

Gianna Milano

L'eradicazione dell'infezione è possibile se verrà attuato lo screening dei potenziali infetti. In Italia sono circa 300mila le persone con HCV asintomatiche e inconsapevoli di essere contagiate.

**In tempi di pandemia ci sono i temi di salute passati in secondo piano sui media, non perché non costituiscano più un problema di sanità pubblica**, come evidenzia il rapporto sull'impatto globale delle malattie del *Global Burden of Disease Resource Centre*.<sup>[1]</sup> Ma sono diversi i temi "dimenticati". La questione climatica, per esempio, che ha acceso gli animi e riempito le piazze di manifestanti nel 2019, trainati dalla paladina del clima Greta Thunberg, sembra finita in subordine, eppure i motivi per cui occuparsi del riscaldamento globale ci sono: circa un quarto di tutte le malattie nel mondo è dovuto all'esposizione a fattori ambientali che direttamente o indirettamente interferiscono sulla salute.<sup>[2]</sup> **Se di recente si è tornati a parlare di epatite virale è perché nel 2020 il Nobel per la medicina e la fisiologia è stato assegnato ad Harvey J. Alter, Michael Houghton e Charles M. Rice per la scoperta del virus dell'epatite C, l'HCV.** Tuttavia scarsa attenzione è stata data di recente dai media al fatto che il ministro della Salute con un decreto-legge ha stanziato 71,5 milioni di euro nel biennio 2020-2021 per **lo screening gratuito "allo scopo di individuare i potenziali infetti di epatite C"**: in Italia si stima siano circa 300mila le persone con HCV asintomatiche e inconsapevoli di essere contagiate.<sup>[3]</sup>

**Una strategia si direbbe in sintonia con l'obiettivo dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) che considera l'epatite virale una minaccia sanitaria globale** e che nel maggio 2016 aveva suggerito di trarre vantaggio dalla diminuzione dei costi di diagnosi e cura dell'epatite virale C per eliminare l'infezione entro il 2030, riducendo le nuove infezioni del 90 per cento e la mortalità del 65 per cento. Secondo un recente rapporto OMS sarebbero oltre 70 milioni le persone nel mondo cronicamente infette con l'epatite C e di queste l'80 per cento non viene diagnosticato e quindi trattato.<sup>[4]</sup> L'HVC è un virus a RNA con una elevata variabilità genetica (se ne conoscono 7 genotipi), responsabile di una reazione immunitaria che a lungo andare danneggia in maniera irreversibile il fegato, compromettendone il funzionamento. L'infezione, se non curata, evolve in fibrosi e diventa cronica: nel 20 per cento dei casi porta a cirrosi; nell'1-4 per cento a epatocarcinoma.<sup>[1]</sup>

**Non si sa con esattezza quante siano in Italia le persone infette: si stima l'1,7 per**

**cento della popolazione adulta, con una maggiore concentrazione in meridione** (Campania, Puglia e Calabria) e una maggiore prevalenza nelle persone sopra i 70 anni.[5] In Europa le persone con l'HCV sarebbero da 11 a 14 milioni. Africa e Asia sono le aree in cui l'infezione è più diffusa. L'incidenza è diminuita nei Paesi occidentali negli ultimi vent'anni grazie alle migliori condizioni sanitarie e a una maggiore sicurezza delle trasfusioni di sangue. (L'ondata di infezioni attraverso lo scambio di siringhe per uso di droga o l'utilizzo di aghi non monouso per trattamenti estetici, tatuaggi e piercing è di anni più recenti). Le patologie da epatite C restano tra gli otto grandi killer: quasi quattrocentomila persone ne muoiono nel mondo ogni anno. In Italia, prima in Europa per la diffusione di malattie epatiche e per trapianti di fegato, la cirrosi correlata all'HCV è la quinta causa di morte con diecimila decessi l'anno: nel 2018 si sono stimati 12.800 decessi attribuibili a tumore del fegato e la cirrosi epatica da HCV era una delle cause principali.[6]

