
ALLEANZA CONTRO L'EPATITE 2019

POSITION PAPER

HCV:
eradicazione del virus
sul territorio nazionale



1. Il documento dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) "GLOBAL HEALTH SECTOR STRATEGY ON VIRAL HEPATITIS 2016–2021 TOWARDS ENDING VIRAL HEPATITIS (WHO – JUNE 2016)" pone come obiettivo l'eradicazione della minaccia del virus dell'epatite entro il 2030.

KEY MESSAGE

Nel 2016, l'OMS ha definito la strategia per l'eradicazione dell'epatite virale, con l'obiettivo di ridurre del 90% le nuove infezioni e del 65% i decessi causati dall'epatite virale entro il 2030. Tale obiettivo è sostenuto dall'introduzione di farmaci rivoluzionari e dalla riduzione del rischio di trasmissione dell'epatite C a livello iatrogeno. Al 2017, solo 9 Paesi a livello globale sono in linea con il raggiungimento degli obiettivi OMS.

KEY DATA

La necessità di sviluppare un modello per l'eliminazione dell'epatite virale B e C nasce dall'impatto in termini di sanità pubblica (circa 240 milioni di persone infette) e di mortalità (circa 1,4 milioni di morti/anno) delle epatiti virali nel mondo. La possibilità di implementare un tale modello segue i progressi ottenuti in campo farmacologico che hanno portato allo sviluppo di farmaci in grado di curare circa il 95% dei pazienti. L'introduzione di questi farmaci sommata alle misure di riduzione del danno in chi fa uso di sostanze stupefacenti e all'annullamento del rischio di trasmissione dell'epatite C a livello iatrogeno (trasfusioni, ricoveri ecc..) sono i pilastri che sorreggono il progetto di eliminazione dell'epatite C.

La strategia contenuta all'interno del documento rilasciato dall'OMS nel mese di maggio del 2016, pone come visione l'eradicazione dell'epatite virale in termini di problematica di salute pubblica, con l'obiettivo di ridurre, entro il 2030, del 90% le nuove infezioni e del 65% i decessi dovuti all'epatite virale [1].

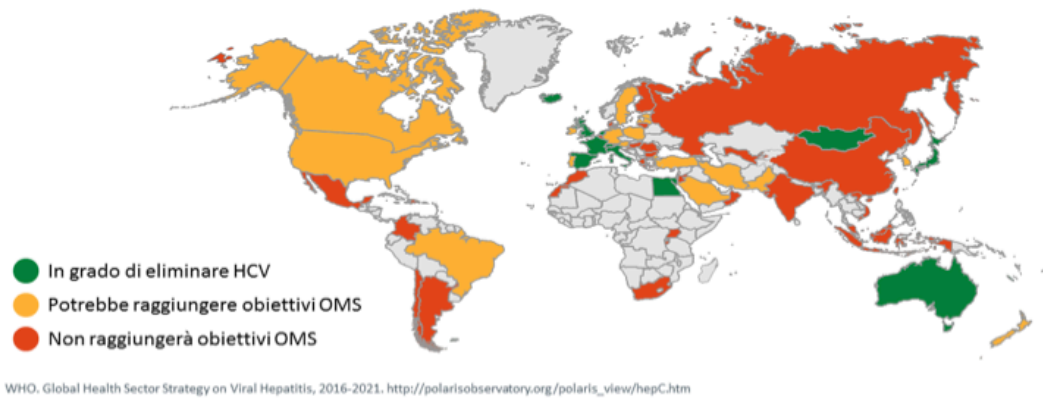
I Paesi possono contribuire all'eliminazione dell'epatite agendo con sufficiente determinazione per raggiungere una lista di obiettivi ambiziosi per il 2020 e il 2030 (Tabella 1).

Tabella 1: Obiettivi 2020 e 2030.

Area Target	Baseline 2015	Obiettivi 2020	Obiettivi 2030
Obiettivi d'impatto			
Incidenza: nuovi casi di infezione virale cronica da epatite C	Riduzione dell'80% delle infezioni da epatite C	Riduzione del 30%	Riduzione del 90%
Mortalità: decessi causati dall'epatite C	Riduzione del 65% dei decessi causati da epatite C	Riduzione del 10%	Riduzione del 65%
Obiettivi di copertura del servizio			
Diagnosi	Sono diagnosticate <5% delle infezioni di epatite cronica	30%	90%
Trattamento	<1% ricevono un trattamento adeguato	3 milioni di persone trattate in modo adeguato per eradicare il virus dell'HCV	L'80% delle persone idonee al trattamento trattate in modo adeguato per eradicare il virus dell'HCV

Da una analisi dei dati riferiti al 2017, al momento solo nove Paesi a livello globale sono in linea con il raggiungimento degli obiettivi dell'OMS, tra cui l'Italia (Figura 1) [2].

Figura 1: Paesi in linea con il raggiungimento degli obiettivi OMS (al 2017) [2].



2. L'Epidemiologia in Italia dei pazienti affetti da virus HCV.

KEY MESSAGE

In Italia si stima che circa l'1% della popolazione generale abbia un'infezione da HCV, di cui circa 185.000 sono individui già avviati al trattamento con farmaci antivirali diretti (DAA), seppur con un trend in calo nell'ultimo anno dovuto alla riduzione del numero di pazienti presso i centri autorizzati. Tale dato implica che vi siano ancora da circa 230.000 a 300.000 soggetti da trattare, di cui circa 160.000-170.000 con infezione nota e circa 70.000-130.000 con infezione non nota.

KEY DATA

In Italia, a causa dell'assenza di studi epidemiologici ad hoc sull'epatite C non sono disponibili dati esatti circa il numero di pazienti affetti. Tuttavia una stima dell'epidemiologia dell'infezione nel nostro Paese può essere ottenuta da recenti indagini sebbene limitate dal non essere rappresentative di tutto il Paese e dalle modalità di selezione dei campioni.

Un'indagine conoscitiva eseguita presso i MMG della Regione Sicilia, su un campione rappresentativo di 70 MMG distribuiti su tutte le province siciliane che ha portato alla valutazione di 84.464 individui, ha documentato un tasso di prevalenza nota dell'infezione dello 0,96%, di cui quasi il 70% si concentrava nella fascia di età superiore a 60 anni [3].

Nel 2015 Andriulli e collaboratori hanno valutato, mediante utilizzo di test salivare per HCV, la prevalenza di infezione in 4.907 individui selezionati casualmente dagli elenchi di MMG di 5 grandi aree metropolitane italiane, documentando un tasso di anti-HCV positività del 2,3% ed un tasso di infezione attiva (HCVRNA positivo) del 1,7% [4]. Gli autori hanno anche dimostrato che l'80% dei soggetti con infezione era a conoscenza della propria situazione, che il tasso di prevalenza aumentava in funzione dell'età con un picco del 6,3% nei soggetti con più di 70 anni e che fattori di rischio associati all'infezione erano anche uso pregresso di siringhe di vetro, storia di trasfusione di plasma-derivati, consumo attivo o pregresso di sostanze stupefacenti per via endovenosa e coabitazione con soggetti con infezione da HCV [4].

