

Epatite da HCV: nuovi criteri per accedere alle cure

Ignazio Grattagliano^{1,2}, Alessio Aghemo², Alessandro Rossi¹,
Enzo Ubaldi¹, Edoardo G. Giannini²

¹ Società Italiana di Medicina Generale e Cure Primarie, SIMG; ² Associazione Italiana per lo Studio del Fegato, AISF

HCV hepatitis: new criteria for access to care

Summary. Hepatitis C virus infection (HCV) affects predominantly the liver, but may also influence other organs and systems. The prevalence of infection increases with age, reaching particularly high levels after the age of 60 especially in southern Italy. At least seven different genotypes of viruses are recognized; the most common in Italy is 1b genotype. The natural history of infection shows that around 20-30% of patients develop liver cirrhosis and subsequent complications such as hepatic failure, digestive hemorrhage and hepatocellular carcinoma. Early identification of the subject with viral hepatitis, staging of the disease, and early personalized therapy intervention are essential actions for optimal care of these patients and to ensure the economic sustainability of healthcare interventions.

AIFA has recently expanded the categories of patients for whom the antiviral treatment for HCV is reimbursable, allowing the possibility of curing all infected adult subjects using the latest generation of drugs. The goal is to get rid of the infection in just a few years. Involvement of MMGs is essential not only in the follow-up of treatment and post-treatment patients, but also in case finding of new patients, especially in at-risk categories.

L'infezione da virus C dell'epatite (HCV) è una malattia che colpisce prevalentemente il fegato, ma che può interessare anche altri apparati e sistemi. La prevalenza dell'infezione da HCV aumenta con l'età raggiungendo livelli particolarmente elevati dopo i 60 anni soprattutto nelle regioni del Sud Italia. Inoltre i flussi migratori da aree ad alta prevalenza di infezione stanno modificando l'epidemiologia di questa infezione.

L'HCV è trasmesso principalmente per contatto diretto con il sangue infetto, spesso dovuto all'uso di sostanze stupefacenti per via endovenosa, a presidi medici non sterilizzati e a trasfusioni di sangue. Il virus persiste nel fegato di circa l'85% delle persone infette. Sono riconosciuti almeno 7 genotipi diversi di virus; il più frequente in Italia è il genotipo 1b.

La storia naturale dell'infezione evidenzia come circa il 20-30% dei pazienti con epatite cronica, in un tempo variabile anche di alcuni decenni, sviluppi una cirrosi epatica con una quota consistente che andrà incontro alle complicanze della cirrosi, quali l'insufficienza epatica, l'emorragia digestiva e l'epatocarcinoma. Ne

risulta che moltissimi casi di cirrosi epatica riconoscano come causa l'infezione da HCV. Pertanto, appare evidente che l'identificazione precoce del soggetto con epatite virale, la stadiazione della sua malattia e un precoce intervento personalizzato di terapia sono azioni essenziali per la cura ottimale di questi pazienti e per garantire, nello stesso tempo, la sostenibilità economica degli interventi sanitari.

Il trattamento fino al 2011 si basava su una combinazione di interferone alfa peghilato e ribavirina, da assumersi per un periodo di 24 o 48 settimane, a seconda del genotipo del virus HCV. Nel corso del 2011 furono approvati due nuovi farmaci antivirali, il Boceprevir® e il Telaprevir®, che andarono ad affiancare l'interferone e la ribavirina nella terapia dei genotipi più difficili da trattare. Gli effetti collaterali del trattamento erano però ancora molto frequenti. Nel 2013, la FDA ha approvato definitivamente il farmaco Sofosbuvir® per il trattamento dell'epatite C, il cui arrivo ha rivoluzionato la terapia per HCV per la possibilità di istituire terapie prive di interferone, abbattendo i tempi di trattamento e riducendo a pochi gli

effetti collaterali, ottenendo tassi di guarigione dell'infezione superiori all'80%.

Successivamente, sono stati commercializzati altri farmaci antivirali ad azione diretta (Simeprevir®, Paritaprevir®/Ritonavir®/Ombitasvir® ± Dasabuvir®, Sofosbuvir®/Ledipasvir®, Grazoprevir®/Elbasvir®, Sofosbuvir®/Velpatasvir®) il cui impiego ha determinato un concomitante incremento del tasso di guarigione dell'infezione da HCV anche in pazienti gravemente compromessi o di difficile gestione clinica come soggetti affetti da cirrosi scompensata, pazienti immunosoppressi, pazienti sottoposti a trapianto, sebbene questo guadagno terapeutico abbia comportato un aggravio economico rilevante per il sistema sanitario a causa degli alti costi di queste terapie.

