

📌 Gli articoli di questa sezione sono sottoposti a referaggio doppiamente cieco (double blind peer review process) e seguono gli standard in uso per le pubblicazioni scientifiche a livello internazionale ed accettati dalle principali banche dati citazionali

Costo-beneficio del trattamento con i farmaci antivirali ad azione diretta nei consumatori di sostanze con epatite C: una valutazione del percorso di *point of care*

Felice A. Nava*, Lucia Trevisi**, Alfio Lucchini***

SUMMARY

■ Background

Hepatitis C is a disease correlated with severe systemic consequences having elevated social and health costs. The HCV elimination is a public health concern that may be solved reaching DAAs treatment for drug users. The principal aim of this work is to evaluate the cost-benefit of a point of care for HCV treatment of drug users inside Drug abuse services (Ser.D.).

Methods

The study consists in a cost-benefit analysis able to evaluate the “return of health” induced by a point of care for a HCV treatment.

Results

The work shows that the point of care is cost-benefit in comparison with the “traditional” treatment being cost saving for the public health system.

The data suggest that the cost of the point of care is corresponding to euros 593,40 while the cost of not treatment of euros 8.679,60 (due to the direct and indirect costs of the disease).

Conclusions

The study demonstrate the point of care is an effective model of care able to reduce the barriers of treatment and to induce a “health return” in term of cost saving for the public health systems. Indeed, the work shows how the point of care may make the elimination HCV plans sustainable for the public health agencies. ■

Keywords: Point of care, HCV treatment, Drug users, Ser.D.

Parole chiave: Punto di cura, Trattamento dell’HCV, Tossicodipendenti, Ser.D.

First submission: 01/03/2021, accepted 14/04/2021

Available online: 08/07/2021

Introduzione

L’infezione da epatite C (HCV) è una delle cause più importanti di morbilità e mortalità e interessa milioni di persone nel mondo con una più alta prevalenza in Africa occidentale, in Europa dell’est e in Asia centrale.

* U.O. Sanità penitenziaria e dipendenze, Azienda ULSS 6 Euganea, Padova.

** Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Padova.

*** Federazione Italiana degli Operatori dei Dipartimenti e dei Servizi per le Dipendenze (FeDerSerD), Milano.

L’HCV è fra le patologie che più frequentemente portano al trapianto di fegato (Ponziani *et al.*, 2011; Ponziani *et al.*, 2017).

L’HCV è un problema di salute globale e ha un enorme impatto sia dal punto di vista sanitario che sociale ed economico.

Secondo l’Organizzazione mondiale della sanità (OMS) 71 milioni di persone al mondo sono infette dall’HCV; di queste l’80% non vengono diagnosticate perché asintomatiche e il 93% non è trattato. Nel mondo più di 1.000 persone muoiono ogni giorno per HCV e 400.000 sono i decessi ogni anno per malattie epatiche correlate all’infezione (Maticic, 2018; Polaris Observatory, 2019; WHO, 2017).

L’introduzione, nella pratica clinica, dei farmaci antivirali ad azione diretta (*direct-acting antiviral agents* – DAAs) ha rivoluzionato il trattamento dell’HCV in quanto essi sono altamente efficaci e sicuri per guarire dalla malattia (Axelrod *et al.*, 2018).

Per questa ragione le terapie con DAAs sono incluse fra i farmaci cosiddetti essenziali, cioè fra quelli che hanno un interesse strategico per la salute globale.

L'OMS, nel maggio del 2016, ha dichiarato l'HCV come una delle più importanti minacce per la sanità pubblica e ha fissato entro il 2030 l'obiettivo di eliminazione della malattia nel mondo (trattando l'80% dei soggetti infetti, riducendo le nuove infezioni del 90% e la mortalità del 95%) (WHO, 2016).

L'eliminazione di HCV attraverso l'utilizzo dei DAAs è diventata, per i Governi, una delle più importanti priorità di sanità pubblica, soprattutto per le Nazioni che hanno dei sistemi sanitari pubblici (AIFA, 2019; Grebely *et al.*, 2017; Lazarus *et al.*, 2014).

Le evidenze hanno dimostrato come l'introduzione dei DAAs nella pratica clinica, senza l'implementazione di modelli organizzativi specifici in grado di includere nell'accesso alle cure tutte le categorie di pazienti affetti da HCV, non sia in grado di permettere il raggiungimento dell'obiettivo di sanità pubblica di eliminazione dell'HCV e soprattutto di limitare i costi sanitari per la gestione della malattia.

In Europa nel 2017, nonostante la disponibilità dei DAAs, vi sono state 16.000 diagnosi di epatocarcinoma (HCC) e 22.500 decessi correlati all'HCV.

Gli studi dimostrano, inoltre, che in assenza di una efficace terapia eradicante dell'infezione entro il 2030 vi possano essere circa 136.000 decessi aggiuntivi, 90.000 ulteriori casi di HCC e 71.000 casi di cirrosi scompensata (Hatzakis *et al.*, 2020; Maticic, 2018; Polaris Observatory, 2019).

L'Italia appartiene ai Paesi dove l'accesso ai DAAs è garantito a tutti i pazienti HCV positivi, indipendentemente dalla gravità della malattia (AIFA, 2019).

Nonostante ciò la terapia con DAAs è ancora negata a molti soggetti HCV positivi specie se appartengono alle cosiddette *key populations* che comprendono anche i consumatori di sostanze (Grebely *et al.*, 2017; Lazarus *et al.*, 2014; Molinaro *et al.*, 2019).

I dati epidemiologici suggeriscono come nei Paesi industrializzati circa 20 milioni di persone che utilizzano sostanze siano HCV positive (WHO, 2017).

Fra i consumatori di sostanze coloro che rischiano maggiormente di contrarre l'HCV sono le persone che si iniettano le droghe (PWIDs – People Who Inject Drugs) (Nelson *et al.*, 2011).

In Europa gli studi epidemiologici suggeriscono come vi siano circa 3 milioni di PWIDs, che corrispondono a circa il 67% dei soggetti HCV positivi (Nelson *et al.*, 2011).

La maggior parte dei PWIDs con HCV sono inconsapevoli di avere la malattia (Heimcabch *et al.*, 2017; WHO, 2017).

Le evidenze cliniche hanno anche dimostrato come i consumatori di sostanze rappresentino il maggiore "reservoir" dell'infezione e possano contribuire al mantenimento della malattia nella popolazione generale (Taherkhab, Farshadpour, 2017).

I PWIDs rappresentano pertanto una popolazione chiave per l'eliminazione di HCV, indipendentemente dalla gravità della malattia epatica, e dovrebbero costituire un target prioritario per il trattamento (Grebely, Dore, 2017; Martin *et al.*, 2013).

Fortunatamente i DAAs si sono dimostrati altamente efficaci e ben tollerati anche nei PWIDs e, insieme alle azioni di riduzione del danno, sono strumenti "potenti" per contribuire all'eliminazione di HCV nei consumatori di sostanze (Alimohammadi *et al.*, 2018).

Storicamente l'Italia ha la più alta prevalenza di HCV in Europa e il più alto tasso di decessi causato da HCC e cirrosi epatica.

Prima dell'arrivo dei farmaci DAAs in Italia si riportavano più di 20.000 decessi dovuti a complicanze della malattia epatica cronica, nel 65% dei quali l'HCV rappresentava il principale fattore eziologico (Libro bianco della gastroenterologia italiana, 2014).

Una recente analisi condotta da *EpaC Onlus* (associazione dei pazienti con epatite) ha stimato che attualmente sono circa 300.000 i pazienti con diagnosi nota ancora da trattare, molti dei quali consumatori di sostanze (Gardini *et al.*, 2016; Gardini *et al.*, 2019).

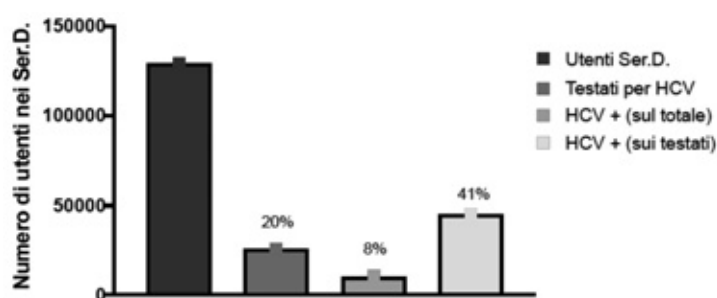
Più recentemente un interessante lavoro scientifico attraverso un apposito modello di analisi matematica, ha stimato come siano circa

410.000 i pazienti ancora da diagnosticare/*linked to care* e trattare, di cui circa 128.000 con diagnosi di cirrosi, e 280.000 con uno stadio di fibrosi F0-F3 e quindi potenzialmente asintomatici (Gardini *et al.*, 2019).

Un recente studio ha stimato come in Italia vi siano circa 280.000 pazienti con infezione da HCV asintomatici ancora da diagnosticare, di cui 146.000 avrebbero contratto l'infezione attraverso l'utilizzo attuale o pregresso di sostanze stupefacenti, circa 81.000 mediante tatuaggi o *piercing* o trattamenti estetici a rischio e circa 30.000 attraverso la trasmissione sessuale (Kondili *et al.*, 2020a).