Risultati simili sono stati ottenuti in un'altra indagine epidemiologica eseguita sempre nel 2015 nell'area metropolitana di Napoli su un campione di 1.315 soggetti selezionati casualmente da 3 MMG in 3 differenti distretti della città [5]. Questa analisi ha documentato una prevalenza di anti-HCV positività del 3% e di infezione attiva (HCVRNA positivo) del 2,3%, mettendo in evidenza inoltre come il tasso più elevato di infezione, ovvero l'8,2%, veniva osservato nei soggetti nati fra il 1945 ed il 1955, e come il 22,5% della popolazione infetta non era a conoscenza del proprio stato [5].

Alla luce dei sopra citati dati parcellari relativi all'epidemiologia dell'infezione da HCV in Italia è, quindi, possibile stimare una prevalenza di infezione attiva, ovvero di pazienti viremici fra lo 0,72% e il 2,3% -corrispondete ad un numero di soggetti infetti compreso fra circa 350.000 e poco più di 1.000.000 - di cui circa l'80% consapevoli dell'infezione e di cui, in base a quanto osservato sulla piattaforma PITER -altamente rappresentativa dei casi di infezione da HCV in Italia - poco meno della metà dei casi affetti da un'epatite cronica con fibrosi epatica avanzata o con cirrosi epatica.

Tali dati sono in linea con quanto stimato dall'Osservatorio Polaris, ovvero una prevalenza di infezione da HCV nel 2015 in Italia di 1,1 % (range 0,7%-2,7%) - corrispondenti a circa 680.000 soggetti infetti (range 455.000-1.641.000) [6] e con quanto recentemente riportato da un'analisi di EpaC [7]. Secondo l'aggiornamento 2018 del documento prodotto da EpaC e basato su oltre 2.860 interviste rivolte da medici specialisti a pazienti all'interno delle strutture ospedaliere autorizzate in 3 regioni rappresentative delle 3 macroaree regionali, viene stimata in Italia la presenza di circa 443.000 individui con una storia di malattia da HCV (guariti e non guariti) con un range che va da

354.000 a 532.000 soggetti infetti [7].

A fronte di un elevato numero di pazienti con infezione da HCV, la recente disponibilità di regimi terapeutici della durata di 8-16 settimane, basati sulla combinazione di farmaci antivirali diretti (DAA) caratterizzati sia da un ottimo profilo di efficacia con tassi di risposta virologica sostenuta (SVR) >95%, sia da un ottimo profilo di sicurezza, ha completamente stravolto lo scenario terapeutico di tale patologia, consentendo di trattare in modo sicuro ed efficace tutti i soggetti con infezione da HCV indipendentemente dal genotipo virale, dalla severità della malattia di fegato e dalle comorbidità associate [8].

Al 17 giugno 2019 in Italia sono stati avviati circa 185.000 trattamenti con combinazioni di DAA [9]. Di questi, più di 100.000 sono stati avviati per pazienti con fibrosi epatica avanzata o cirrosi epatica e circa 70.000 per pazienti con fibrosi epatica lieve-moderata. I pazienti con fibrosi epatica avanzata o cirrosi epatica hanno rappresentato la quota maggiormente trattata fino al 2017; dal 2018 tale quota si è ridotta, mantenendosi stabile intorno al 30%.

I dati finora riportati relativi alla prevalenza dell'infezione di HCV in Italia e al numero di trattamenti antivirali avviati con DAA confermano chiaramente come nel nostro Paese vi sia un numero elevato di individui da trattare. In particolar modo, tenendo conto della prima descritta indagine eseguita da EpaC su territorio italiano è possibile stimare che vi siano ancora da circa 230.000 a 300.000 soggetti da trattare, di cui circa 160.000-170.000 con infezione già nota, e circa 70.000-130.000 con infezione non nota. Tali dati stressano quindi l'importanza di avviare al trattamento i soggetti con infezione già nota e di definire i bacini a più elevato rischio dove effettuare in modo uniforme programmi di screening e di linkage-to-care che permettano un continuo e attivo avvio al trattamento.

Un altro capitolo clinicamente rilevante dell'epidemiologia dell'infezione da HCV in Italia riguarda la popolazione di soggetti che hanno fallito un trattamento con regimi a base di combinazione di DAA di ultima generazione. È, infatti, stimabile come circa il 2% della popolazione trattata con DAA di ultima generazione, ovvero circa 2.000 pazienti anno, non ottenga l'eradicazione virologica e debba essere ritrattata con regimi di "salvataggio" in atto.

In Italia l'unico trattamento disponibile per tali soggetti è rappresentato dalla combinazione sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir che si è dimostrata efficace, negli studi clinici, in più del 90% dei casi, ma che potrebbe essere subottimale in pazienti "difficili" quali quelli con profili di resistenza virologica complessi ai DAA oppure quelli che hanno fallito questa stessa combinazione. Appare pertanto importante a tale proposito l'istituzione di un tavolo di esperti che discuta come affrontare tale problematica, permettendo l'utilizzo di combinazioni in atto non prescrittibili ma già suggerite dalle linee guida europee [8]

3. Situazione attuale a livello nazionale e regionale. Modelli regionali di piani di eradicazione (es. Sicilia, Veneto, ecc..) e di microeliminazione. Necessità di un PDTA nazionale.

KEY MESSAGE

Nell'ultimo semestre, mentre in alcune regioni come la Sicilia permane costante il reclutamento dei pazienti da avviare al trattamento, in altre come Lombardia, Veneto e Toscana si è osservato un decremento della quantità di trattamenti avviati rispetto allo stesso periodo del 2018, a causa della difficoltà di far emergere il "sommerso" e di veicolare i pazienti ai centri autorizzati. Alcune regioni hanno definito programmi specifici mirati all'eliminazione dell'infezione, quali Campania, Veneto, Sicilia, Toscana e Lazio.

KEY DATA

Al 17 giugno 2019 in Italia sono stati avviati oltre 185.000 trattamenti con combinazioni di DAA [9]. Tale elevato numero di pazienti trattati è il frutto di due differenti fasi di accesso alla terapia. Durante la prima, iniziata a Dicembre 2014 e terminata ad Aprile 2017, modulato sulla base dell'urgenza clinica in base al grado di fibrosi, sono stati trattati circa 70.000 pazienti con malattia cronica di fegato avanzata e/o a più elevato rischio di complicanze epatiche o extraepatiche correlate all'infezione da HCV. Nella seconda fase di accesso, attiva da marzo 2017, è stata in pratica rimossa ogni forma di limitazione al trattamento, consentendo di trattare tutti i pazienti con infezione da HCV in qualunque fase di malattia, con l'obiettivo ultimo della eradicazione di HCV dalla popolazione generale entro il 2030 secondo il dettato della WHO. Nel corso delle due fasi si sono resi disponibili regimi terapeutici sempre più maneggevoli in termini di durata di trattamento, tollerabilità e gestione delle interazioni farmacologiche. La disponibilità, quindi, di regimi terapeutici sempre più maneggevoli ed efficaci e la libertà lasciata ai clinici di poter scegliere il miglior regime per ogni singolo paziente ha generato in real life - come documentato da registri regionali, quali quelli siciliano, lombardo, veneto e campano - tassi di efficacia superiori al 95% e addirittura superiori al 97%-98% per i regimi di ultima generazione, del tutto similari a quanto osservato nei trial clinici registrativi [10]. Un'analisi attenta dei pazienti trattati con DAA mostra come fino ad ora sono stati trattati più di 100.000 pazienti con fibrosi epatica avanzata o cirrosi epatica e circa 70.000 con fibrosi epatica lieve-moderata.