Con la determina n. 500 del 2017 (G.U. n. 75 del 30 marzo 2017), l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha accolto le pressanti richieste delle società scientifiche e delle associazioni di malati pubblicando un documento che amplia le categorie di pazienti per i quali è prevista la rimborsabilità del trattamento antivirale per epatite cronica C. Questa decisione estende fundamental-

TABELLA I.

Popolazioni di individui in cui ricercare un'infezione da HCV per rischio di infezione o di esposizione o comunque da testare.

Tossicodipendenti (attivi o che lo siano stati in passato)
Consumatori di sostanze stupefacenti per via inalatoria
Emodializzati
Persone sottoposte a procedure invasive mediche, odontoiatriche o estetiche (tatuaggi) in ambienti a basso standard di sterilizzazione dello strumentario
Personale sanitario
Soggetti emotrasfusi o sottoposti a trapianto d'organo prima degli anni '90
Emofilici che abbiano ricevuto emoderivati prima degli anni '90
Familiari e partner sessuali di soggetti con infezione da HCV
Bambini nati da madri con infezione da HCV
Carcerati
Soggetti con infezione da HIV
Soggetti con attività sessuale promiscua o con precedenti malattie sessualmente trasmesse
Immigrati provenienti da aree ad alta endemia di infezione (Egitto, Pakistan, Afghanistan, Medio Oriente)
Transaminasi alterate in almeno 2 occasioni
Malattia epatica da altra causa (alcol, sindrome metabolica, malattie autoimmuni)
Donne in gravidanza
Prima di intraprendere trattamenti con farmaci immunosoppressivi

mente la possibilità di cura con farmaci di ultima generazione a tutti i soggetti adulti infetti. L'obiettivo è quello di arrivare a confinare l'infezione in pochissimi anni.

La delibera in questione estende dunque il diritto al trattamento con i più recenti antivirali a tutti i soggetti infetti noti che attualmente in Italia potrebbero essere, in base ai più recenti studi, tra i 300.000 e i 670.000, aumenta il numero dei centri prescrittori, rendendo di fatto più vicini i luoghi di erogazione delle cure alla residenza dei malati ed evitando loro spostamenti a volte lunghi e disagiati; infine, questo comporta un abbattimento, nel tempo, dei costi di gestione di tali pazienti portatori di patologia cronica ad alto impegno economico per il sistema sanitario. Questa decisione, valutata la sostenibilità dell'iniziativa, è stata enormemente supportata dalla lungimiranza degli enti amministrativi preposti e favorita dall'abbassamento del costo dei farmaci.

In pratica, mentre le precedenti norme davano la priorità di accesso alle cure ai pazienti con maggiore urgenza clinica di trattamento (pazienti cirrotici o con elevato stadio di fibrosi) e a quelli in cui la patologia era complicata da importanti manifestazioni extraepatiche, la nuova disposizione allarga di fatto l'accesso alle cure con la revisione

TABELLA II.

Attuali criteri di eleggibilità al trattamento antivirale con farmaci di nuova generazione per categorie di pazienti con infezione da HCV.

Categorie già esistenti e confermate	Pazienti con cirrosi in classe A o B di Child 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.
	Epatite ricorrente HCV-RNA positiva del fegato trapiantato in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione.
	Epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV-correlate (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B, insufficienza renale).
	Epatite cronica con fibrosi METAVIR F3 (o corrispondente Ishak).
	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.
Categoria già esistente rivista	Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione.
Nuove categorie	Epatite cronica con fibrosi METAVIR F2 (o corrispondente Ishak) e/o comorbidità a rischio di progressione del danno epatico (coinfezione HBV, coinfezione HIV, malattie croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento farmacologico, obesità con BMI ≥ 30 kg/m ² , emoglobinopatie congenite, coagulopatie congenite).
	Epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-F1 (o corrispondente Ishak) e/o comorbidità a rischio di progressione del danno epatico (coinfezione HBV, coinfezione HIV, malattie croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento farmacologico, obesità con BMI ≥ 30 kg/m ² , emoglobinopatie congenite, coagulopatie congenite).
	Operatori sanitari infetti
	Epatite cronica o cirrosi epatica in paziente con insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico.
	Epatite cronica nel paziente in lista d'attesa per trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo.