I dati epidemiologici riferiti alla Relazione al Parlamento sullo stato delle Tossicodipendenze del 2020 (che contengono i dati del 2019) indicano che dei 129.068 utenti in carico ai Ser.D. soltanto il 20% è stato testato nell'ultimo anno per HCV e di questi il 41% è risultato positivo (corrispondente all'8% del totale degli utenti in carico ai servizi) (Fig. 1).

Fig. 1 - Consumatori di sostanze in carico ai Servizi per le Dipendenze (Ser.D.) che sono stati testati per HCV (Relazione al Parlamento sullo stato delle Tossicodipendenze, 2020)



I dati dimostrano perciò come in Italia vi sia una delle più elevate prevalenze al mondo di HCV fra i consumatori di sostanze.

I dati in letteratura suggeriscono come il 60% dei consumatori di sostanze in carico ai Ser.D. potrebbero essere HCV positivi (Stroffolini *et al.*, 2012).

Poiché allo stato attuale si stima che vi siano circa 150.000 utenti in carico ai Ser.D. italiani, è verosimile credere che almeno 90.000 siano HCV positivi escludendo coloro che non sono conosciuti ai servizi e che potrebbero corrispondere al doppio di quelli conosciuti (Nava *et al.*, 2018a).

La maggior parte di questi non sono stati ancora testati, diagnosticati e/o trattati a causa dell'esistenza di importanti barriere per il trattamento (Grebely *et al.*, 2017; Nava *et al.*, 2018a; Nava *et al.*, 2020a).

Oggi esistono molti ostacoli che limitano il trattamento per HCV, soprattutto per le popolazioni speciali.

Fra questi i più importanti sono quelli dovuti a una mancanza di modelli e di percorsi multidisciplinari che siano *lean* e efficaci e che possano ridurre le barriere legate allo *screening* e al *linkage to care* (Konerman, Lok, 2016; Molinaro *et al.*, 2019; Nava *et al.*, 2018).

Questo limite è evidenziato ampiamente da una serie di studi che hanno dimostrato come nei Ser.D. la percentuale di soggetti trattati è ancora molto bassa (circa il 24%) (Nava *et al.*, 2020a).

A questo proposito un recente studio condotto su 5 Ser.D. ha dimostrato che solo il 36% dei consumatori di sostanze in carico ai servizi sono testati per HCV e dei soggetti positivi (corrispondenti a circa il 20% dei testati) soltanto il 60% è stato trattato con DAAs (Nava *et al.*, 2020a).

In particolare, lo studio ha dimostrato come le principali barriere siano rappresentate dallo *screening* e dal *linkage to care* e dall'impossibilità, da parte degli operatori dei Ser.D., di utilizzare test rapidi per il trattamento e di poter trattare all'interno degli servizi i pazienti che sono HCV positivi (Nava *et al.*, 2020a).

Poiché uno degli obiettivi primari dei sistemi sanitari pubblici è quello di trattare il maggior numero di individui con i più importanti fattori di rischio di trasmissione della malattia, il trattamento dei soggetti HCV positivi appartenenti alle *key populations* rappresenta uno dei più importanti obiettivi e sfide di sanità pubblica dei prossimi anni (Grebely *et al.*, 2017; Lazarus *et al.*, 2014; WHO, 2017).

Alla luce di quanto premesso, i piani di eliminazione di HCV dovrebbero includere nel loro target i consumatori di sostanze in modo da ridurre il numero delle nuove infezioni (*treatment as prevention*) (Cousien *et al.*, 2016; Hickman *et al.*, 2019; Grebely, Dore, 2017; Grebely *et al.*, 2017).

Proprio per questa ragione è importante sviluppare, entro il 2030 come indicato dall'OMS, dei piani di eliminazione di HCV inclusivi di tutte le categorie di pazienti affetti dalla malattia che siano sostenibili, anche in termini di costi, da parte dei sistemi sanitari pubblici.

La pandemia da Sars-CoV-2 ha avuto un impatto enorme per l'organizzazione e l'accesso alle cure per i soggetti HCV positivi (soprattutto se appartenenti alle *key populations*) (Blach *et al.*, 2020) e ha inevitabilmente rallentato la corsa per l'eliminazione di HCV che l'Italia stava compiendo con successo prima dell'inizio della pandemia (oltre 200.000 soggetti trattati).

In considerazione di quanto premesso appare sempre più necessario sviluppare strategie e modelli di trattamento per HCV per le *key populations* che siano *lean*, rapidi e efficaci, con costi sostenibili per i sistemi sanitari, capaci di facilitare l'accesso alle cure e determinare un ritorno di salute (EASL, 2020).

Lo scopo del presente lavoro è quello di valutare il costo-beneficio di un percorso di point of care (trattamento rapido e facilitato) all'interno dei Ser.D.

Razionale

In Italia dal 2017 vengono trattati con i DAAs tutti i soggetti affetti da epatite cronica HCV positivi, a prescindere dal grado di fibrosi.

Nel nostro Paese, allo stato attuale, sono circa 200.000 i pazienti finora trattati con DAAs; un numero che sarebbe stato molto più elevato se la pandemia da Covid-19 non avesse rallentato gli arruolamenti per il trattamento e l'accesso alle cure.

Le azioni più importanti per raggiungere l'eliminazione di HCV sono due:

1. sviluppare per le popolazioni speciali (*hard to reach*), come i consumatori di sostanze, percorsi rapidi e facilitati (sul modello del *point of care*);

2. potenziare le attività di screening per l'individuazione del sommerso. Uno studio basato sui modelli di progressione della malattia HCV correlata ha dimostrato che la più alta prevalenza dell'infezione potenzialmente asintomatica (stadio della fibrosi F0-F3) si trovi nell'ambito delle coorti di nascita dal 1948 al 1988 (Kondili *et al.*, 2020).

L'infezione nelle fasce di età più anziane si considera esaurirsi naturalmente anche senza strategie di *screening* mirate.

Al contrario le persone nate dall'anno 1988, che non presentano fattori di rischio, non hanno prevalenze rilevanti di HCV nella popolazione generale in Italia (Kondili *et al.*, 2018; Kondili *et al.*, 2020).

Fra la coorte dei nati fra il 1948 e il 1988 si stima che il *pool* prevalente delle persone infette si concentri fra i nati tra il 1968 e il 1987 che sono anche coloro che sono stati più esposti a fattori di rischio quale l'uso pregresso di droghe endovena e trattamenti estetici a rischio.

Sulla base di questa evidenza diversi studi hanno determinato come lo *screening* graduato fra la coorte di nati nel periodo 1968-1987 risulti essere quello più costo-efficace in termini di QALYs guadagnati in riferimento agli anni 2018-2031 (Kondili *et al.*, 2017; Kondili *et al.*, 2018; Kondili *et al.*, 2020).

Più recentemente, in coerenza con quanto descritto, un Decreto del Ministero della Salute (del 20/11/2020) ha approvato un finanziamento per lo *screening*, per gli anni 2020-21, con test rapidi per la popolazione che consuma sostanze in carico ai Ser.D. al fine di individuare il sommerso.

Tra i maggiori ostacoli che impediscono una efficiente presa in carico dei consumatori di sostanze vi è l'assenza di una organizzazione integrata interdisciplinare e collaborativa per la presa in carico del paziente con HCV costituita dai medici specialisti dei Ser.D., epatologi ed infettivologi tale da facilitare il *linkage to care* e ridurre il rischio della reinfezione (Konerman *et al.*, 2016).

Per tali motivi *FeDerSerD* (la maggiore società scientifica degli operatori per le dipendenze) in collaborazione con *SIMIT* (la società scientifica delle malattie infettive) e *SIMSPE* (la società scientifica di medicina penitenziaria) ha sviluppato un algoritmo per la presa in carico dei consumatori di sostanze con HCV (Nava *et al.*, 2018a) in modo da:

1. facilitare la costruzione di reti e modelli organizzativi efficaci ed efficienti;
2. supportare un programma di eliminazione dell'HCV nella popolazione a rischio dei consumatori di sostanze;
3. permettere una equità di accesso alle cure fra tutti i soggetti infetti da HCV.

In particolare, le suddette società scientifiche hanno sviluppato un *position paper* che ha definito le *best practices* del *patient's journey* del consumatore di sostanze con HCV in 4 *step* fondamentali che sono (Nava *et al.*, 2018):

1. lo *screening*;
2. il *referral*;
3. il trattamento;
4. le azioni di prevenzione delle reinfezioni (riduzione del danno).

In una ottica di trattamento olistico e di raggiungimento di obiettivi di sanità pubblica i Ser.D. hanno come priorità lo scopo di trattare i soggetti HCV positivi attraverso tre azioni principali che sono:

1. favorire lo screening e il trattamento;
2. ridurre la circolazione dell'infezione (cioè abbassare il *viral load* di comunità);
3. adottare le azioni di riduzione del danno, come suggerite dall'OMS, per prevenire la reinfezione fra i soggetti che sono stati trattati.

Per raggiungere i suddetti obiettivi è importante costruire dei modelli operativi per la presa in carico dei consumatori di sostanze con HCV che siano in grado di facilitare lo *screening* e il *linkage to care* e per coloro che non sono ancora in trattamento, di organizzare dei modelli di emersione della malattia sul territorio attraverso interventi di prossimità.