Tuttavia un'analisi tempo-dipendente mostra anche altri aspetti degni di essere valutati e interpretati con attenzione:

- 1) Come atteso, mentre la proporzione dei pazienti con fibrosi epatica avanzata o cirrosi epatica ha rappresentato nel 2015, 2016 e 2017 la quota preponderante di soggetti trattati, nel 2018 e nel 2019 tale quota si è ridotta ma comunque si è mantenuta stabile intorno al 30% come espressione di un bacino ancora esistente di soggetti con epatite cronica da HCV e danno epatico severo.
- 2) Il numero di soggetti trattati è progressivamente aumentato dal 2015 al 2018, mentre nel 2019 e in realtà a partire dal luglio 2018 si è osservato un declino nel numero dei pazienti avviati alla terapia (Tabella 2). Se, infatti, confrontiamo il periodo giugno 2017-maggio 2018 rispetto al periodo giugno 2018-maggio 2019 è possibile osservare un decremento di circa il 25,8% dei trattamenti avviati, ovvero 14.438 terapie in meno avviate (da 56.041 a 41.603). In linea con questi dati, se confrontiamo il periodo gennaio-maggio 2018 con gennaio-maggio 2019 c'è stata una riduzione di circa il 38,5% dei trattamenti, ossia circa 9.361 trattamenti in meno avviati (da 24.309 a 14.948).

Tabella 2: Trattamenti anti-HCV avviati per anno e per mese, nel periodo 2015-maggio 2019 (registri AIFA).

	2015	2016	2017	2018	gen-mag 2019
Numero di pazienti trattati	30.560	33.759	44.795	55.958	14.948
Medie mensili	2.547	2.813	3.733	4.663	2.990

Il decremento dei nuovi trattamenti seppure eterogeneo nell'ambito del territorio nazionale è presumibilmente correlabile:

- alla riduzione dei pazienti con infezione nota e già seguiti presso i centri autorizzati,
- alla difficoltà nel collegare centri non autorizzati al trattamento a centri autorizzati e ad aggredire i bacini a più alta prevalenza di infezione,
- alla difficoltà nel far emergere il sommerso dei pazienti noti, ma non seguiti nei centri autorizzati o in cura presso i SerT (Servizi per le Tossicodipendenze) o residenti in carcere e quelli non noti.

In alcune regioni come la Lombardia si è osservato un decremento della percentuale di pazienti trattati presso i primi 10 centri per numero di trattamenti dal 75 al 32%, testimonianza di un più lento ma costante reclutamento al trattamento da parte dei centri con minore disponibilità di risorse umane. In altre, come la Sicilia, permane invece costante un reclutamento prevalente di casi da parte dei centri maggiori a testimonianza di un effetto di "polarizzazione" delle cure mediche ancora presente in alcune aree. L'epidemiologia eterogenea nell'ambito di una stessa regione fa inoltre sì che il numero di pazienti censiti presso i centri e in attesa di trattamento sia elevato in alcune province ed estremamente assottigliato in altre. In alcune regioni come il Veneto e la Toscana si è osservato nel primo trimestre 2019 un più marcato trend di decremento degli arruolamenti in terapia rispetto a quanto atteso. In Sicilia sono censiti oltre 3.000 pazienti ancora in attesa di trattamento. La Regione Campania detiene il primato di presa in carico dei pazienti HCV rispetto ai residenti; è riuscita ad avviare alla cura oltre 20.000 pazienti (vs. 185.000 in Italia) con una percentuale di successo dei trattamenti del 98% [11].

Alcune regioni come Veneto, Sicilia, Toscana e Lazio hanno definito programmi specifici mirati all'eliminazione dell'infezione (Tabella 3).

Tabella 3: Piani di eliminazione dell'HCV da parte delle regioni.

Regione	Documento	Anno
Campania	DECRETO N. 65 DEL 13/12/2017 Piano di eradicazione HCV [12]	2017
Lazio	DETERMINAZIONE n. 408935 del 26 giugno 2017 Utilizzo dei farmaci antivirali ad azione diretta nella terapia dell'epatite C cronica [13]	2017
Sicilia	D.A. n. 1954/2018 – Revisione del D.A. n. 215 del 12 febbraio 2015 Rete regionale per la gestione delle epatiti da virus C [14]	2018
Toscana	DELIBERA RT 397 del 9 aprile 2018 Progetto per la realizzazione di un programma per il controllo dell'epatite cronica C in Toscana [15]	2018
Veneto	DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n. 791 del 08 giugno 2018 Avvio nella Regione del Veneto di un programma di eliminazione dell'epatite C (HCV) [16]	2018

Il Veneto e la Sicilia hanno definito alcune azioni riproducibili in altri contesti:

1. Sensibilizzazione dei Medici di Medicina Generale anche con corsi FAD e degli Specialisti Ospedalieri
2. Identificazione, attraverso i dati dei laboratori di analisi e di Microbiologia, dei pazienti con infezione da HCV diagnosticata e attivazione di azioni di richiamo
3. Identificazione di pazienti con infezione da HCV in SerD (Servizi per le Dipendenze) e carceri con progetti anche in cofinanziamento pubblico-privato
4. Divulgazione di materiale informativo alla popolazione generale
5. Disponibilità test salivare per anti HCV presso alcune farmacie sul territorio

La Regione Toscana ha anche supportato con finanziamenti ad hoc le risorse umane necessarie per gestire i trattamenti presso i centri autorizzati

La Regione Lazio ha invitato i SerD a seguire le nuove le indicazioni operative delle linee di indirizzo per lo screening e la diagnosi screening delle patologie infettive correlate all'uso di sostanze nei servizi per le dipendenze definite nell'omonimo documento dell'Istituto Superiore di Sanità e le ha fatte proprie in una nota del 12 aprile 2019 della Direzione generale salute regionale.

La Regione Campania è stata la prima regione italiana a decretare l'attività per l'eradicazione dell'HCV (Decreto 65/2017). L'azione della Regione ha consentito di sfruttare al meglio in ambito locale il finanziamento previsto dal "Fondo Innovativi" e ha implementato sia un PDTA (Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale) specifico che il confronto con le associazioni pazienti. Inoltre, nel 2019 ha avviato una linea strategica mirata all'immediata erogazione sul territorio delle terapie di ultima generazione e a far emergere il "sommerso" attraverso:

- i SerD, con un programma di screening con test gratuito e l'accesso all'utilizzo del registro regionale pazienti HCV-Positivi
- un progetto formativo della Medicina Generale sull'analisi dei database, al fine di individuare pazienti HCV-positivi a rischio
- una campagna di comunicazione FEDERFARMA nelle farmacie aperte al pubblico, per la sensibilizzazione alla cura.

