



## **Presenza di posizione ufficiale dell'EASL sull'eliminazione dell'Epatite C**

### **Sintesi**

Il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C (*hepatitis C virus*, HCV) con farmaci antivirali ad azione diretta (AAD) è uno dei più importanti progressi in campo clinico degli ultimi tempi. In molti Paesi, tuttavia, il trattamento è riservato solo a una parte della popolazione infetta, principalmente a causa del costo molto elevato dei farmaci stessi e, in misura minore, dei problemi relativi al gran numero di pazienti da trattare. Inoltre, molte persone con infezione da HCV non sono mai stati diagnosticati come tali, o, se diagnosticati, non hanno accesso al trattamento.

Considerata la possibilità di curare l'infezione da HCV con facilità, nel 2014 l'Assemblea Mondiale della Sanità ha adottato la Risoluzione 67.6, invitando tutti i Paesi a sviluppare una strategia nazionale contro l'epatite virale. Due anni dopo, nel 2016, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha adottato la sua prima *Strategia globale contro le epatiti virali*, con lo scopo principale di eliminare l'epatite virale come minaccia per la salute pubblica entro il 2030, scandita principalmente da due obiettivi: la riduzione di nuove infezioni dell'80% (nel caso dell'HCV) e la riduzione della mortalità del 65%.

Il fine di questa presa di posizione ufficiale dell'Associazione Europea per lo Studio del Fegato (*European Association for the Study of the Liver*, EASL) è informare i responsabili politici, gli operatori sanitari, le comunità colpite e i pazienti che l'epatite C può, e deve, cessare di rappresentare una minaccia per la salute pubblica entro il 2030, e possibilmente anche prima, come potrebbe accadere nel caso di molti Paesi dell'Europa centrale e occidentale. Riteniamo che le associazioni sanitarie e i medici specialisti, in collaborazione con tutte le altre parti interessate, come i pazienti e le comunità coinvolti, debbano svolgere un ruolo fondamentale nell'eliminazione dell'HCV come minaccia per la salute pubblica e noi ci impegniamo a lavorare con esse per renderlo possibile.

### **L'EASL raccomanda che:**

- Tutti i Paesi europei sviluppino una strategia nazionale o un piano d'azione contro l'epatite C che preveda di sensibilizzare l'intera popolazione, garantire adeguate misure preventive, offrire test diagnostici, fornire ai pazienti l'accesso alle cure, al trattamento e alle visite di controllo secondo la *Strategia globale contro le epatiti virali* dell'OMS e il piano d'azione OMS per la risposta del settore sanitario all'epatite virale nella regione europea dell'OMS (2017);

- Tutti i Paesi europei accolgano le raccomandazioni dell'EASL sulla gestione dell'epatite C, in cui si afferma che ogni paziente affetto da epatite C deve essere considerato per il trattamento e che possa iniziarlo utilizzando AAD;
- Gli AAD siano disponibili universalmente e a prezzi ragionevoli, per evitare ulteriori restrizioni per i rimborsi e per consentire ai governi di attuare una strategia globale di eliminazione.

### Che cos'è l'epatite C e la sua eliminazione

L'epatite è una condizione infiammatoria del fegato che può essere causata da un virus (epatite virale). Se persiste per anni, può progredire in patologie letali, come la cirrosi e il carcinoma epatocellulare. L'epatite C è anche una malattia sistemica che colpisce tutto il corpo, causando una serie di sintomi extraepatici. L'epatite virale (includendo epatite B e C) è la settima causa di morte più frequente al mondo, superando l'HIV (1). Tra i cinque agenti virali che possono causare l'epatite, l'HCV è uno dei più letali, provocando circa 400.000 morti ogni anno (2). A livello globale, si stima che le persone attivamente infettate dall'HCV siano 71 milioni, di cui 11-14 milioni vivono in Europa (3).