Per i Ser.D. il modello più efficace per trattare i pazienti in carico è quello del cosiddetto *point of care* che permette di offrire lo *screening* a tutti i soggetti in carico ai Servizi.

Il *point of care* si basa sul concetto del *test & treat* (cioè dell'obiettivo di finalizzare lo screening al trattamento) ed è capace di offrire, per il consumatore di sostanze con HCV, in tempi predefiniti e nello stesso luogo dove i consumatori di sostanze ricevono le cure (cioè il Ser.D.), lo *screening*, il trattamento, il *management* della terapia e il *follow-up*.

La costruzione di un modello di cura efficace dell'HCV per i consumatori di sostanze basata sul *point of care* segue perciò una logica che è in grado di costruire un modello di presa in carico che si sviluppa su due punti fondamentali che sono:

1. la definizione del luogo e del *setting* dove può avvenire la presa in carico;
2. la realizzazione di un percorso strutturato di cura (cioè di cosa il sistema è in grado di fornire per la presa in carico e di come il percorso, in termini di *management* clinico, può essere gestito e valutato).

In altre parole, la presa in carico del consumatore di sostanze secondo la logica del *point of care* avviene nei Ser.D. attraverso il concetto del *one-stop-shop* e si struttura come un vero e proprio intervento basato sui principi di *lean management*.

In questo senso il *point of care* all'interno del Ser.D. avrebbe i vantaggi di:

- strutturare in maniera sistematica ed ordinata il processo di *screening* e di diagnosi;
- offrire il trattamento ed il *management* clinico all'interno dello stesso servizio di riferimento del consumatore di sostanze;
- potenziare la presa in carico, in una ottica di integrazione dei trattamenti, offrendo nello stesso luogo di cura le eventuali terapie agoniste, le azioni di prevenzione di riduzione del danno e i servizi di supporto ai bisogni della persona;
- gestire il paziente in maniera integrata e olistica attraverso un lavoro di un *case manager* (basato sulla figura professionale dell'infermiere).

In quest'ottica il modello del *point of care* è in grado di garantire il trattamento per HCV all'interno dei Ser.D. con un percorso integrato preordinato, sequenziale e rapido con la gestione di un *case manager* infer-

mieristico capace di lavorare in maniera olistica per l'integrazione delle competenze specialistiche e il raggiungimento degli *outcome* del trattamento (Bajis *et al.*, 2017; Vold *et al.*, 2019).

Il percorso del *point of care* permette di raggiungere:

- la guarigione completa dalla patologia epatica correlata all'HCV attraverso la terapia con DAAs (con un trattamento di breve durata di 8-12 settimane) migliorando per il paziente sia la qualità che la prospettiva di vita esente dalla malattia;
- l'alleggerimento dell'attività assistenziale resa al paziente in quanto il trattamento porta ad una regressione completa della malattia;
- un risparmio di notevoli risorse da parte del SSN in quanto il trattamento tende a ridurre, fino ad annullare, l'insorgere di nuovi casi e diminuisce i costi associati alla progressione della malattia, ovvero i costi generati dalle necessità di diagnosi e cura nei livelli assistenziali.

Proprio in riferimento a quest'ultimo punto, e sulla base di queste premesse, è importante sottolineare come la modalità di presa in carico del *point of care* sia in grado di restituire un ritorno di salute (*il value*) al sistema e fornire, allo stesso, informazioni utili sia ai fini di una programmazione economico-sanitaria, sia per una stima dei costi sanitari evitabili nel prossimo futuro.

La Regione del Veneto con la DGR n. 791 del 08/06/2018 "Avvio nella Regione Veneto di un programma di eliminazione dell'epatite C (HCV). Istituzione di una cabina di regia" ha promosso un piano innovativo per l'eliminazione di HCV che ha previsto, fra le diverse azioni, capaci di favorire il trattamento, anche l'inclusione delle *key populations* con un diretto coinvolgimento dei Ser.D. con la finalità di:

1. implementare le azioni di *screening* e di *linkage to care*;
2. compiere un monitoraggio periodico dei dati della "cascata" dello *screening* e del trattamento.

Le suddette evidenze confermano perciò come gli obiettivi prioritari all'interno dei Ser.D. dovrebbero essere l'implementazione dello *screening* e del *linkage to care*.

Tale obiettivo è stato accelerato dalla pandemia Sars-Cov-2 che vede direttamente impegnati nella gestione dell'emergenza gli specialisti infettivologi e "internisti" (con una riduzione delle risorse a disposizione per la cura di HCV) e induce a "semplificare" ulteriormente il percorso di trattamento del *point of care* all'interno dei Ser.D., nel rispetto dei criteri e delle indicazioni AIFA, consentendo ai medici specialisti HCV (infettivologi ed epatologi) di gestire il trattamento in "remoto" (utilizzando la tecnologia della telemedicina e della condivisione della documentazione clinica). All'interno di questa prospettiva i medici specialisti HCV, attraverso lo strumento del cosiddetto "piano di cura", redatto dai medici dei Ser.D., possono decidere "a distanza" l'inizio del trattamento e la scelta del farmaco, lasciando ai medici di prossimità dei servizi il monitoraggio e il *follow-up* del trattamento.

I medici specialisti HCV potranno comunque avocare a loro la gestione specialistica diretta dei casi più complessi.

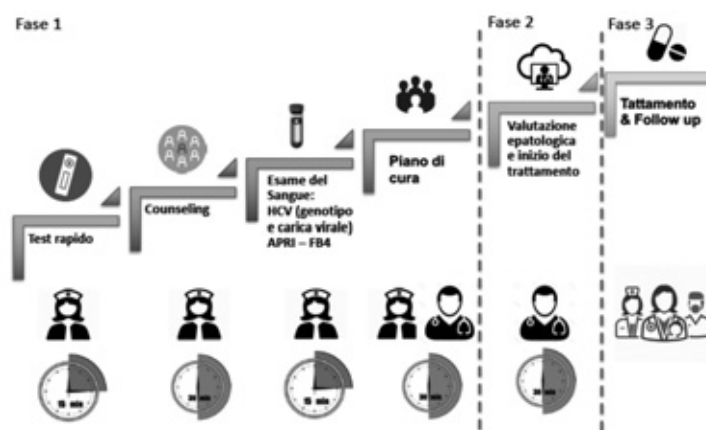
Il modello di intervento che prevede il "piano di cura" prevede – nel rispetto dei criteri AIFA per il trattamento dell'HCV – la creazione di un *point of care* multidisciplinare all'interno di ogni Ser.D. capace, attraverso un percorso *fast-track*, di prendere in carico il paziente HCV positivo compiendo diagnosi e trattamento *on site* (cioè all'interno del Ser.D. eliminando la barriera del *linkage to care*).

Il modello prevede tre fasi che sono (Fig. 2):

1. lo *screening*, il *counseling* e la stesura del piano di cura (Fase 1);
2. la valutazione epatologica e l'inizio del trattamento (Fase 2);
3. il trattamento e il *follow-up* (Fase 3).

In particolare, la Fase 1 ha l'obiettivo di effettuare lo *screening* e, nei casi di positività, effettuare un *disease* e *pre-treatment counseling*, compiere un prelievo ematico per determinare genotipo e carica virale e il grado di fibrosi con APRI o FB-4 (da parte del *case manager* infermieristico) e realizzare la stesura del "piano di cura" (da parte dello specialista del Ser.D.); la fase 2 prevede l'effettuazione della valutazione epatologica e l'inizio del trattamento (da parte dello specialista HCV); la fase 3 comprende la gestione del *follow-up* (anche con la valutazione con Fibroscan®) e l'adozione delle azioni di riduzione del danno per prevenire le reinfezioni (da parte dell'équipe multidisciplinare del Ser.D.).

Fig. 2 - Il modello del *point of care* per il trattamento del consumatore di sostanze HCV +



L'équipe multidisciplinare che lavora nel costruito del *point of care* è composta da:

- 1 infermiere del Ser.D. (anche con il ruolo di *case manager*);
- 1 medico specialista del Ser.D.;
- 1 medico specialista infettivologo/epatologo.

Partendo dalle suddette premesse lo scopo del lavoro è stato quello di valutare il costo-beneficio del percorso di *point of care* nei confronti di quello tradizionale effettuato all'interno dei Ser.D. attraverso una analisi:

1. dei costi diretti dei due percorsi di trattamento;
2. del *cost-saving* per i sistemi sanitari a seguito del trattamento.

Un altro obiettivo del nostro lavoro è stato infine quello di valutare, sulla base della prevalenza dell'infezione da HCV nei consumatori di sostanze in carico ai Ser.D., i costi di un eventuale piano nazionale e regionale di eliminazione di HCV che utilizzi come modello di intervento il *point of care*.

Background

L'epatite C (HCV) è una malattia con elevati costi sociali e sanitari (Stanaway *et al.*, 2016; WHO, 2017).