**“Eppure oggi l'eliminazione dell'infezione è possibile grazie alla disponibilità di antivirali di ultima generazione, cosiddetti ad azione diretta**, con scarso rischio di resistenza e ricaduta, capaci di eradicare l'infezione e di evitare gravi esiti clinici, come cirrosi ed epatocarcinoma, anche nei pazienti in fasi avanzate di danno del fegato con un miglioramento della funzionalità epatica: l'eradicazione dell'HCV con la terapia antivirale, la cui efficacia è senza precedenti, ha portato a una riduzione della necessità di trapianto di fegato” afferma Loretta Kondili, del Centro Nazionale per la salute globale, dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS).[7] **Ma la sfida dell'eliminazione dell'HVC entro il 2030 rischia purtroppo di fallire.** “Con le politiche sanitarie attuali non siamo in grado oggi di raggiungere l'obiettivo dell'OMS. Non esiste un Piano nazionale per l'eliminazione delle infezioni da epatiti virali dotato di fondi autonomi (in aprile i nuovi antivirali sono usciti dal fondo creato ad hoc nel 2017 dal governo per i farmaci innovativi non oncologici); manca un sistema di rete efficiente che faciliti l'accesso alle terapie (in un caso su tre il paziente giunge in uno dei centri autorizzati con una malattia del fegato avanzata già evoluta in cirrosi); ed è carente la condivisione da parte delle Regioni sugli obiettivi da raggiungere per eliminare l'epatite C”, prosegue Kondili.[8]

**Se il numero delle persone da trattare resta sulla media degli ultimi quattro anni, circa 35mila ogni anno** (oltre 200mila fino ad oggi e cioè da quando i nuovi antivirali sono in commercio), il bacino dei malati con un'infezione diagnosticata e curata, terminerebbe nel 2025, ma resterebbe fuori una grande percentuale di infetti che non sanno di essere contagiati: tra questi i consumatori di droghe per endovena e i carcerati con una positività di HCV stimata tra il 20-40 per cento. “Una quota sommersa che andrebbe raggiunta con programmi di *linkage to care* allo scopo di assicurare percorsi e protocolli efficaci per giungere rapidamente alle strutture autorizzate per la terapia ed eliminare il virus” aggiunge Kondili. Come hanno sottolineato infettivologi ed epatologi all'audizione della

Commissione Affari Sociali che si tenne l'ottobre del 2019, per "un'indagine conoscitiva in materia di politiche di prevenzione ed eliminazione dell'epatite C", **fondamentali per eradicare l'infezione sono una diagnosi precoce e l'accesso alle cure.**[9] "I dati di costo/efficacia dimostrano il chiaro guadagno a gestire la malattia con tempestività evitandone le complicanze" ha affermato Salvatore Petta, della Società italiana per lo studio del fegato. **"Oggi almeno un terzo dei reparti ospedalieri che si occupavano di epatopatie prima dell'emergenza Covid-19 ha visto un ridimensionamento delle capacità operative** (posti letto di ricovero, day-hospital e day-service), e un quarto di essi è stato riconvertito in reparto adibito ai soli pazienti Covid. Con inevitabile impatto su screening e follow-up dei pazienti epatopatici più critici: scompensati, con epatocarcinoma o in lista per trapianto di fegato, o già trapiantati". [10]

**È stato grazie al fondo istituito ad hoc con la legge di bilancio del 2017 (500 milioni di euro per i farmaci innovativi) e agli accordi presi dall' Agenzia italiana del farmaco (Aifa) con l'industria che produceva i nuovi antivirali anti-HCV se è stato possibile consentire la terapia a tutti i pazienti** non più secondo il grado di gravità dell'infezione come era all'inizio, cioè quando il primo di essi, il sofosbuvir/Sovaldi entrò in commercio in Italia. Era il 2015. [11] Se per un trattamento di 12 settimane la cifra concordata in partenza tra Aifa e Gilead, che ha il brevetto del sofosbuvir, era di 40mila euro (è una stima in realtà non si è mai saputo il vero prezzo di listino del farmaco perché gli accordi erano secretati) poi si è passati a 15mila all'inizio del 2017 e a circa quattromila attuali: più casi si trattavano e più il prezzo degli antivirali si abbassava.[12] "Dal 2015 fino all'inizio del 2017 eleggibili al trattamento erano solo i pazienti in stadio avanzato del danno epatico, ma in seguito le evidenze prodotte da registri osservazionali e il monitoraggio dei dati da parte dell'Aifa ha indotto a cambiare strategia: trattare i pazienti meno gravi significava evitare sia il rischio di contagio sia limitare i costi conseguenti allo sviluppo di complicanze, con un ritorno economico nel medio-lungo termine" aggiunge Kondili.[13] "L'investimento iniziale sostenuto dal Servizio sanitario nazionale per il trattamento dei pazienti dal 2015 al 2018 si sarebbe recuperato interamente in 5-6 anni con un risparmio di oltre 800 eventi clinici infausti e un risparmio di oltre 52 milioni a vent'anni per mille persone trattate".