L'infezione da HCV può persistere nell'ospite senza causare alcun sintomo, rimanendo quindi latente per molto tempo, persino decenni. Molti sintomi dell'epatite C, come affaticamento, dolori articolari e disturbi neurocognitivi, non sono specifici e le persone affette non li associano necessariamente all'infezione da HCV. Per questo motivo, l'individuazione dei casi è inefficiente, avviene spesso tardivamente e le strategie di screening efficaci sono difficili da attuare (4). Durante questo periodo, non solo continua la trasmissione, ma l'infiammazione persistente può portare alla cirrosi, in cui il tessuto epatico si trasforma in tessuto cicatriziale, provocando insufficienza epatica e sviluppo di carcinoma epatocellulare. Queste complicazioni dell'HCV sono una delle principali cause di mortalità precoce. Poiché molte infezioni si sono verificate decine di anni fa, l'incessante progressione della malattia epatica ha comportato, in molti Paesi, un costante aumento delle complicazioni e dei decessi in fase avanzata. Si stima inoltre che, in assenza di un aumento delle percentuali di diagnosi e di un adeguato accesso a trattamenti efficaci, queste cifre continueranno ad aumentare negli anni a venire (3).

Sebbene le misure preventive riguardanti le banche del sangue e le procedure mediche invasive abbiano notevolmente ridotto il rischio di trasmissione di HCV nell'ambito sanitario, molti gruppi sono ancora ad alto rischio di infezione, soprattutto le persone che iniettano droghe. Altri gruppi ad alto rischio di infezione da HCV sono gli omosessuali di sesso maschile che si dedicano a pratiche sessuali ad alto rischio, i detenuti, le prostitute, i migranti provenienti da aree ad alta endemicità e i pazienti sottoposti a emodialisi.

Non esiste un vaccino disponibile per prevenire l'infezione da HCV. Tuttavia, anni di collaborazione tra industria farmaceutica, sperimentatori clinici e pazienti hanno portato allo sviluppo di nuovi farmaci che interferiscono direttamente con il ciclo vitale dell'HCV: gli antivirali ad azione diretta (AAD). Dal 2014 sono disponibili politerapie con AAD per via orale molto efficaci e ben tollerate. Esse consistono nella somministrazione giornaliera di 1-4 compresse, per 8-16 settimane, e possono eliminare il virus in circa il 95% dei casi (5). La clearance virale indotta dal trattamento è associata a un notevole miglioramento degli esiti clinici, riducendo il rischio di complicazioni a lungo termine come scompenso epatico e carcinoma epatocellulare, nonché di sintomi extraepatici e mortalità epatica e non.

L'avvento degli AAD ha dato il via ad una vera rivoluzione sanitaria nel settore. In linea di principio, ora tutti i pazienti affetti da HCV possono essere trattati e curati ma, in realtà, non è ancora così (6). Molti ostacoli bloccano l'accesso generalizzato alla terapia. A causa dei prezzi elevati degli AAD, in alcuni contesti, possono essere trattati solo i pazienti con patologie in stadio avanzato; in altri casi, solo gli epatologi possono prescrivere gli AAD, limitando l'accesso e lo sviluppo di nuovi modelli di cura. Inoltre, in alcuni Paesi, gli AAD sono prescritti solo se un paziente si astiene dal consumo attivo di droghe o alcol (7).

Nel 2016, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha adottato la sua prima *Strategia globale contro le epatiti virali*, chiedendone l'eliminazione come minaccia per la salute pubblica. Vi erano due obiettivi principali: ridurre le nuove infezioni da HCV dell'80% e la mortalità del 65% entro il 2030 (8), e una serie di obiettivi di copertura del servizio con un riferimento temporaneo al 2020. Sono state presentate cinque direzioni strategiche (informazioni strategiche, interventi per l'impatto, equità, finanziamenti per la sostenibilità e innovazione per abbreviare i tempi) che comprendono misure specifiche volte a ridurre le nuove infezioni e a salvare vite umane tra il 2015 e il 2030. Tutti gli Stati membri dell'OMS hanno approvato questa strategia nel 2016 e l'EASL raccomanda vivamente di attuarla.