Questo è dovuto ad almeno tre fattori:

1. l'infezione è spesso asintomatica e in molti casi la malattia viene trattata solo nelle fasi più avanzate (Stanaway *et al.*, 2016);
2. la patologia coinvolge fra 130 e 210 milioni di persone nel mondo e rappresenta la settima causa di morte per importanza (Fagioli *et al.*, 2015; Lee *et al.*, 2014);
3. l'HCV riconosce significative manifestazioni epatiche come la cirrosi, il carcinoma epatocellulare (HCC) e l'insufficienza epatica (che causano trapianto di fegato), così come importanti manifestazioni extraepatiche (Lee *et al.*, 2014; Stanaway *et al.*, 2016).

L'Italia ha il più alto numero di pazienti HCV positivi in Europa occidentale e il più alto tasso di morti dovute a cirrosi e HCC (EASL, 2014; WHO, 2017).

Oggi si stima che in Italia vi siano circa 300.000 soggetti HCV positivi da trattare, di cui molti sono i consumatori di sostanze (Gardini *et al.*, 2016; Gardini *et al.*, 2019).

La letteratura mette in evidenza come il costo della malattia possa essere molto rilevante.

Uno studio italiano ha stimato il costo dell'infezione in più di un miliardo di euro, di cui 418 milioni di euro per costi diretti (es. visite specialistiche, accessi in pronto soccorso, ospedalizzazioni, ecc.) e 643 milioni di euro per costi indiretti (es. perdita di produttività e di giornate di lavoro) (Marcellusi *et al.*, 2015).

Un altro studio ha valutato i costi diretti e indiretti della malattia su un campione di 286 pazienti HCV positivi di 5 Paesi europei (Italia, Francia, Germania, Regno Unito e Spagna) in confronto a un gruppo omogeneo per caratteristiche socio-demografiche (Vietri *et al.*, 2013).

In particolare, i costi indiretti per paziente (valorizzati per anno) sono stati di 7.532,54 euro per i pazienti HCV positivi e di 4.576,43 euro per

i soggetti del gruppo di controllo (non HCV positivi), mentre i costi diretti per i pazienti HCV positivi e HCV negativi sono stati rispettivamente di 1.147,06 euro e di 652,07 euro (Vietri *et al.*, 2013).

Un interessante studio di farmacoeconomia basato sul costo della prima generazione dei DAAs ha valutato le potenziali conseguenze economiche dell'infezione da HCV per il sistema sanitario pubblico in una prospettiva di 30 anni (Mennini *et al.*, 2014).

Gli autori hanno stimato una riduzione per i pazienti, data dal trattamento, di oltre 156.000 eventi critici dovuti alla malattia e una riduzione dei costi di circa 13.000 e 18.000 euro pro capite in un orizzonte temporale di 10 e 30 anni, rispettivamente.

Un altro recente studio ha dimostrato come l'accesso alla terapia con DAAs possa indurre, in un orizzonte temporale di 20 anni, un risparmio (*cost-saving*) di circa 50 milioni di euro per 1.000 pazienti trattati (Marcellusi *et al.*, 2019).

Risparmi comparabili sono attesi anche per i pazienti trattati nelle prime fasi della malattia fibrotica (Ruggeri *et al.*, 2018), che sono la maggior parte dei consumatori di sostanze HCV positivi.

Uno studio interessante ha calcolato l'effetto economico in termini di risparmio di costi diretti e indiretti (escluso il costo dei farmaci) dovuti al trattamento dell'infezione da HCV con i DAAs, stimando un risparmio tra i 192 e 198 milioni di euro (Marcellusi *et al.*, 2016).

Considerato che il costo dei DAAs attualmente si aggira intorno a 6.000 euro per trattamento, una questione rilevante è capire se il costo della cura, dato l'elevato numero di pazienti da trattare, possa essere compensato dal risparmio dei costi dell'assistenza sanitaria come conseguenza dell'eliminazione di HCV.

A questo proposito è stato condotto un interessante studio sulla coorte PITER (*Piattaforma Italiana per lo studio delle Terapie delle epatiti viRali*) in modo da stimare la quantità di tempo necessario affinché gli investimenti iniziali del SSN nel trattamento dell'infezione da HCV si possano tradurre in risparmi cumulativi dei costi grazie all'eliminazione delle malattie ad esse correlate (Mennini *et al.*, 2014).

Lo studio ha analizzato due periodi di trattamento che presentavano due accessi diversi ai farmaci antivirali (Marcellusi *et al.*, 2019), cioè un primo periodo riferito agli anni 2015-16 dove sono stati trattati pazienti con uno stadio di malattia severa (fibrosi F3/F4) e un secondo periodo riferito all'anno 2017 in cui sono stati trattati i pazienti in maniera indipendente dallo stadio di fibrosi del fegato (fibrosi F0-F4).

Il confronto del trattamento è stato basato verso uno scenario di non trattamento, quindi della progressione naturale della malattia.

I dati dello studio dimostrano che, per i pazienti trattati nel 2015, l'impatto degli eventi clinici potenzialmente evitati in 20 anni può essere particolarmente significativo (in quanto i pazienti presentavano una fibrosi epatica avanzata con una probabilità di rapida progressione della malattia epatica in assenza di un trattamento efficace) mentre non lo è altrettanto nei pazienti trattati nel 2017 (che presentavano un grado di fibrosi minore).

Nei pazienti trattati nel 2015, con uno stadio di fibrosi più avanzata, la differenza di costo evitato *versus* il non trattamento negli anni può non diminuire in maniera significativa a causa dei costi della gestione della malattia che continuano a rimanere elevati per la presenza di danni causati dalla gravità preesistente della malattia e/o della necessità della continua sorveglianza sanitaria per lo sviluppo dell'HCC.

Al contrario, il trattamento dei pazienti con malattia epatica lieve o assente non comporta nel tempo costi aggiuntivi di gestione, soprattutto dopo il primo anno post-eradicazione virale.

Infatti, confrontando i risultati dell'anno 2017, in cui una percentuale più elevata di pazienti è stata trattata nelle fasi di fibrosi F0-F2, con quelli dell'anno 2015 (trattamento prioritizzato che ha riguardato i casi più gravi), la riduzione degli eventi infastiti epatici HCV correlati è stata inferiore per i motivi sopra citati, ma i costi evitati per i pazienti trattati nel 2017 risultano significativamente più alti.

Ciò significa che il trattamento universale dei pazienti, indipendentemente dalla gravità della fibrosi, si traduce in un risparmio anche sui costi della gestione delle malattie evitate e un rientro in termini di investimenti iniziali per l'acquisto dei DAAs in un lasso di tempo anche relativamente breve che consiste in circa 6 anni.

Questo studio, in coerenza con altri, dimostra come l'accesso al trattamento dell'HCV nelle prime fasi della fibrosi della malattia epatica (a cui corrisponde un danno epatico assente o minimo) è correlato a risultati migliori dal punto di vista clinico e della riduzione dei costi nel tempo. Ciò ha una rilevanza importante per il trattamento dei consumatori di sostanze che, nella stragrande maggioranza dei casi, presentano, fra i soggetti HCV positivi, una fibrosi lieve o moderata il cui trattamento determina un ritorno di salute per i sistemi sanitari già nel breve periodo. Diversi studi hanno anche dimostrato come il trattamento di HCV nei consumatori di sostanze sia costo-efficace e come un trattamento precoce possa prevenire un numero significativo di morti dovute alla malattia epatica (Scott *et al.*, 2016; van Santen *et al.*, 2016). In aggiunta, i trattamenti associati con le azioni di riduzione del danno possono aiutare a ridurre la diffusione dell'infezione e migliorare la qualità della vita dei consumatori di sostanze (Goutas *et al.*, 2017; Hellard *et al.*, 2018).

Uno studio non-interventistico che ha compreso 1.333 consumatori di sostanze in carico ai Ser.D. dell'ASST Melegnano-Martesana (Milano), valutati durante l'arco del 2017, ha determinato che il costo del percorso per il trattamento di HCV dei pazienti (escluso il costo del farmaco) calcolato in termini di esami diagnostici, visite specialistiche, accessi in pronto soccorso, ricoveri, ecc. è di 1.418 euro per paziente, mentre il costo annuo del percorso di un paziente in lista di attesa per il trattamento è di 214 euro (Nava *et al.*, 2020b).

Considerando che un paziente HCV positivo può infettare, nell'arco temporale di circa 3 anni, almeno altri 20 consumatori di sostanze (Magiorkinis *et al.*, 2013), si può supporre che ogni trattamento di un consumatore di sostanze può determinare un risparmio di costi sanitari (*cost-saving*) relativo al solo risparmio dei costi del trattamento delle infezioni evitate di circa euro 30.000 euro (Nava *et al.*, 2018b; Nava *et al.*, 2020b).

Lo studio ha anche permesso, per la prima volta in Italia, di determinare i costi sanitari per "silos" del percorso di trattamento.

In particolare, lo studio ha permesso di individuare che del costo di 1.418 euro del *patient's journey*, 473 euro fanno riferimento ai silos "diagnosi" (costo dello screening, degli esami diagnostici e del processo di valutazione), euro 555 ai silos "visite specialistiche" e euro 390 ai silos costo "altro personale sanitario oltre quello medico" (infermieri, farmacisti, ecc.) (Nava *et al.*, 2020b).