4. Stato dell'arte del PNEV - Piano Nazionale per la Prevenzione delle Epatiti Virali da virus B e C

KEY MESSAGE

Nel 2012 il Ministero ha istituito un gruppo di lavoro per preparare il PNEV (Piano Nazionale per la Prevenzione delle Epatiti Virali da virus B e C), ma di fatto in Italia non esiste un piano di eliminazione strutturato con strategie chiare e fondi allocati, nonché condivisi dalle regioni. Finanche alcune regioni hanno sviluppato strategie e piani regionali di eradicazione dell'HCV sin dal 2015.

KEY DATA

Il PNEV (Piano Nazionale per la Prevenzione delle Epatiti Virali da virus B e C) è al centro della discussione politico-sanitaria da diversi anni. Il primo documento è stato elaborato dai Componenti del Gruppo di lavoro per la prevenzione delle epatiti costituitosi presso il Ministero il 25 luglio 2012 ed è stato pubblicato sul sito del Ministero della Salute (sito web nella nota) [17].

Il documento si compone di 5 linee strategiche:

1. Epidemiologia
2. Prevenzione
3. Sensibilizzazione informazione e formazione
4. Cura trattamento e accesso
5. Impatto sociale

Il PNEV purtroppo non è mai divenuto operativo, a causa dell'assenza di risorse per realizzare e porre in essere tutte le attività e iniziative in esso previste. Inoltre, grazie alla disponibilità di nuovi farmaci per la cura dell'Epatite C a partire dal Dicembre 2014 (data di immissione in commercio del primo dei nuovi antivirali ad azione diretta in Italia – DAA) e le successive e conseguenti indicazioni dell'OMS con l'obiettivo di eliminare l'HCV entro il 2030 [18] - il PNEV è divenuto "obsoleto", tanto che il Ministero della Salute ha deciso di riconvocare il gruppo di lavoro per aggiornare il documento. I lavori sono ripresi nel 2017 e si sono conclusi nel 2018, senza tuttavia che il nuovo PNEV venisse mai pubblicato, né tantomeno messo in opera, anche perché, ancora un volta, non sono state previste risorse per la sua realizzazione.

I principali ambiti di intervento si riferiscono a 5 azioni principali:

- Incrementare il numero di trattamenti, per curare tutti i pazienti in attesa di terapia
- Veicolare verso i centri autorizzati alla prescrizione tutti i pazienti con diagnosi nota, ma fermi in altri micro/macro bacini (centri non autorizzati, MMG, ecc..)
- Avviare programmi di test&treat, in particolare nelle note categorie a elevato rischio (es. PWUD, detenuti, ecc..)
- Avviare programmi di informazione e prevenzione diretti alla popolazione generale

L'indagine realizzata da EpaC, pubblicata nel marzo 2018 e aggiornata a maggio 2019 [19], sui modelli regionali ha rilevato che soltanto la Regione Veneto ha formalizzato una strategia operativa completa e avviato alcune attività programmatiche al fine di perseguire i fini sopra descritti [16].

La Sicilia ha mostrato un'organizzazione invidiabile, seppur non formalizzata in un documento pubblico, mentre solo Campania e Toscana hanno avviato una serie di attività e di iniziative, anche se non standardizzate su tutto il territorio, ma frutto di iniziative locali e, soprattutto, prive di fondi adeguati.

Va inoltre preso atto che non basta stanziare fondi solo per i farmaci innovativi se non si finanziano politiche di linkage-to-care dei pazienti già diagnosticati ma non avviati alle strutture autorizzate e politiche di case finding finalizzate a individuare pazienti non ancora diagnosticati.

5. Perché fare screening della parte sommersa: dove come e quanto serve. Linkage-to-Care e semplificazione percorsi.

KEY MESSAGE

Il raggiungimento dell'eradicazione dell'infezione da HCV in Italia dipende dall'attuazione di programmi di screening e di linkage-to-care nell'ambito di popolazioni a rischio. Soggetti afferenti ai SerD con problemi di dipendenze e detenuti necessitano di una gestione differenziata con personale adeguatamente formato nell'ambito della stessa struttura, di programmi di sensibilizzazione e della realizzazione di network con medici di medicina generale, che permetta di indirizzare i pazienti con infezione già nota ai centri autorizzati al trattamento e, contestualmente, di avviare concreti programmi di ricerca dell'infezione in quelli con fattori di rischio.

KEY MESSAGE

In Italia è possibile stimare che vi siano ancora da circa 230.000 a 300.000 soggetti da trattare, di cui circa 160.000-170.000 con infezione già nota e circa 70.000-130.000 con infezione non nota [7].

Sulla base dei dati epidemiologici disponibili e come indicato nel documento dell'Associazione Italiana Studio fegato (AISF) sulla gestione dell'infezione da HCV [20], possono essere considerati a rischio di infezione le seguenti popolazioni:

- soggetti sottoposti a trasfusioni di sangue o plasmaderivati;
- soggetti sottoposti a 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;
- soggetti con storia pregressa o attiva di uso di sostanze stupefacenti per via ev, seguiti o meno nei SerD;
- detenuti in carcere o in strutture socio-sanitarie (orfanotrofi; case di accoglienza; case-famiglia);
- conviventi o soggetti che possano aver avuto contatti a rischio con persone infette (si intende a tal riguardo anche la condivisione di strumentario per manicure, pedicure, rasoi o spazzolini da denti);
- omosessuali maschi (MSM);
- soggetti con alterazione delle transaminasi.

Quanto esposto pone in risalto la necessità di coordinare gli sforzi tra medici specialisti, MMG e medici che lavorano in strutture presso cui gravitano soggetti ad alto rischio di infezione, per effettuare uno screening in tutte le categorie considerate a rischio (case-finding) e quindi avviare programmi di linkage-to-care. Volendo approfondire il rilevante tema dell'emersione del sommerso e del mancato referral che contribuiscono a mantenere attivo il "serbatoio" di malattia, un primo rilevante punto riguarda il bacino di pazienti gestiti dai MMG. Infatti, alla luce dei dati epidemiologici disponibili, i picchi più elevati di prevalenza di infezione si osservano nella popolazione con più di 60 anni e da una indagine delle Rete HCV Sicilia, a fronte dello 0.96% di pazienti con infezione da HCV nota e registrati presso i MMG, solo 1/3 sono stati riferiti per il trattamento [3]. Tali dati sollevano la necessità di istituire un network con i MMG al fine che questi ultimi individuino le infezioni già esistenti nell'ambito dei loro assistiti e sottopongano a screening soggetti con i prima descritti fattori di rischio per infezione. Tale percorso virtuoso ovviamente per essere efficiente necessita di una corretta informazione/formazione dei MMG e dell'organizzazione di un sistema di rete che

permetta un facile riferimento dei pazienti individuati ai centri autorizzati al trattamento.

Un altro aspetto riguarda i pazienti afferenti presso centri non autorizzati al trattamento e per i quali appare necessario un rapido avvio alle cure mediante sistemi di rete che ne permettano un facile e diretto collegamento ai centri autorizzati, oppure politiche che allarghino la possibilità di prescrivere i farmaci anche a questi centri.

Altro capitolo estremamente rilevante riguarda altri bacini a elevata prevalenza di infezione quali coinfezioni HIV, omosessuali in attività promiscua, migranti da aree ad alta prevalenza di HCV, soggetti in terapia dialitica, e in particolare, per la difficoltà di accesso, i soggetti con consumo attivo o pregresso di sostanze stupefacenti seguiti presso i SerD e i carcerati.