## Raccomandazioni

L'EASL sostiene la Risoluzione 67.6 (8) dell'Assemblea Mondiale della Sanità, che invita tutti i Paesi a sviluppare strategie contro l'epatite virale e raccomanda che tali strategie abbiano l'obiettivo di eliminare l'epatite C come minaccia per la salute pubblica entro il 2030. I piani d'azione nazionali dovrebbero menzionare specificamente questo obiettivo, dovrebbero avere un costo stabilito ed essere completi, ossia coprire tutte le fasi del continuum della cura dell'epatite C, comprese misure di prevenzione, strategie di screening, accesso alle cure, trattamento e visite di controllo dopo le cure. I piani dovrebbero seguire un approccio di salute pubblica, ossia con l'obiettivo di fornire il miglior trattamento disponibile e, allo stesso tempo, offrire il maggior beneficio a livello di popolazione (9, 10).

Fondamentale è l'inclusione dei pazienti e dei soggetti ad alto rischio di infezione in tutte le fasi dello sforzo di eliminazione. Incoraggiamo tutte le parti interessate a collaborare per raggiungere questo importante obiettivo. L'EASL intende attirare ulteriormente l'attenzione di tutte le parti interessate sulle considerazioni etiche conseguenti alla limitazione di accesso ad una terapia curativa semplice e sicura a pazienti che potrebbero sviluppare complicazioni potenzialmente letali, come quelle dovute all'epatite C.

Tutte le misure suggerite nelle seguenti raccomandazioni richiederanno maggiori sforzi per sensibilizzare l'opinione pubblica sull'epatite virale a tutti i livelli, compresi gli operatori sanitari, i pazienti, i responsabili politici, i media e il pubblico.

Dovrebbero essere forniti a livello nazionale e, se del caso, a livello regionale, dati affidabili sul numero di pazienti con infezione da HCV acuta e cronica, e su quante persone siano già state sottoposte a screening, siano stati diagnosticati, abbiano accesso alle cure e siano in cura in tutti i sottogruppi, in

modo che i progressi verso gli obiettivi dell'OMS possano essere costantemente monitorati e gli sforzi perfezionati di conseguenza.

### **Prevenzione**

L'EASL sostiene la risoluzione dell'Assemblea Generale delle Nazioni Unite (11) sulla riduzione del rischio in tutti i contesti per impedire la trasmissione dell'HCV. Sia il personale sanitario che la popolazione in generale dovrebbero essere informati delle diverse modalità di trasmissione e delle misure preventive più efficaci. Poiché non esiste un vaccino profilattico, è necessario ampliare l'attuazione di strategie di riduzione del rischio (ad es.: accesso alla terapia sostitutiva con oppiacei e materiale d'iniezione sicuro per le persone che iniettano droghe, sesso sicuro e maggiore consapevolezza tra le popolazioni ad alto rischio, comprese le carceri) e, allo stesso tempo, combattere lo stigma e la discriminazione associati all'infezione da HCV. Le misure preventive dovrebbero essere incoraggiate anche per i pazienti guariti, poiché un trattamento riuscito non protegge da una nuova infezione.

### **Test per l'epatite C**

L'EASL sostiene l'uso di test rapidi per i punti di cura, anche per la viremia. Questi test dovrebbero essere implementati in tutti i contesti pertinenti. Lo screening dovrebbe includere test per l'HIV e per il virus dell'epatite B, poiché questi due agenti patogeni vengono spesso trasmessi insieme all'HCV, e bisognerebbe dare priorità alle persone che adottano pratiche ad alto rischio. I medici generici e gli specialisti nella dipendenza di droghe e alcol dovrebbero essere informati dell'importanza di effettuare i test sui membri di questi gruppi. Strategie di screening diverse da quelle basate sul rischio (come quelle destinate a coorti di nascita o alla popolazione in generale) dovrebbero essere valutate in relazione alla loro efficacia in termini di costi e fattibilità, a seconda dell'epidemiologia locale. I Paesi dovrebbero intervenire per evitare la presentazione e la diagnosi tardive (4) diffondendo i test in contesti non ospedalieri, come i centri per la cura delle dipendenze, per la riduzione del rischio e le carceri.

### **Accesso alle cure**

L'accesso alle cure dovrebbe essere facilitato aumentando il numero di prescrittori autorizzati, se necessario, promuovendo la discussione e le decisioni su casi clinici basati sulla telemedicina, e con un maggiore coinvolgimento di colleghi ed operatori sanitari di livello intermedio nel continuum delle cure, durante e dopo il trattamento.