Inoltre lo studio è stato il primo che ha definito, sulla base dei dati epidemiologici disponibili, il costo di un eventuale piano di eliminazione nazionale di HCV fra i consumatori di sostanze (escludendo il costo del farmaco) (Nava *et al.*, 2020b).

In maniera interessante lo studio ha dimostrato come il costo del piano di eliminazione di HCV nei consumatori di sostanze (corrispondente a circa 380 milioni di euro) è più basso del costo del *burden* della malattia (che corrisponde a circa 1 miliardo di euro) (Marcellusi *et al.*, 2015). Per di più nell'arco temporale 2020-2030 il costo annuale di eliminazione di HCV corrisponderebbe a circa 30 milioni di euro, rendendo il programma di eradicazione che coinvolge i PWIDs anche sostenibile in una ottica di programmazione annuale di investimenti per il SSN (Nava *et al.*, 2018b; Nava *et al.*, 2020b).

Gli studi sono anche particolarmente interessanti perché comprendono, nell'analisi dei costi, le azioni di riduzione del danno che sono uno strumento essenziale per ridurre il tasso di re-infezione nei PWIDs (Nava *et al.*, 2018; Nava *et al.*, 2020b).

Recenti studi hanno dimostrato come il tasso di reinfezione nei PWIDs sia comunque basso e corrisponda a circa 3.1/100 soggetti per anno, se in associazione al trattamento con DAAs vengono offerte azioni di riduzione del danno come la terapia oppiacea agonista (Metzig *et al.*, 2017; Rossi *et al.*, 2018).

D'altra parte, alcuni recenti studi hanno dimostrato come il trattamento con DAAs sia anche costo-efficace se associato con programmi di scambio di siringhe e con la terapia oppiacea sostitutiva (Barbosa *et al.*, 2019; Stevens *et al.*, 2019).

A questo riguardo degli studi hanno dimostrato come le azioni di riduzione del danno associate al trattamento possano essere sostenibili per i sistemi sanitari e corrispondano a circa il 12% del costo del *patient's journey* che porta i consumatori di sostanze al trattamento per HCV (Nava *et al.*, 2018b; Nava *et al.*, 2020b).

Le evidenze dimostrano pertanto come il trattamento per HCV dei consumatori di sostanze sia *cost-saving* per i sistemi sanitari.

Metodologia

Il lavoro si basa su una analisi costo-beneficio intesa a valutare il ritorno di salute del *point of care* rispetto al percorso di trattamento “tradizionale” e la sua applicazione nei piani di eliminazione che comprendono la popolazione dei consumatori di sostanze in carico ai Ser.D.

I costi del percorso di trattamento sono stati valutati sui costi diretti sostenuti dal sistema sanitario prendendo in esame quelli in vigore nella Regione del Veneto sulla base del reddito annuo lordo (RAL) del personale e delle tariffe regionali correlate alla diagnosi e al trattamento per HCV (come definite dalla DGR n. 859/2011 e s.m.i.).

I costi sono stati valutati per il cosiddetto percorso di *point of care* (escluso il costo del trattamento) che comprende le visite specialistiche, lo screening, la diagnosi, e il *follow-up* e comparati con il costo del *patient's journey* del trattamento “tradizionale” come viene attualmente svolto all'interno dei Ser.D. e valutato dalla letteratura (Nava *et al.*, 2018b; Nava *et al.*, 2020b).

Per il *point of care* lo screening di HCV è stato calcolato considerando il costo del test rapido HCV RNA *finger stick*.

Il costo del percorso del *point of care* è stato valutato anche per “silos” considerando il costo per la fase 1 (test rapido, *counseling*, prelievo ematico e realizzazione del piano di cura), la fase 2 (valutazione specialistica epatologica e di inizio del trattamento) e la fase 3 (*follow-up* e azioni di riduzione del danno).

Per valutare i costi diretti è stato utilizzato un approccio *bottom-up* (Bai *et al.*, 2012; Briggs, 1999; Briggs *et al.*, 2007; Marcellusi *et al.*, 2016). Questo metodo misura i costi diretti del management del percorso del paziente, ottenuto moltiplicando la media del costo del percorso per la prevalenza della malattia.

Analisi dei risultati

Il costo del personale per la realizzazione del *point of care* corrisponde a 210 euro (Tab. 1).

Il costo per l'esecuzione delle prestazioni diagnostiche e degli esami di laboratorio per la realizzazione del *point of care* corrisponde a 383,40 euro (Tab. 2).

Il costo del *point of care* equivale a 592,05 euro, mentre il costo per “silos” è rappresentato in Tab. 3.

In termini di costo-beneficio il *point of care* risulta essere migliore in termini di “resa”, cioè in termini di benefici ottenuti per unità di costo rispetto al percorso tradizionale di trattamento effettuato all'interno dei Ser.D. e ai costi evitati della malattia (diretti e indiretti) così come quantificato dalla letteratura (Nava *et al.*, 2018b; Nava *et al.*, 2020b; Vietri *et al.*, 2013) (Tab. 4).

In considerazione che la prevalenza dell'HCV fra i consumatori di sostanze in carico ai Ser.D. si può aggirare in un *range* compreso fra il

Tab. 1 - Costo del personale per la realizzazione del *point of care*

Fase	Figura professionale	Tempo operatore	Costo (?)
Fase 1			
Esecuzione del test rapido	Infermiere Ser.D.	15 min	4
Disease Counseling	Infermiere Ser.D.	30 min	8
Prelievo ematico (AST-ALT, Piastrine, Creatinina, Emocromo, HCV RNA carica virale e genotipo; Ab-HIV, Ab-HBV)	Infermiere Ser.D.	15 min	4
Compilazione del Piano di cura	Medico specialista Ser.D.	30 min	19
Fase 2			
Visita epatologica e inizio del trattamento	Medico specialista HCV	30 min	19
Fase 3			
Trattamento Farmacologico: Somministrazione e aderenza (8-12 settimane)	Infermiere	60 min	16
Valutazione dell'andamento della terapia: SVR a tempo 0 e 12 ^a settimana dall'inizio della terapia Fibroscan® a tempo 0 e a 12 ^a settimana dall'inizio della terapia	Infermiere	60 min	16
	Medico specialista Ser.D.	60 min	38
Follow-up: SVR a 12 ^a settimana post fine terapia ALT a 12 ^a settimana post fine terapia Fibroscan® a 12 ^a settimana post fine terapia	Infermiere	60 min	16
	Specialista	60 min	38
	Ser.D./Carcere	30 min	16
	Specialista HCV	12 ^a settimana post fine terapia (SVR 12) 24 ^a settimana post fine terapia (SVR 24)	
Azioni di riduzione del danno	Infermiere	60 min	16
Totale (€)			210

Tab. 2 - Costo per l'esecuzione delle prestazioni diagnostiche e degli esami di laboratorio per la realizzazione del point of care

Azione	Prestazioni diagnostiche e esami di laboratorio	Costo (€)
Fase 1		
Test rapido	HCV RNA finger stick	30
Prelievo ematico (AST-ALT, Piastrine, Creatinina, Emocromo, HCV RNA carica virale e genotipo; Ab-HIV, Ab-HBV)	AST (€ 2,75) ALT (€ 2,75) Piastrine (€ 1,35) Creatinina (€ 1,35) Emocromo (€ 4,95) Ab-HBV (€ 11,65) Ab.-HIV (€ 11,65) HCV RNA Quantitativo (€ 82,35) HCV RNA Qualitativo (€ 64,80)	183,60
Fase 2		
Valutazione (ALT – HCV RNA)	ALT (€ 2,75) HCV Quantitativo (€ 82,15)	84,90
Follow-up (ALT – HCV RNA)	ALT (€ 2,75) HCV Quantitativo (€ 82,15)	84,90
Totale (€)		383,40

Tab. 3 - Costo del point of care per “silos”

Silos	Costo personale (€)	Costo prestazioni diagnostiche e di laboratorio (€)	Costo totale (€)
Fase 1	35	213,60	248,60
Fase 2	19	=	19
Fase 3	156	169,80	325,80
Totale (€)			593,40

Tab. 4 - Costo-beneficio del point of care in confronto al percorso di trattamento “tradizionale”

Tipologia di percorso	Cost saving per trattamento (€) (costi diretti e indiretti della malattia)	Costo del percorso (€)	Rapporto
Patient's journey “tradizionale”	8.679,60	1.418	6.1
Point of care	8.679,60	593,40	14.6

Tab. 5 - Costo del piano di eliminazione di HCV nei consumatori di sostanze con il point of care e costo del non trattamento (calcolato sulla prevalenza stimata dei soggetti positivi)

	Numero utenti stimati nei Ser.D.	Soggetti stimati HCV positivi (30-60%)	Costo del point of care (€)	Costo del non trattamento (€)
Italia	150.000	45.000-90.000	26.703.000-53.406.000	390.582.000-781.164.000
Veneto	14.000	4.200-8.400	2.492.280-4.984.560	36.454.320-72.908.640

Tab. 6 - Costo annuale del piano di eliminazione di HCV nei consumatori di sostanze nella finestra 2021-2030

	Numero utenti stimati nei Ser.D.	Soggetti stimati HCV positivi (30-60%)	Soggetti da trattare entro il 2030 (80% dei positivi stimati)	Costo totale (€)	Costo annuo (€)
Italia	150.000	45.000-90.000	36.000-72.000	21.362.400-42.724.80	2.373.600-4.747.200
Veneto	14.000	4.200-8.400	3.360-6.720	1.993.824-3.987.648	221.536-443.072

30-60% (Nava, 2019; Nava *et al.*, 2018b), si stima come i pazienti in carico ai Ser.D. che potrebbero necessitare di un trattamento siano compresi in Italia fra i 45.000-90.000 e in Veneto fra i 4.200-8.400. Sulla base del suddetto dato epidemiologico il costo del *point of care* (corrispondente a euro 593,40) e del non trattamento (corrispondente a euro 8.679,60 che sono i costi diretti e indiretti della malattia) dei soggetti stimati HCV + in carico ai Ser.D. è riportato in Tab. 5. Considerando che l'OMS indica come obiettivo per l'eliminazione di HCV entro il 2030 il trattamento di almeno l'80% dei pazienti HCV positivi, possiamo assumere come il costo del trattamento per anno, per il periodo 2021-2030, possa essere, per i pazienti positivi in carico ai Ser.D., in Italia di circa 2-4 milioni di euro e in Veneto di circa 220-440.000 euro (Tab. 6).