**Quella degli antivirali di ultima generazione anti-HCV è una storia emblematica di come le leggi del mercato e l'agognata dei brevetti possano talora prevalere sulla salute pubblica.** [14] Il razionamento iniziale di questi medicinali salutati come "miracolosi", che hanno permesso di far salire le possibilità di guarigione dall'epatite C fino al 90 per cento rispetto al 40 per cento dello standard di cura che associava interferone peghilato a ribavirina, suscitò indignazione.[15] Il primo a entrare in commercio il

sofosbuvir/Savoldi aveva in partenza un prezzo che lo rendeva insostenibile: il costo oltreoceano era di mille dollari al giorno, vale a dire 84 mila dollari (oltre 67 mila euro) a persona per un trattamento standard di tre mesi. La Gilead, che aveva il brevetto, dichiarò la sua disponibilità a una graduazione dei prezzi basata sul reddito nazionale lordo pro capite per ogni Paese. Ma di fatto i nuovi antivirali rimasero a lungo inaccessibili a molti pazienti e in Italia il Servizio Sanitario Nazionale non era in grado di erogarli gratuitamente a tutti: chi era in fase iniziale doveva attendere un peggioramento delle sue condizioni.

**“Una contraddizione rispetto ai principi etici della medicina che dovrebbe essere orientata alla prevenzione e alla cura di tutti i malati”.**[16] A partire dal dicembre 2014 l’Aifa avviò un Registro di monitoraggio dei nuovi antivirali ad azione diretta e a dicembre 2015, un anno dopo dall’ingresso in commercio di Sovaldi, erano stati fatti 31.069 trattamenti per una spesa di 1,7 miliardi di euro: il 7,8 per cento della spesa farmaceutica del Servizio Sanitario Nazionale. [17] Si crearono lunghe liste di attesa e chi non poteva permettersi di peggiorare andava all’estero ad acquistare il farmaco: **in India dove il farmaco poteva costare molto meno: mille euro per i tre mesi di cura.** Numerose furono le iniziative, gli appelli, e le prese di posizione di associazioni di malati e di società scientifiche per poter disporre celermente del nuovo farmaco, e altrettanto forti le proteste contro la corsa al profitto della Gilead. Tra il 2011 e il 2012 la azienda spese tre milioni di dollari in lobbying e nel 2013 la cifra superò i quattro milioni, per raggiungere i cinque nel 2014. E le spese di lobbying sono continuate a crescere anche dopo che Sovaldi ottenne l’approvazione dall’FDA.[18] Quale doveva essere il prezzo giusto dell’antivirale? La trasparenza attorno ai costi reali è poca, scrisse il *British Medical Journal*. [19] È più speculazione finanziaria che si basa sul monopolio garantito dai brevetti, che non una necessità per incoraggiare ricerca e sviluppo, come va ripetendo l’industria farmaceutica. [20] **“I trionfi delle innovazioni farmaceutiche sono vittorie vuote se azzoppiano i sistemi sanitari e generano iniquità, come è avvenuto per l’epatite C”.**[21]