### **Trattamento**

I Paesi dovrebbero concentrarsi sulla rimozione di eventuali restrizioni sui rimborsi esistenti, poiché impediscono l'accesso agli AAD, in linea con le raccomandazioni dell'EASL sul trattamento dell'epatite C (5). Gli enti terzi paganti devono riconoscere i vantaggi derivanti dal trattamento precoce dell'infezione da HCV, per prevenire la progressione della malattia e i rischi di trasmissione. Il trattamento precoce dei pazienti con epatite C ridurrà i costi relativi al monitoraggio della progressione della malattia e migliorerà la qualità della vita dei pazienti stessi, oltre a ridurre la perdita di produttività del lavoro. D'altra parte, il trattamento nelle fasi avanzate della malattia richiederà una sorveglianza continua anche dopo il raggiungimento della cura, per monitorare lo sviluppo del cancro al fegato. Il trattamento dovrebbe anche essere gestito in stretta collaborazione tra specialisti e centri

per la cura delle dipendenze, carceri e altri contesti pertinenti. Gli effetti positivi della terapia con AAD sulla morbilità e la mortalità dovrebbero essere riportati a livello nazionale, per giustificare a livello politico la scelta di estendere l'accesso alla terapia con AAD. Un'attenzione speciale dovrebbe essere dedicata al nuovo trattamento per quei pazienti che contraggono una nuova infezione dopo aver raggiunto una risposta virologica sostenuta, poiché adottano probabilmente pratiche ad alto rischio e quindi contribuiscono ulteriormente alla trasmissione. I terzi paganti e l'industria farmaceutica dovrebbero concordare riduzioni di prezzo, come è avvenuto in numerosi Paesi europei.

L'EASL ritiene che le associazioni sanitarie e i medici specialisti, in collaborazione con tutte le altre importanti parti interessate, debbano svolgere un ruolo fondamentale nell'eliminazione dell'HCV, e noi continueremo a lavorare sull'attuazione della strategia dell'OMS contro l'epatite virale e sulle nostre linee guida per garantire che l'eliminazione dell'HCV in Europa entro il 2030 divenga realtà.

### Riferimenti

1. Stanaway J.D., *et al.* The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2016;388(10049):1081-8.
2. Organizzazione Mondiale della Sanità. Global Hepatitis Report 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1> (accesso 26 Maggio 2018)
3. Razavi H., *et al.* Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the OMS targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. Collaboratori HCV dell'Unione Europea. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2(5):325-36
4. Mauss S., *et al.* Late presentation of chronic viral hepatitis for medical care: a consensus definition. *BMC Med* 2017;15(1):92.
5. Associazione Europea per lo Studio del Fegato. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol* 9 Aprile 2018 [E-pubblicazione precedente alla stampa]
6. Cooke *et al.* Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission: Accelerating the Elimination of Viral Hepatitis, 2019; 4: 135–84.
7. Marshal AD, *et al.* Restrictions for reimbursement of interferon-free direct-acting antiviral drugs for HCV infection in Europe *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3(2):125-133
8. Organizzazione Mondiale della Sanità. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021. Towards ending viral hepatitis. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf;jsessionid=19275FA9575FBF110A73E0E94130C338?sequence=1> (accesso 26 Maggio 2018)
9. Papatheodoridis G.V., *et al.* Hepatitis C: The beginning of the end-key elements for successful European and national strategies to eliminate HCV in Europe. *J Viral Hepat* 2018;25(Suppl 1):6-17
10. Heffernan A., *et al.* Aiming at the global elimination of viral hepatitis: challenges along the care continuum. *Open Forum Infect Dis* 2017;5(1)
11. Risoluzione dell'Assemblea generale delle Nazioni Unite del 14 aprile 2016. Disponibile su <http://undocs.org/A/S-30/L.1> (accesso 26 Maggio 2018)

**Scritto da: Francesco Negro, Nina Weis e Jeffrey Lazarus**

Per ulteriori informazioni scrivere a [margaret.walker@easloffice.eu](mailto:margaret.walker@easloffice.eu)