Relativamente alla popolazione seguita nei SerD, uno studio condotto in Italia nel 2010 su un campione casuale di quasi 1.100 soggetti con consumo di sostanze per via orale o iniettiva endovenosa, seguiti presso 50 SerD, ha documentato come la prevalenza di infezione da HCV fosse del 71,2% [21]. Lo stesso studio documentava inoltre come tale prevalenza fosse più elevata nei soggetti con consumo di sostanze per via iniettiva endovenosa (83,2%) rispetto a quelli con consumo di sostanze per os (22%), e come il rischio fosse maggiore nei soggetti con infezione da HIV e più lunga durata di consumo di sostanze [21]. In linea con questi dati, l'European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction nel 2016 ha riportato una prevalenza di infezione da HCV in Italia, relativa al periodo 2013-2014, di circa il 45% in soggetti con consumo di sostanze per via iniettiva, con un tasso di quasi il 30% nella sottopopolazione con meno di 25 anni. Infine, nella "Relazione Annuale al Parlamento 2017 Sullo Stato Delle Tossicodipendenze in Italia" è riportato come nel 2016 i SerD hanno avuto in carico 143.271 assistiti (si stima che i consumatori non in carico siano il doppio); 28.197 (20,5%) sono stati testati per HCV di cui 12.380 (43,9%) soggetti risultati positivi [22]. Altro dato rilevante è quello relativo all'incidenza di nuovi casi di infezione da HCV nei soggetti con consumo iniettivo endovenoso di sostanze, stimato essere di 2,4 casi (95% CI 0,9-6,1) per 100 soggetti/anno [23]. Tali dati possono assumere dimensioni ancora più rilevanti se consideriamo anche i soggetti con consumo di sostanze per via endovenosa e non seguiti presso alcun centro.

Per quel che riguarda le carceri, nel 2005 Babudieri riportava una prevalenza di anti-HCV positività del 38% in una coorte di 973 detenuti, in cui il maggior fattore di rischio per infezione era rappresentato da una storia di consumo di sostanze per via iniettiva endovenosa [24]. In linea con questi dati, altri due lavori indipendenti pubblicati nel 2012 [25] e nel 2013 [26] riportavano una prevalenza di anti-HCV positività rispettivamente del 22,8% e del 22,4%. Quest'ultimo studio riportava anche una prevalenza di infezione attiva del 86% nei soggetti con anti-HCV positività [26]. L'ultimo studio disponibile in Italia e condotto in strutture penitenziarie Milanesi, riporta una prevalenza di anti-HCV positività del 10%, di cui il 60% con una infezione attiva [27]. In base ai dati finora riportati, considerando che nel 2016 in Italia erano detenuti quasi 102.000 individui, è stimabile come da 10.000 a 30.000 di questi presentino una infezione da HCV, di cui solo il 20% sia già nota. Altro dato rilevante è quello relativo all'incidenza di nuovi casi di infezione da HCV nei soggetti detenuti, stimato essere di 1,4 casi per 100 persone/anno, con un picco di 16,4 casi per 100 persone/anno nel gruppo di coloro con storia di consumo di sostanze per via iniettiva endovenosa [28]. Tali dati confermano come le popolazioni di soggetti con consumo di sostanze che afferisce presso i SerD e le popolazioni dei carcerati rappresentino gruppi ad alta prevalenza di infezione da HCV, nonché serbatoi attivi per la continua diffusione di tale infezione e per cui è necessario un intervento sistematico e generalizzato di case finding e linkage-to-care da attuare all'interno delle strutture senza far "migrare" i pazienti fra differenti centri e quindi riducendo al minimo i rischi di

ridotta aderenza e di perdita dei pazienti stessi, con inoltre iniziative atte a prevenire nuove infezioni e reinfezioni. Ostacoli a tali processi sono tuttavia rappresentati dall'assenza spesso di personale specializzato e/o autorizzato allo screening e ai trattamenti dentro a SerD e carceri, dal frequente e rapido cambio di sede nei pazienti delle carceri e da alcune barriere che possono rallentare o meglio ostacolare il flusso dei pazienti verso il trattamento. A tale proposito appare necessaria, sia nel contesto di questi bacini a rischio - come da richiesta AISF del 05/12/2018 - che in generale, una semplificazione dei percorsi di diagnosi, che in alcuni contesti (quali carceri e SerD) possano avvalersi di test rapidi per l'identificazione dell'anti-HCV positività cui poi seguirà la determinazione del genotipo virale e che non vincolino più per valutare la severità della malattia di fegato all'utilizzo del FibroScan non ampiamente disponibile sul territorio nazionale. Relativamente a quest'ultimo punto appare necessario poter considerare in alternativa al FibroScan l'uso di semplici test non invasivi quali il FIB-4 e l'APRI, di provata accuratezza nel contesto clinico dell'epatite C e basati su parametri ampiamente disponibili (età del paziente, AST, ALT e piastrine) e sulla base del cui esito sottoporre ad ulteriore stadiazione della malattia di fegato solo pazienti con epatopatia avanzata.

6. La costo-efficacia del trattamento HCV e la gestione del fondo innovativi

KEY MESSAGE

L'eradicazione dell'HCV è un investimento per il SSN, reso possibile nel 2015, dalla costituzione del Fondo Farmaci Innovativi. Con la chiusura del Fondo è necessario assicurare un'appropriata copertura finanziaria per garantire la continuità del trattamento per i pazienti ancora da trattare. Il prezzo dei farmaci è sceso sensibilmente in Italia, dai 20.125 € nel 2016 a circa gli attuali 5000 €, e si ridurrà con l'applicazione delle riduzioni temporanee di legge.

KEY DATA

La costo-efficacia dei trattamenti anti HCV

Utilizzando i dati della piattaforma PITER e dei dati di trattamento forniti dall'AIFA, un recente studio ha tentato di valutare se l'investimento che il SSN ha effettuato negli ultimi anni per l'acquisto dei DAA verrà ripagato e, nel caso in cui questo avvenga, in quanto tempo otterremo dei ritorni economici accettabili [29]. I risultati pubblicati nello studio sono riportati in termini di benefici ottenuti nel corso degli anni grazie all'eliminazione del virus con la terapia antivirale. Nello specifico, seguendo un approccio in termini di costo opportunità, sono stati considerati i costi evitati per la gestione delle complicanze generate dall'HCV che il SSN avrebbe dovuto sostenere nel caso di assenza dei DAA. Il modello economico ha dimostrato che il trattamento dei pazienti con la malattia del fegato severa trattata nel 2015 (anno in cui l'accesso veniva autorizzato ai pazienti in condizioni severe), ha portato un significativo ritorno in termini di riduzione di eventi clinici attesi, accompagnato da un parziale ritorno dell'investimento iniziale per l'acquisto dei DAA. Con riferimento ai pazienti trattati durante il 2016 e 2017 (anni in cui sono stati trattati pazienti in stati di malattia meno compromessi), gli eventi clinici evitati hanno permesso di ottenere un recupero degli investimenti iniziali per l'acquisto dei DAA stimati rispettivamente in 6,6 e 6,2 anni. In termini economici, questo vuol dire che la scelta sostenuta dal SSN per il trattamento dei pazienti con HCV non rappresenta solo una scelta altamente costo-efficace, ma ottiene un recupero totale dell'investimento e potrebbe garantire addirittura dei risparmi nel medio-lungo periodo. Infatti, il modello stima una riduzione della spesa totale a 20 anni per i pazienti trattati nel corso del 2016 e del 2017 rispettivamente pari a 50,13 e 55,50 milioni di euro per 1000 pazienti.

