus Treatment Policy in a Real-Life Cohort

KONDILI ET AL

Conclusion: Extending hepatitis C virus treat-ment to patients in any fibrosis stage improves health outcomes and is cost-effective; cost-effectiveness significantly increases when lowering treatment prices in early fibrosis stages

Clinical Drug Investigation

August 2016, Volume 36, Issue 8, pp 661–672 | Cite as

Early Treatment in HCV: Is it a Cost-Utility Option from the Italian Perspective?

Starting innovative treatment regimens earlier keeps HCV-infected patients in better health and reduces the incidence of HCV-related events; generating a gain both in terms of health of the patients and correct resource allocation.