Conclusioni

Il lavoro dimostra come il *point of care* sia un modello efficace e efficiente per il trattamento di HCV nei consumatori di sostanze in quanto è in grado di ridurre le barriere dello *screening* e del *linkage to care*, di essere sostenibile per i sistemi sanitari (poiché il costo del trattamento è nettamente inferiore ai costi diretti e indiretti della malattia) e di determinare un ritorno di salute in termini di costi evitati per una riduzione di nuove infezioni fra i consumatori di sostanze.

Allo stato attuale esistono molte barriere che limitano l'accesso alle cure dei consumatori di sostanze con HCV (Konerman, Lok, 2016; Nava *et al.*, 2018a; Nava *et al.*, 2020a).

Le più importanti sono dovute alla mancanza di un sistema di cura e di modelli di presa in carico multidisciplinari capaci di favorire il *linkage to care*.

Ciò è evidente dalla pratica clinica che dimostra che soltanto una piccola percentuale di consumatori di sostanze con HCV vengono trattati con DAAs, limite che è diventato ancora più evidente durante l'emergenza Covid-19.

Uno studio precedente ha messo in evidenza, per la prima volta, come il costo del *patient's journey* all'interno dei Ser.D. per il trattamento di HCV (escluso il costo del farmaco) corrisponda a 1.418 euro, mentre il costo di un paziente HCV positivo in attesa di essere trattato a 214 euro (anno) (Nava *et al.*, 2018b; Nava *et al.*, 2020b).

In altre parole le evidenze del nostro lavoro dimostrano come il costo del *point of care* equivalga a circa euro 593,40, ciò significa che il costo del trattamento di un consumatore di sostanze con HCV con un percorso rapido e facilitato possa equivalere al costo di 2 pazienti HCV positivi in attesa di essere trattati.

In altri termini, il *point of care* risulterebbe un percorso efficace nel rimuovere le barriere al trattamento ma anche efficiente in quanto ridurrebbe in maniera significativa il costo del *patient's journey* e, anche nel breve periodo, sostenibile per i sistemi sanitari.

Il lavoro dimostra, in maniera evidente, come il percorso di *point of care* presenti un costo-beneficio maggiore rispetto al costo del percorso di un trattamento "tradizionale".

Un nostro precedente studio ha dimostrato come il costo di un piano di eliminazione nazionale di HCV nei consumatori di sostanze corrisponda a circa 380 milioni di euro (Nava *et al.*, 2020b), cioè a un valore molto più basso del costo del *disease burden* della malattia che corrisponde a circa 1 miliardo di euro (Marcellusi *et al.*, 2015).

Lo stesso studio ha dimostrato come, nell'orizzonte temporale 2020-2030, il costo annuale del piano di eliminazione nei consumatori di sostanze corrisponda a circa 30 milioni di euro, cioè a un costo che può dimostrarsi ampiamente sostenibile per il SSN (Nava *et al.*, 2020b).

Il nostro lavoro dimostra altresì come il modello del *point of care* applicato a un piano nazionale di trattamento dell'HCV per i consumatori di sostanze comporti un costo compreso fra i 26-53 milioni di euro, con un costo annuale, nel finestra 2021-2030, di circa 2-4 milioni di euro all'anno.

Secondo i dati epidemiologici dei consumatori di sostanze presenti nei Ser.D. del Veneto, adottando il modello del *point of care*, il costo di un piano di eliminazione regionale corrisponderebbe a circa 2-4 milioni di

euro per anno e, considerando la finestra temporale 2021-2030, a circa 220.000-440.000 euro per anno.

Il *point of care* oltre a eliminare le barriere dello *screening* e del *linkage to care* presenta il vantaggio di includere nel costo del percorso di trattamento anche le azioni di riduzione del danno a favore della diminuzione delle eventuali reinfezioni.

Recenti studi hanno mostrato come il tasso di reinfezione nei consumatori di sostanze trattati per HCV corrisponda a circa 3.1/100 persone/anno, se associato a misure di riduzione del danno (Metzig *et al.*, 2017; Rossi *et al.*, 2018).

D'altra parte recenti studi hanno anche dimostrato come il trattamento con DAAs sia costo-efficace quando associato a programmi che prevedono la presenza di azioni di riduzione del danno (Barbosa *et al.*, 2019; Stevens *et al.*, 2019).

A questo riguardo il modello del *point of care* che prevede in tutte le fasi del trattamento, e in particolare nella fase di *follow-up*, l'applicazione delle azioni di riduzione del danno risulta essere uno strumento efficace e sostenibile per contribuire a determinare un notevole ritorno di salute per i sistemi sanitari, sia in termini di guarigione della malattia che di riduzione del tasso di reinfezione, evitando oltre i costi diretti e indiretti della malattia, anche i costi dovuti a una eventuale reinfezione. Il lavoro presenta dei limiti. Il primo è rappresentato dal fatto che la valutazione dei costi del *point of care* non include i costi sostenuti dal paziente (i cosiddetti costi *out-of pocket*).

Il secondo è quello che non è stato compreso nell'analisi del costo del percorso, il costo del farmaco perché il suo valore è in fase di continua discussione e mediazione da parte di AIFA, specie da quando i DAAs sono usciti, nel 2019, dal fondo dei farmaci innovativi (AIFA, 2019).

Il lavoro conferma come il trattamento dei consumatori di sostanze con HCV rappresenti una priorità per i sistemi sanitari e possa rappresentare un importante ritorno di salute in termini di costi evitati e di riduzione del numero di nuove infezioni (*treatment as prevention*).

In altri termini, il lavoro dimostra come anche nei consumatori di sostanze il trattamento per HCV possa determinare dei benefici superiori rispetto ai costi della malattia.

Il lavoro dimostra infine come un percorso rapido e facilitato per il trattamento di HCV nei consumatori di sostanze (di tipo *lean*) possa determinare un ritorno di salute importante per i sistemi sanitari e favorire il raggiungimento dell'eliminazione di HCV come indicato dall'OMS entro il 2030 secondo una programmazione annuale sostenibile per i sistemi sanitari regionali. D'altra parte l'HCV è una malattia che induce malattia specialmente nei consumatori di sostanze che rappresentano il "reservoir" dell'infezione e probabilmente il mantenimento della stessa nella popolazione generale.

Il lavoro fornisce valide indicazioni per i decisori politici e gli *stakeholders* per la programmazione lo sviluppo di piani di eliminazione di HCV, sia a livello nazionale che regionale, capaci di comprendere anche i consumatori di sostanze.

Bibliografia

- AIFA, *Registri AIFA per il monitoraggio dei farmaci anti-HCV* (2019). www.aifa.gov.it/aggiornamento-epatite-c.
- Alimohammadi A., Holksa J., Thiam A., Truong D., Conway B. (2018). Real-world efficacy of direct-acting antiviral therapy for HCV infection affecting people who inject drugs delivered in a multidisciplinary setting. *Open Forum Infect Dis.*, 5/6: ofy120. DOI: 1.1093/ofid/ofy120.eCollection.
- Axelrod D.A., Schnitzler M.A., Alhamad T., Gordon F., Bloom R.D., Hess G.P., Xiao H., Nazzari M., Segev D.L., Dharnidharka V.R., Naik A.S., Lam N.N., Ouseph R., Kasiske B.L., Durand C.M., Lentine K.L. (2018). The impact of direct-acting antiviral agents on liver and kidney transplant costs and outcomes. *Am. J. Transplant.*, 18(10): 2473-2482. DOI: 10.1111/ajt.14895.
- Baio G., Capone A., Marcellusi A., Mennini F.S., Favato G. (2013). Economic burden of human papillomavirus-related diseases in Italy. *PLoS One*, 7: e49699.