Questo studio supporta la decisione del SSN di investire nel trattamento dell'infezione cronica da HCV, al fine di raggiungere il target dell'OMS per l'eliminazione dell'infezione da HCV in Italia. Appare palese una tendenza crescente che il ritorno sull'investimento del sistema sanitario nazionale stimato in questo studio continui in futuro, comportando minori investimenti e rendimenti più rapidi. Nell'ambito della terapia dell'infezione cronica da HCV, investire vuol dire migliorare la salute ma anche avere un ritorno economico nel medio lungo periodo.

La spesa per farmaci anti-HCV in Italia

Il piano di eradicazione dell'HCV è stato reso possibile grazie all'istituzione dei fondi innovativi, creati nel 2015 proprio per trovare risorse incrementali per affrontare questa sfida, in un Paese in cui molti dei pazienti avevano contratto il virus all'interno del SSN. Di seguito viene riportato il trend di andamento della spesa del fondo innovativi non onco, come rilevata dal rapporto Osmed (Tabella 4).

Tabella 4: Spesa per fondi innovativi non oncologici: confronto 2017-2018 – milioni di €.

	2017	2018*
Fondo innovativi non ONCO	930	524,8
Payback	753,3	156,01
Spesa fondo innovativi al netto payback	143,7	368,7
Spesa farmaci HCV al netto payback	109,86	NA

*monitoraggio AIFA spesa 2018 primo release (11 aprile 2019) [30]

È interessante notare che negli ultimi due anni (2017 e 2018), la spesa per farmaci innovativi non oncologici (la cui maggioranza è rappresentata dai farmaci anti-HCV) sia stata inferiore a quanto allocato (500 milioni di €), anche a seguito della riduzione progressiva dei prezzi. L'avanzo di budget non è stato però reimpresso nel sistema, essendo un budget separato, tanto che dal 2019 è in carico al MEF e non più al Ministero della Salute. La spesa del 2017 risente dell'effetto dei payback relativi al 2016, mentre il 2018, per meccanismo di riduzione di prezzo tramite sconti, è un valore rappresentativo della spesa media (anche se non è ancora disponibile il dato relativo ai farmaci HCV).

Il trattamento anti-HCV oggi costa allo Stato circa 5.000 € a paziente (al netto degli sconti). Il continuo investimento in ricerca per terapie anti-HCV ha portato alla disponibilità di terapie sempre più rapide, ma anche ad un abbassamento continuo dei prezzi da parte di AIFA, dai 20.125 € nel 2016 (dato ottenuto dividendo la spesa rilevata da AIFA per il numero dei trattamenti, sempre riportati da AIFA) [31] a circa gli attuali 5.000 € (costo terapia a paziente). Questo risultato è stato frutto delle negoziazioni da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco che ha consentito di eliminare completamente le restrizioni di accesso a tali molecole e del numero di pazienti trattati. Secondo quanto riportato dal Professor Melazzini, nel periodo da gennaio 2017 ad agosto 2018, il trattamento di 83.953 pazienti è costato allo Stato circa 416 milioni di euro, con una media di circa 5.000 € a paziente [32].

Tabella 5: Costo medio a paziente del trattamento anti-HCV.

Periodo	2016*	gen '17 – ago '18**
Spesa farmaci al netto payback (€)	679,4 milioni	524,8
Pazienti trattati	33.759	83.953
Costo a paziente (€)	20.125	4.955

*[31] **[32]

Inoltre, per tutti i farmaci è previsto un meccanismo di payback per il rimborso della spesa sostenuta dalle Aziende sanitarie per le confezioni necessarie al completamento dei trattamenti che superano in durata il numero di settimane concordato nella negoziazione più recente (flat price).

Va notato che nel 2020 ci sarà la scadenza dei 3 anni di durata dell'innovatività per i farmaci HCV. Questa scadenza determinerà due effetti rilevanti:

1. la riduzione automatica del prezzo dovuta alla sospensione delle riduzioni di legge (5%+5%-Determinazione AIFA 3 luglio 2006 e Determinazione AIFA 27 settembre 2006), che porteranno alla riduzione complessiva del 9,75% rispetto al prezzo applicato ora;
2. l'uscita da fondo innovativi e il riassorbimento nella spesa corrente, al momento nel finanziamento da acquisti diretti (essendo i farmaci classificati come A-PHT).

In Tabella 6 viene riportata la stima della spesa minima e massima necessaria a trattare dai 40.000 ai 50.000 pazienti all'anno, per un costo medio di 5-6.000 € a paziente, che va da un minimo di 180 a un massimo di 250 milioni di euro all'anno.

Tabella 6: Stima della spesa minima e massima per paziente del trattamento annuale anti-HCV.

	Valore minimo	Valore massimo
Trattamenti /anno	40.000	50.000
Costo terapia a paziente	4.508*	4.995**
Spesa complessiva	180.319.500	249.750.000

*4.995 - sconti di legge (5%+5%) **[32]

7. Il ruolo attivo di Società Scientifiche e Associazione Pazienti nei processi decisionali

KEY MESSAGE

EpaC, AISF e SIMIT hanno giocato un ruolo fondamentale nel garantire ai pazienti l'accesso alle terapie. Ad oggi, il fine comune è il raggiungimento degli obiettivi fissati dall'OMS.

KEY DATA

L'associazione pazienti EpaC è presente nei tavoli tecnici sulle epatiti virali di 5 regioni (Veneto, Campania, Sicilia, Lazio e Piemonte) e così come nel corso nell'ultimo quadriennio, è stata impegnata in processi decisionali, insieme alle società scientifiche AISF e SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali), in seno all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e del Ministero della salute (precedente Ministero Lorenzin). Nel dettaglio, a partire dal 2015 EpaC ha giocato un ruolo attivo a fianco di tutte le Istituzioni nell'interesse primario dei pazienti, avendo stabilito un accordo con il Ministero della Salute e il nucleo NAS dei Carabinieri, per segnalare qualsiasi tipo di problematica/ostacolo nell'accesso alle terapie.

EpaC e AISF sono stati parte fin dal 2015 del Gruppo di Lavoro (GdL) di AIFA che si è occupato di discutere e proporre soluzioni per le necessità cliniche dei pazienti nell'ambito della cura dell'Epatite C. AISF ha dato un importante supporto scientifico ad AIFA nella realizzazione della piattaforma di registrazione AIFA per il trattamento con farmaci antivirali diretti.

I frutti di queste collaborazioni sono state proficue, sia per i pazienti, supportati e aiutati nella risoluzione delle problematiche nell'accesso alle terapie, sia per i clinici e l'apparato amministrativo regionale, attraverso progressive semplificazioni e migliorie apportate alla procedura di prescrizione dei DAA.