TABELLA III.

Farmaci di nuova generazione commercializzati per il trattamento dei pazienti con infezione da HCV.

Genotipo	Farmaco	Schema di trattamento
1	1. Paritaprevir®/Ritonavir®/Ombitasvir® + Dasabuvir®	HCV-1b: 8*-12 settimane HCV-1a F0-F3: 12 settimane + ribavirina HCV-1a F4: 24 settimane
	2. Sofosbuvir®/Velpatasvir®	12 settimane Se cirrosi Child > A6: 12 sett. + ribavirina
	3. Grazoprevir®/Elbasvir®	HCV-1b e HCV-1a se HCV RNA <800.000 IU/ml e/o assenza di RAS in NS5A: 12 settimane, altrimenti 16 settimane + ribavirina
2	Sofosbuvir®/Velpatasvir®	12 settimane Se cirrosi Child > A6: 12 settimane + ribavirina
3	Sofosbuvir®/Velpatasvir®	12 settimane Se cirrosi Child > A5 o pazienti con fallimento a PegIFN e ribavirina: 12 settimane + ribavirina
4	1. Paritaprevir®/Ritonavir®/Ombitasvir®	12 settimane + ribavirina
	2. Sofosbuvir®/Velpatasvir®	12 settimane Se cirrosi Child >A6: 12 settimane + ribavirina
	3. Grazoprevir®/Elbasvir®	12 settimane se HCV RNA < 800.000 IU/ml e/o assenza di RAS in NS5A, altrimenti 16 settimane + ribavirina
5,6	Sofosbuvir®/Velpatasvir®	12 settimane Se cirrosi Child >A6: 12 settimane + ribavirina

* 8 settimane solo in pazienti con genotipo 1b e fibrosi METAVIR F < 3 e mai precedentemente trattati.

di alcuni criteri già esistenti e l'introduzione di 5 nuove categorie di trattamento. I vecchi criteri pubblicati due anni fa hanno permesso il trattamento di oltre 70.000 pazienti ma avevano suscitato molte perplessità tra medici, pazienti e opinione pubblica soprattutto sulla correttezza in termini di trattamento e speranza di vita, di carichi di lavoro e di bilanciamento economico tra eradicazione in malati con patologia avanzata e in genere più anziani e attesa per quelli meno gravi ma generalmente più giovani. L'introduzione di nuove categorie comporta di fatto il trattamento universale dei pazienti adulti, ampliando considerevolmente il numero dei soggetti da trattare. Tale ampliamento a categorie di pazienti con minore gravità di malattia e urgenza di terapia, renderà possibile in alcuni

casi l'impiego di schedule terapeutiche più brevi, fino anche a sole 8 settimane, sebbene molto probabilmente potrà comportare anche un aggravio di lavoro per i centri specialistici legato alla numerosità dei pazienti che necessitano di essere trattati. L'aumento del numero dei centri prescrittori può essere un fattore utile a favorire l'organizzazione del lavoro, sebbene altri determinanti fondamentali riteniamo siano – in questo frangente – un adeguato reclutamento e frazionamento dei pazienti, allo scopo di favorire il trattamento secondo necessità clinica, valutata caso per caso e secondo principi generali che regolano il processo decisionale medico in base alla relativa urgenza di trattamento e alla peculiarità della popolazione servita da un determinato centro. Inoltre,

è centrale per l'adeguata gestione dei pazienti, il follow-up dei trattati in combinazione con i referenti territoriali e *in primis* i medici di medicina generale (MMG). Il coinvolgimento dei MMG non può essere confinato solo al follow-up dei pazienti in trattamento e dopo terapia, ma anche al *case finding*, cioè alla ricerca e individuazione dei nuovi pazienti soprattutto nelle categorie a rischio; nel territorio italiano recenti dati mostrano che campagne di screening generalizzate, oltre a impegnare notevoli risorse umane ed economiche, non comporterebbero un aumento critico e significativo dei soggetti infetti e potenzialmente trattabili. Piuttosto sarebbe auspicabile una particolare attenzione verso popolazioni di individui a più alto rischio per abitudini, lavoro, fascia d'età.