- Bajis S., Dore G.J., Hajarizadeh B., Cunningham E.B., Grebely J. (2017). Intervention to enhance testing, linkage to care and treatment uptake for hepatitis C virus infection among people who inject drugs: a systematic review. *Int. J. Drug Policy*, 47: 34-46.
- Barbosa C., Fraser H., Hoeger T.J., Leib A., Havens J.R., Young A., Kral A., Page K., Evans J., Zibell J., Hariri S., Vellozzi C., Nerlander L., Ward J.W., Vickerman P. (2019). Cost-effectiveness of scaling-up HCV prevention and treatment in the United States for people who inject drugs. *Addiction*, 114(2): 2267-2278. DOI: 10.1111/add.14731.
- Blach S., Kondili L.A., Aghemo A., Cai Z., Dugan E., Estes C., Gamkrelidze I., Ma S., Pawlowsky J.M., Razavi-Shearer D., Razavi H., Waked I., Zeuzem S., Craxi A. (2021). Impact of Covid-19 on global HCV elimination efforts. *J. Hepatol.*, 74(1): 31-36.
- Briggs A. (1999). Economics notes: handling uncertainty in economic evaluation. *British Medical Journal*, 319 (7202): 120.
- Briggs A., Claxton K., Sculpherm M. (2007). *Decision modeling for health economic evaluation*, Oxford University Press Inc, New York.
- Cousien A., Train V.C., Deuffic-Burban S., Jauffret-Roustide M., Dhersin J.S., Yazdanpanah Y. (2016). Hepatitis C treatment as prevention of viral transmission and liver-related morbidity in persons who inject drugs. *Hepatology*, 63(4): 1090-1101. DOI: 10.1002/hep.28227.
- European Association of the Study of the Liver (2014). EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.*, 60(2): 392-420. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.11.003.
- European Association of the Study of the Liver (2020). EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final updates of the series. *J. Hepatol.*, 73: 1170-1218.
- Fagioli S., Ravasio R., Lucà M.G., Baldan A., Pecere S., Vitale A., Pasulo L. (2015). Management of hepatitis C infection before and after liver transplantation. *World J. Gastroenterol.*, 21(15): 4447-4456. DOI: 10.3748/wjg.v21.i15.4447.
- Gardini I., Bartoli M., Conforti M., Mennini F.S., Marcellusi A., Lanati E. (2016). HCV – estimation of the number of diagnosed patients eligible for the new anti-HCV therapies in Italy. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 20 (Suppl. 1): 7-10.
- Gardini I., Bartoli M., Conforto M., Mennini F.S., Marcellusi A. (2019). Estimation of the number of HCV-positive patients in Italy. *PLoS One*, 31: 14.
- Gountas I., Sympa V., Anagnostou O., Martin N., Vickerman P., Kafetzopoulos E., Hatzakis A. (2017). Treatment and primary prevention in people who inject drugs for chronic hepatitis C infection: is elimination possible in a high-prevalence setting? *Addiction*, 112(7): 1290-1299. DOI: 10.1111/add.13764.
- Grebely J., Dore G.J. (2017). Treatment of HCV in persons who inject drugs: treatment as prevention. *Clin. Liver Dis.*, 9(4): 77-80.
- Grebely J., Dore G.J., Morin S., Rockstroh J.K., Klein M.B. (2017). Elimination of HCV as a public health concern among people who inject drugs by 2030 - What will it take to get there? *J. Int. AIDS Soc.*, 20(1): 22146. DOI: 10.7448/IAS.20.1.22146.
- Hatzakis A., Lazarus J.V., Cholongiatis E., Baptista-Leite R., Boucher C., Busoi C.S., Deuffic-Burban S., Chhatwal J., Esmat G., Hutchinson S., Malliouri M.M., Maticic M., Mozalevskis A., Negro F., Papandreou G.A., Papatheodoridis G.V., Peck-Radosavljevic M., Razavi H., Reic T., Schatz E., Tozun N., Younossi Z., Manns M.P. (2020). Securing sustainable funding for viral hepatitis elimination plans. *Liver International Liver Int.*, 40: 260-270.
- Hellard M., Scott N., Sacks-Davis R., Pedrana A. (2018). Achieving hepatitis C elimination in Europe – To treatment scale-up and beyond. *J. Hepatol.*, 68(3): 383-385. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.12.004.
- Italian Budget Law (2019). Law n° 145, 30 December 2018, art. 1, c. 291. *Official Gazette*, 31 December 2018.
- Heimbach J.K. (2017). Overview of the updated AASLD guidelines for the management of HCC. *Gastroenterol. Hepatol.*, 13(12): 751-753.
- Hickman M., Dillon J.F., Elliot L., De Angelis D., Vickerman P., Foster G., Donna P., Eriksen A., Flowers P., Golberg D., Hollingworth W., Ijaz S., Liddell D., Mandal S., Martin N., Beer L.S.Z., Drysdale K., Fraser H., Glass R., Graham L., Gunson R.N., Hamilton E., Harris H., Harris M., Harris R., Heinsbroek E., Hope V., Horwood J., Inglis S.K., Innes H., Lan A., Meadows J., McAlley A., Metcalfe C., Migchelsen S., Murray A., Myring G., Palmateer N.E., Presanis A., Radley A., Ramsay M., Samartidis P., Simmons R., Sinka K., Vost G., Ward Z., Whiteley D., Yeung A., Hutchinson S.J. (2019). Evaluating the population impact of hepatitis C direct acting antiviral treatment as prevention for people who inject drug (EPIToPE). A natural experimental (protocol). *BMJ Open*, 29, 9(9): e029538. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-029538, 2019.
- Kondili L.A., Romano F., Rolli F.R., Ruggeri M., Rosato S., Brunetto M.R., Zigno A.L., Ciancio A., Di Leo A., Raimondo G., Ferrari C., Taliani G., Borgia G., Santantonio T.A., Blanc P., Gaeta G.B., Gasbarrini A., Chessa L., Erne E.M., Villa E., Ieluzzi D., Russo F.P., Andreone P., Vinci M., Coppola C., Chemello L., Madonia S., Veucchi G., Persico M., Zuin M., Puoti M., Alberti A., Nardone G., Massari M., Montalto G., Foti G., Rumi M.G., Quaranta M.G., Cicchetti A., Craxi A., Vella S., Piter Collaborating G. (2017). Modeling cost-effectiveness and health gains of a “universal” versus “prioritized” hepatitis C virus treatment policy in a real-life cohort. *Hepatology*, 66: 1814-1825.
- Kondili L.A., Robbins S., Blach S., Gamkrelidze I., Zignego A.L., Brunetto M.R., Raimondo G., Taliani G., Iannone A., Russo F.P., Santantonio T.A., Zuin M., Chessa L., Blanc P., Puoti M., Vinci M., Erne E.M., Strazzabosco M., Massari M., Lampertico P., Rumi M.G., Federico A., Orlandini A., Ciancio A., Borgia G., Andreone P., Caporaso N., Persico M., Ieluzzi D., Madonia S., Gori A., Gasbarrini A., Coppola C., Brancaccio G., Andriulli A., Quaranta M.G., Montilla S., Razavi H., Melazzini M., Vella S., Craxi A., Piter Collaborating Group (2018). Forecasting Hepatitis C liver disease burden on real-life data. Does the hidden iceberg matter to reach the elimination goals? *Liver International*, 38: 2190-98.
- Kondili L.A., Gamkrelidze I., Blach S., Marcellusi A., Galli M., Petta S., Puoti M., Vella S., Razavi H., Craxi A., Mennini F.S., Piter Collaborating Group (2020). Optimization of hepatitis C virus screening strategies by birth cohort in Italy. *Liver International*, 40: 1545-1555.
- Kondili L.A., Mennini F.S., Andreoni M., Babudieri S., Gardini I., Rossi A., Russo F.P., Nava F.A., Vella S. (2020). Verso una politica sanitaria di screening e linkage to care per l'eliminazione dell'infezione da epatite C in Italia. *Le Infezioni in Medicina*, Speciale 2: 5-28.
- Konerman M.A., Lok A.S. (2016). Hepatitis C treatment and barriers to eradication. *Clin. Transl. Gastroenterol.*, 7(9): e193. DOI: 10.1038/ctg.2016.50.
- Lazarus J.V., Sperle I., Maticic M., Wiessing L. (2014). A systematic review of Hepatitis C virus treatment uptake among people who inject drugs in the European Region. *BMC Infect. Dis.*, 14 (Suppl. 6): S16. DOI: 10.1186/1471-2334-14-S6-S16.
- Lee M.H., Yang H.I., Yuan Y., L'Italien G., Chen C.J. (2014). Epidemiology and Natural History of Hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.*, 20(28): 9270-9280. DOI: 10.3748/wjg.v20.i28.9270.
- Libro bianco della Gastroenterologia Italiana (2014). www.wpicentro.iss.it/alcol/pdf/sintesilibrobiancogastrocov.pdf.
- Magiorkinis G., Sympa V., Magiorkinis E., Paraskevis D., Katsoulidou A., Belshaw R., Fraser C., Pybus O.G., Hatzakis A. (2013). Integrating phylodynamics and epidemiology to estimate transmission diversity in viral epidemics. *PLoS Comput. Biol.*, 9(1): e1002876. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002876.
- Marcellusi A., Viti R., Capone A., Mennini F.S. (2015). The economic burden of HCV-induced diseases in Italy. A probabilistic cost of illness model. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 19(9): 1610-1620.
- Marcellusi A., Viti R., Mecozzi A., Mennini F.S. (2016). The direct and indirect cost of diabetes in Italy: a prevalence probabilistic approach. *Eur. J. Health Econ.*, 17(2): 139-147. DOI: 10.1007/s10198-014.0660-y.
- Marcellusi A., Viti R., Damele F., Camma C., Taliani G., Mennini F.S. (2016). Early treatment in HCV: is it a cost-utility option from the Italian perspectives? *Clin Drug Investig.*, 36: 661-672.
- Marcellusi A., Viti R., Kondili L.A., Rosato S., Vella S., Mennini F.S., & PITER Collaborating group, available at www.progettopiter.it. (2019). Economic consequences of investing in anti-hcv antiviral treatment