La collaborazione Istituzioni - Società scientifiche - Associazione pazienti è stata fondamentale per inquadrare:

- correttamente l'epidemiologia dell'epatite C, tramite studi realizzati dall'Associazione pazienti EpaC e la collaborazione con l'ISS nello studio Piter di AISF;
- le esigenze dei pazienti e del Sistema Salute;
- le azioni necessarie da intraprendere per una gestione ottimale, clinica ed economica dell'epatite C, con l'obiettivo di eliminazione della stessa, in linea con gli obiettivi dell'OMS.

Sicuramente uno dei risultati maggiori di questa collaborazione con le Istituzioni e l'AIFA in particolare, è stato l'abbattimento delle restrizioni di accesso alle terapie, avvenuto nel marzo 2017 e ratificato da apposita determinazione dell'Agenzia. In quella sede, inoltre, è stato lanciato un programma di azione (purtroppo mai ratificato) con obiettivi ben precisi:

- trattare 80.000 pazienti/anno nel triennio successivo (2017-2019);
- incrementare di almeno il 10-15% il numero delle strutture ospedaliere autorizzate alla prescrizione dei nuovi antivirali.

Tuttavia, tale programma è stato disatteso su entrambi i punti: sono stati pochissimi i nuovi centri autorizzati, e le terapie non hanno raggiunto il target prefissato (anno 2017: circa 45mila terapie; anno 2018: circa 56mila terapie).

EpaC è stata ricevuta in OpenAIFA dal nuovo DG lo scorso marzo 2019 e auspica, insieme ad AISF e SIMIT, che il nuovo direttore generale voglia dare seguito alla realizzazione della risoluzione OMS per quanto riguarda i suoi poteri e il suo mandato.

8. CONCLUSIONI e PROPOSTE

Nel nostro Paese il progetto di eradicazione dell'infezione da HCV si inserisce in uno scenario raro e inedito ed è espressione di differenti fattori quali:

- disponibilità di farmaci in grado di guarire dall'infezione,
- strategia di eliminazione voluta dall'OMS e condivisa anche dall'Italia,
- enormi guadagni in salute di cui possono beneficiare centinaia di migliaia di pazienti,
- risparmi economici conseguenti a una rapida eliminazione dell'infezione.

Tuttavia, visto l'elevato numero stimato di soggetti con infezione da HCV, di cui una quota rilevante ancora "sommersa", e nonostante il numero importante di soggetti trattati, per portare a termine il progetto di eradicazione dell'infezione previsto dall'OMS è necessario uno sforzo congiunto fra Istituzioni, Società scientifiche, Medici e Pazienti.

In primo luogo è necessaria una manifesta volontà politica che coinvolga il Ministero della Salute e la Conferenza Stato Regioni e che riporti l'eliminazione dell'epatite C come priorità sanitaria, nazionale e regionale, in modo che tutte le regioni abbiano un chiaro input sull'obiettivo da realizzare ovvero l'identificazione di soggetti con infezione da HCV nota e non nota ed il loro avvio al trattamento.

Perché questa dichiarazione di intenti si possa realizzare sono necessarie una condivisione dell'urgenza e una pianificazione adeguata supportate dallo stanziamento di risorse necessarie e vincolate che permettano di implementare strategie di già provata costo-efficacia e che contemplino:

- definire una volta per tutte un piano nazionale di eliminazione dell'epatite C, condiviso dalla conferenza stato regioni e dotato di fondi adeguati per la sua piena realizzazione;
- definire programmi di micro e macro-eliminazione regionali dotati di risorse necessarie e di responsabili per una rapida attuazione, declinando localmente e sulla base delle differenti realtà dei modelli di dimostrata efficacia già in vigore in alcune regioni virtuose.

Le proposte di AISF e SIMIT, sono:

1) Istituzione di un tavolo di lavoro permanente o consulta HCV, come già attiva per l'HIV, che includa rappresentanti delle Istituzioni, Regioni, delle Società Scientifiche e dei Pazienti che integrino le loro specifiche e complementari competenze per definire un PDTA nazionale inclusivo di linee di intervento nazionali omogenee, ma declinabili e adattabili alle esigenze organizzative di ogni singola regione.

2) Istituzione di un fondo sanitario ad hoc per assicurare risorse destinate all'acquisto di farmaci anti-HCV, adeguate al numero di pazienti da trattare per raggiungere gli obiettivi dell'OMS, ma anche ad attività di screening e di linkage-to-care, incluse le relative attività accessorie, quali:

- programmi di formazione e informazione del personale medico e alla popolazione,

-
- possibilità di disporre in carceri e SerD di personale specializzato e autorizzato che consenta la gestione in loco dei pazienti sia in termini di screening che di trattamento,
 - screening delle popolazioni a rischio,
 - creazione di network che consentano un agile referral e linkage-to-care dei pazienti, ad esempio dai MMG ai centri prescrittori,
 - l'ampliamento dei centri autorizzati alla prescrizione dei farmaci,
 - la semplificazione dei percorsi di diagnosi,
 - attività di comunicazione verso la popolazione e/o stakeholders.

3) Condivisione ufficiale dei punti 1 e 2 sopra da parte della Commissione Salute della Conferenza delle Regioni e delle Province autonome, unitamente all'impegno di elaborare urgentemente Piani Regionali di eliminazione dell'epatite C e dotarli delle risorse necessarie.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization (2016). Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis. [cited 2019 giugno]; Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/246177>.
2. The authoritative resource for epidemiological data, modeling tools, training, and decision analytics to support global elimination of hepatitis B and C by 2030 - POLARIS OBSERVATORY. [cited 2019 marzo]; Available from: <https://cdafound.org/polaris/>.
3. Indagine Rete HCV Sicilia. [cited 2019 giugno]; Available from: <http://www.registrohcvsicilia.it/>.
4. Andriulli, A., et al., Declining prevalence and increasing awareness of HCV infection in Italy: A population-based survey in five metropolitan areas. *Eur J Intern Med*, 2018. 53: p. 79-84.
5. Morisco, F., et al., Prevalence and risk factors of HCV infection in a metropolitan area in southern Italy: Tail of a cohort infected in past decades. *J Med Virol*, 2017. 89(2): p. 291-297.
6. Polaris Observatory, H.C.V.C., Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017. 2(3): p. 161-176.
7. EPATITE C: STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI CON DIAGNOSI NOTA E NON NOTA RESIDENTI IN ITALIA_Aggiornamento 2018 EpaC. [cited 2019 giugno]; Available from: <https://www.epac.it/cm-files/2018/09/25/report-epac-2018-summary11-def.pdf>.
8. European Association for the Study of the Liver. Electronic address, e.e.e., EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*, 2017. 66(1): p. 153-194.
9. Aggiornamento dati Registri AIFA DAAs - Epatite C cronica - 17 Giugno 2019 - Ufficio Registri di Monitoraggio. [cited 2019 giugno]; Available from: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Aggiornamento_dati_Registri_AIFA_DAAs-17-06-2019.pdf.
10. Vigano, M., et al., Real life experiences in HCV management in 2018. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2019. 17(2): p. 117-128.
11. Napoli, convegno per contrastare l'epatite C. [cited 2019 giugno]; Available from: https://napoli.repubblica.it/cronaca/2019/05/30/news/napoli_convegno_per_contrastare_l_epatite_c-227556249/.
12. Regione Campania. DECRETO N. 65 DEL 13/12/2017 - Piano di eradicazione HCV. [cited 2019 giugno]; Available from: <http://www.fimmgsalerno.org/attuazione-decreto-n65-del-2017-piano-hcv?gf=187&gn=708>.
13. Regione Lazio. DETERMINAZIONE n. 408935 del 26 giugno 2017 - Utilizzo dei farmaci antivirali ad azione diretta nella terapia dell'epatite C cronica. [cited 2019 giugno]; Available from: http://www.regione.lazio.it/binary/rl_farmaci/tbl_monitoraggio_AIFA/Determinazione_G08935_del_26.6.2017.pdf.
14. Regione Sicilia. D.A. n. 1954/2018 – Revisione del D.A. n. 215 del 12 febbraio 2015 - Rete regionale per la gestione delle epatiti da virus C. [cited 2019 giugno]; Available from: <https://www.sanitainsicilia.it/wp-content/uploads/2018/11/Revisione-dellart.-2-del-D.A.-n.-215-del-12-febbraio-2015.pdf>.
15. Regione Toscana. DELIBERA RT 397 del 9 aprile 2018 - Progetto per la realizzazione di un programma per il controllo dell'epatite cronica C in Toscana. [cited 2019 giugno]; Available from: https://www.uslcentro.toscana.it/attachments/article/10106/363002005500001372_0001.pdf.
16. Regione Veneto. DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n. 791 del 08 giugno 2018 - Avvio nella Regione del Veneto di un programma di eliminazione dell'epatite C (HCV) [cited 2019 giugno]; Available from: <https://bur.regione.veneto.it/BurVServices/pubblica/DettaglioDgr>.