A partire da gennaio 2014 sono stati commercializzati in Europa altri antivirali ad azione diretta. Altre aziende (Bristol Myers Squibb, MSD, Abbvie) hanno registrato farmaci anti-HCV da utilizzare da soli o in combinazione. **Riuscirà l’Italia a mantenere alto il numero dei pazienti trattati per raggiungere l’obiettivo fissato dall’OMS?** “Se non verrà attuata un’efficace politica sanitaria di screening e diagnosi che vada in parallelo con il ritmo dei trattamenti, difficilmente il target sarà raggiunto. Si devono costruire percorsi per incrementare l’utilizzo di questi antivirali anche con fondi dedicati. Il mancato prolungamento di quello stanziato nel 2017 e ora scaduto potrebbe creare problemi di spesa per varie regioni, perché graverebbe su bilanci già appesantiti da quella per i farmaci ordinari”.[22]

Gianna Milano, Giornalista scientifica.

## Bibliografia

1. Global Burden of disease. The Lancet, 10.11.2018
2. Primary Health Care on the Road to Universal Health Coverage. 2019 Global monitoring report. Pubblicato dall'Organizzazione mondiale della sanità (Oms) alla vigilia del High-Level Meeting on Universal Health (che si è svolto il 23 settembre 2019 all'Assemblea generale delle Nazioni Unite).
3. Kondili L, Mennini F, Andreoni M, et al. [Verso una politica sanitaria di screening e linkage to care per l'eliminazione dell'infezione da epatite C in Italia](#). Le Infezioni in Medicina, Numero speciale, 2-2020
4. Loreta Kondili. Stato dell'arte dell'eliminazione dell'HCV in Italia. Passato-Presente-Futuro. Le Infezioni in Medicina, Numero speciale, 2- 2020
5. [Eurostat 2018](#)
6. Kondili L, Mennini F, Andreoni M, et al. Verso una politica sanitaria di screening e linkage to care per l'eliminazione dell'infezione da epatite C in Italia. Le Infezioni in Medicina, Numero speciale, 2- 2020
7. Ibidem
8. Audizione Commissione Affari Sociali del 22.10.2019 per un'indagine conoscitiva in materia di politiche di prevenzione e eliminazione dell'epatite C.
9. Ibidem
10. Entra in vigore il 1 gennaio 2017 la Legge di bilancio 2017 (Legge 11 dicembre 2016, n. 232), pubblicata in Gazzetta Ufficiale il 21 dicembre 2016.
11. Intervista a Gianluigi Casadei, ricercatore al Dipartimento di salute pubblica, Istituto Mario Negri di Milano
12. Loreta Kondili. Stato dell'arte dell'eliminazione dell'HCV in Italia. Passato-Presente-Futuro. Le Infezioni in Medicina, Numero speciale, 2- 2020
13. Gavino Maciocco, [Epatite C. Bioetica e il racket dei brevetti](#), Saluteinternazionale, 27.3.2017
14. Gavino Maciocco, [Epatite C. Il profitto sopra tutto](#), Saluteinternazionale, 5.9.2016
15. Gavino Maciocco, [Epatite C. Il diritto alla cura](#), Saluteinternazionale, 20.07.2016
16. Dati presentati dall'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA) nel rapporto OsMed 2015
17. Paul Demko. How healthcare's Washington lobbying machine gets the job done. 10.04.2014.
18. Narcyz Ghinea, Wendy Lipworth, Ian Kerridge. Propaganda or the cost of innovation? Challenging the high price of new drugs. BMJ 2016; 352: 1284 doi: 10.1136/bmj.1284
19. Victor Roy, Lawrence King. Betting on hepatitis C: how financial speculation in drug

development influences access to medicines. BMJ 2016; 354:i3718 doi: 10.1136/bmj.i3718 (pubblicato il 27.07.2016)

20. Ladher N. Hollow victories and hepatitis C. BMJ 2016;354: i4170 doi:10.1136/bmj.i4170

21. Roy V, King L. Betting on hepatitis C: how financial speculation in drug development influences access to medicines. BMJ 2016;354:i3718 doi; 10.1136/bmj i3718

22. Loreta Kondili. Stato dell'arte dell'eliminazione dell'HCV in Italia. Passato-Presente-Futuro. Le Infezioni in Medicina, Numero speciale, 2- 2020