- from the Italian NHS perspective: a real world-based analysis of PITER data. *Pharmacoeconomics*, 37(2): 255-266.
- Martin N.K., Vickerman P., Grebely J. *et al.* (2013). Hepatitis C virus treatment for prevention among people who inject drugs: modeling treatment scale-up in the age of direct-acting antivirals. *Hepatology*, 58(5): 1598-1609.
- Maticic M. (2018). *Presentation at 2nd European Union (EU). HCV Policy summit*. www.hcvbrusselsummit.eu/images/summits/summit2018/HCV_Policy_Summit_2018_-_Master_Slide_deck.pdf.
- Mennini F.S., Marcellusi A., Andreoni M., Gasbarrini A., Salomone S., Craxi A. (2014). Health policy model: long-term predictive results associated with the management of hepatitis C virus-induced diseases in Italy. *Clinicoecon. Outcomes Res.*, 6: 303-310. DOI: 10.2147/CEOR.S62092.
- Metzig C., Surey J., Francis M., Conneely J., Abubakar I., White P.J. (2017). Impact of hepatitis C treatment as prevention for people who inject drugs is sensitive to contact network structure. *Sci Rep.*, 7(1): 1833.
- Molinaro S., Resce G., Alberti A., Andreoni M., D'Egidio P.P.F., Leonardi C., Nava F.A., Pasqualetti P., Villa S. (2019). Barriers to effective management of hepatitis C virus in people who inject drugs: evidence from outpatient clinics. *Drug Alcohol Rev.*, 38(6): 644-655. DOI: 10.1111/dar.12978, 2019.
- Nava F.A. (2019). I Ser.D. come presidi sul territorio: il ruolo dei Servizi nell'eliminazione di HCV. *Quaderno di ReAdfiles*, Suppl. 2, anno 20: 10-15.
- Nava F.A., Alberti A., Andreoni M., Babudieri M., Barbarini G., D'Egidio P.F., Leonardi C., Lucchini A. (2018a). For a program of eradication of hepatitis C in the population at risk (drug users and convicts). *Acta Biomed.*, 89 (Suppl. 10): 33-41. DOI: 10.23750/abm.v89i10-S.7968.
- Nava F.A., Lucchini A., Trevisi L. (2018b). Modello integrato di presa in carico del PWID con HCV: ritorno di salute e costi evitabili per il Sistema Sanitario. *ReAdfiles*, 19: 35-38.
- Nava F.A., Lucchini A., Riglietta M., Cammarata L., Fasciani P., Tavanti G., Trotta P., Trevisi L. (2020a). Barriers for HCV treatment in Italian Drug Abuse Service: data from a multicentric observational study (SCUDO Project). *Mission, Italian Quarterly Journal of Addiction*, 54: 24-28.
- Nava F.A., Chiesa A., Strepparola G., Pennisi G., Vitali R.G., Trevisi L., Lucchini A. (2020b). The earlier the better. The cost of health services in treating PWIDs with chronic hepatitis C: results from a non-interventional study. *Mission, Italian Quarterly Journal of Addiction*, 54: 44-49.
- Nelson P.K., Mathers B.M., Cowie B., Hagan H., Des Jarlais D., Horyniak D., Degenhardt L. (2011). Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic review. *Lancet*, 378: 571-583.
- Polaris Observatory (2019). www.polarisobservatory.com/ Accessed October 2.
- Ponziani F.R., Gasbarrini A., Pompili M., Burra P., Fagioli S. (2011). Management of hepatitis C virus infection recurrence after liver transplantation: an overview. *Transplant Proc.*, 43(1): 291-295. DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.09.102.
- Ponziani F.R., Mangiola F., Binda C., Zocco M.A., Gasbarrini A., Flore R. (2017). Future of liver disease in the era of direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C. *World J. Hepatol.*, 9(7): 352-367. DOI: 10.4254/wjh.v9.i7.352.
- Razavi H. (2018). HCV elimination in Europe: burden pathways and cost. *Presentation at European Union (EU) HCV Policy summit*. www.hcvbrusselsummit.eu/images/summits/summit2018/HCV_Policy_Summit_MasterSlideDeck.pdf.
- Relazione annuale al Parlamento sullo stato delle tossicodipendenze (2020). Available from: www.politicheantidroga.gov.it/attivita/relazioni-annuali-al-parlamento/relazione-annuale-al-parlamento-sul-fenomeno-delle-tossicodipendenze-in-italia-anno-2020-dati-2019.
- Rossi C., Butt Z.A., Wong S., Buxton J.A., Islam N., Yu A., Darvishian M., Gilbert M., Wong J., Chapinal N., Binka M., Alvarez M., Tyndall M.W., Krajden M., Janjua N.Z. (2018). Hepatitis Testers Cohort Team. *J. Hepathol.*, 69(5): 1007-1014.
- Ruggeri M., Coretti S., Romano F., Kondili L.A., Vella S., Cicchetti A. (2018). Economic evaluation of the hepatitis C virus treatment extension to early-stage fibrosis patients: evidence from the PITER real-world cohort. *Value Health*, 21(7): 783-791.
- Scott N., Iser D.M., Thompson A.J., Doyle J.S., Hellard M.E. (2016). Cost-effectiveness of treating chronic hepatitis C virus direct-acting antivirals in people who inject drugs in Australia. *J. Gastroenterol. Hepathol.*, 31(4): 872-882. DOI: 10.1111/jgh.13223.
- Stanaway J.D., Flaxman A.D., Naghavi M., Fitzmaurice C., Vos T., Abubakar I., Abu-Raddad L.J., Assadi R., Bhala N., Cowie B., Forouzanfar M.H., Groeger J., Hanafiah K.M., Jacobsen K.H., James S.L., MacLachlan J., Malekzadeh R., Martin N.K., Mokdad A.A., Mokdad A.H., Murray C.J.L., Plass D., Rana S., Rein D.B., Richardus J.H., Sanabria J., Saylan M., Shahrzad S., So S., Vlassov V.V., Weiderpass E., Wiersma S.T., Younis M., Yu C., El Sayed Zaki M., Cooke G.S. (2016). The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 388(10049): 1081-1088. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30579-7.
- Stevens E.R., Nucifora K.A., Hagan H., Jordan A.E., Uyei J., Khan B., Dombrowski K., des Jarlais D., Braithwaite R.S. (2019). Cost-effectiveness and a combined intervention of syringe access and medication assisted therapy for opioid use disorders in an injection drug use population. *Clin. Infect. Dis.*, 11 pii:ciz 726. DOI: 10.1093/cid/ciz726 [Epubahead of print].
- Stroffolini T., D'Egidio P.F., Aceti A., Filippini P., Puoti M., Leonardi C., Almasio P.L., DAVIS Drug Addicted, HCV Prevalence in Italy an Epidemiological, Observational, Cross-Sectional, Multicenter Study participating centers (2012). Hepatitis C virus infection among drug addicts in Italy. *J. Med. Virol.*, 84(10): 1608-1612. DOI: 10.1002/jmv.23370.
- Taylor M. (2019). *What is sensitivity analysis? Newmarket, UK: Hayward Medical Communications*. Available from: www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/What_is_sens_analy.pdf.
- Taherkhani R., Farshadpour F. (2017). Global elimination of hepatitis C virus infection: progress and the remaining challenges. *World J. Hepathol.*, 9(33): 1239-1252. DOI: 10.4254/wjh.v9.i33.1239.
- van Santen D.K., de Vos A.S., Matser A., Willemse S.B., Lindenburg K., Kretzschmar M.E., Prins M., de Wit G.A. (2016). Cost-effectiveness of hepatitis C treatment for people who inject drugs and the impact of the type of epidemic; extrapolating from Amsterdam, the Netherlands. *PLoS One*, 11(10): 0163488. DOI: 10.1371/journal.pone.0163488.
- Vietri J., Prajapati G., El Khoury A.C. (2013). The burden of hepatitis C in Europe from the patients' perspective: a survey in 5 countries. *BMC Gastroenterol.*, 13: 16. DOI: 10.1186/1471-230X-13-16.
- Vold J.H., Aas C., Leiva R.A., Vickerman P., Chalabianloo F., Loberg E.M., Johansson K.A., Fadnes L.T. (2019). Integrated care of severe infection diseases to people with substance use disorder. *BMC Infect. Dis.*, 19(1): 306, DOI: 10.1186/s12879-109-3918-2.
- WHO (2016). *Global report on access to hepatitis C treatment - Focus on overcoming barriers*. www.who.int/hepatitis/publications/hep-c-access-report/en.
- WHO (2017). *Global Hepatitis Report*; www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en.