aspx?id=371998.

17. PIANO NAZIONALE PER LA PREVENZIONE DELLE EPATITI VIRALI da virus B e C (PNEV) - Anno 2015 http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2437. [cited 2019 giugno]; Available from: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2437_allegato.pdf.

18. Global hepatitis report, 2017. [cited 2019 giugno]; Available from: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>.

19. EPATITE C. INDAGINE CONOSCITIVA SULL'ACCESSO AI FARMACI NELLE REGIONI ITALIANE - marzo 2018. [cited 2019 giugno]; Available from: <http://www.sosfegato.it/indagine-accesso-DAA-EpaC-2017.pdf> <https://www.epac.it/notizie/ultime-notizie/epatite-c-nel-2017-trattata-la-met%C3%A0-dei-pazienti-previsti-da-aifa-le-disomogeneit%C3%A0-regionali-rallentano-l-obiettivo-eliminazione>.

20. DOCUMENTO DI INDIRIZZO DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO PER L'USO RAZIONALE DEI FARMACI ANTI-HCV DISPONIBILI IN ITALIA. [cited 2019 giugno]; Available from: <https://appaisf.it/documento-hcv-2018/>.

21. Camoni, L., et al., Continued high prevalence of HIV, HBV and HCV among injecting and noninjecting drug users in Italy. *Ann Ist Super Sanita*, 2010. 46(1): p. 59-65.

22. RELAZIONE ANNUALE AL PARLAMENTO SULLO STATO DELLE TOSSICODIPENDENZE IN ITALIA - Anno 2017. [cited 2019 giugno]; Available from: http://www.politicheantidroga.gov.it/media/2153/relazione-al-parlamento_2017.pdf.

23. Aspinall, E.J., et al., Treatment of hepatitis C virus infection among people who are actively injecting drugs: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2013. 57 Suppl 2: p. S80-9.

24. Babudieri, S., et al., Correlates of HIV, HBV, and HCV infections in a prison inmate population: results from a multicentre study in Italy. *J Med Virol*, 2005. 76(3): p. 311-7.

25. Sagnelli, E., et al., Blood born viral infections, sexually transmitted diseases and latent tuberculosis in Italian prisons: a preliminary report of a large multicenter study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012. 16(15): p. 2142-6.

26. Brandolini, M., et al., Prevalence and epidemiological correlates and treatment outcome of HCV infection in an Italian prison setting. *BMC Public Health*, 2013. 13: p. 981.

27. Foschi, A., et al., Hepatitis C management in prisons: An insight into daily clinical practice in three major Italian correctional houses. *Hepatology*, 2016. 64(5): p. 1821-1822.

28. Larney, S., et al., Incidence and prevalence of hepatitis C in prisons and other closed settings: results of a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*, 2013. 58(4): p. 1215-24.

29. Marcellusi, A., et al., Economic Consequences of Investing in Anti-HCV Antiviral Treatment from the Italian NHS Perspective: A Real-World-Based Analysis of PITER Data. *Pharmacoeconomics*, 2019. 37(2): p. 255-266.

30. Monitoraggio della Spesa Farmaceutica Nazionale e Regionale - Gennaio-Dicembre 2018 - Primo rilascio (11.04.2019). [cited 2019 giugno]; Available from: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Monitoraggio_Spesa_gennaio-dicembre_2018_18.04.2019.pdf.

31. Monitoraggio della Spesa Farmaceutica Nazionale e Regionale - Gennaio-Dicembre 2016 (Riunione CdA -20-07-2017). [cited 2019 giugno]; Available from: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Estratto_Monitoraggio_della_Spesa_gen-dic-2016.pdf.

32. Mario Melazzini. Aifa, una bellissima avventura – Il mio bilancio, il mio salute - 31 Agosto 2018. [cited 2019 giugno]; Available from: <https://www.mariomelazzini.it/2018/08/31/aifa-una-bellissima-avventura-il-mio-bilancio-il-mio-salute/>.

Il presente executive summary e il documento analitico sono stati redatti da:
EpaC, AISF, SIMIT e Ma Provider.

Autori:

Aghemo Alessio | Professore di Gastroenterologia – Humanitas University; Responsabile dell’Unità Operativa di Epatologia– Humanitas Research Hospital.

Andreoni Massimo | Professore Ordinario di malattie Infettive della Facoltà di Medicina e Chirurgia – Università degli studi di Roma “Tor Vergata”; Direttore scientifico della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT).

Bruno Raffaele | Professore di Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche – Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia.

Craxi Antonio | Professore di Gastroenterologia – Università degli Studi di Palermo.

Galli Massimo | Professore Ordinario Malattie Infettive – Università degli Studi di Milano; Direttore Divisione Clinicizzata di Malattie Infettive AO – Polo Universitario “Luigi Sacco”; Presidente della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT).

Gardini Ivan | Presidente dell’Associazione EpaC Onlus.

Gasbarrini Antonio | Professore Ordinario di Gastroenterologia – Università Cattolica del Sacro Cuore; Direttore della U.O.C. di Medicina Interna e Gastroenterologia, Policlinico Gemelli – Policlinico Gemelli.

Mennini Francesco Saverio | Professore di Economia Sanitaria e Economia Politica presso la Facoltà di Economia – Università di Roma “Tor Vergata; Professore di Economia e Programmazione Sanitaria presso il Dipartimento di Statistica – Università degli Studi di Roma “La Sapienza”.

Petta Salvatore: Professore di Gastroenterologia – Università degli Studi di Palermo.

Puoti Massimo | Direttore S.C. Malattie Infettive – ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda.

