

Note metodologiche

È stata effettuata una revisione sistematica della letteratura nazionale ed internazionale sia pubblicata che grigia.

In particolare per la letteratura pubblicata sono state consultate le seguenti banche dati:

- MEDLINE;
- *Cochrane Library*

La strategia di ricerca è stata effettuata conformemente alla terminologia prevista dalla *National Library of Medicine's MeSH (Medical Subject Headings)* e a specifiche parole chiave. I concetti principali di ricerca sono stati: hepatitis c, hepatitis c antibodies, epidemiology, incidence, prevalence, Italy + in dettaglio tutte le regioni italiane.

La ricerca è stata limitata a studi in lingua inglese e italiana pubblicati dopo il 1989 (non sono stati considerati i Conference Abstracts).

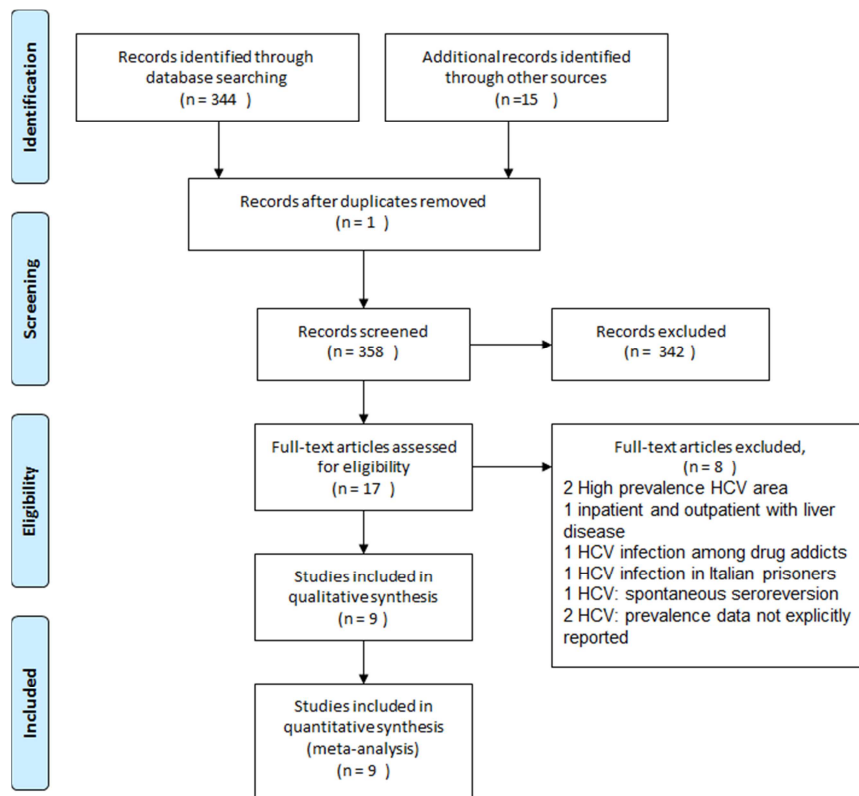
Al fine di reperire eventuali riferimenti come, linee guida, review, etc., non pubblicati che potevano comunque fornire indicazioni utili allo studio, sono stati consultati:

- I siti web delle maggiori agenzie regolatorie (FDA, CADTH, NICE, etc..)
- I siti delle maggiori agenzie di HTA
- Il database della University of York Centre for Reviews and Dissemination (CRD)

La ricerca è stata completata il 25.10.2014.

Sono stati individuati 358 riferimenti (343 da letteratura pubblicata e 15 da letteratura grigia). Si riporta in Figura 1 lo schema del processo di revisione e selezione della letteratura.

Figura 1. HCV studi di prevalenza: processo di identificazione, revisione e selezione della letteratura



Schema PRISMA (come da: From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Relativamente ai 17 riferimenti ritenuti eleggibili sono state scartate:

- Le indagini epidemiologiche effettuate su popolazione residente in aree specifiche individuate per elevati tassi di prevalenza di HCV[1,2] (Stroffolini, 1995; Raffaele, 2001)
- Le indagini epidemiologiche effettuate su popolazione ospedalizzata e/o afferente a strutture sanitarie [3] (Sagnelli, 2005);
- Le indagini epidemiologiche che riguardavano solo particolari sotto gruppi di popolazione, in particolare tossicodipendenti e popolazione carceraria [4, 5](Stroffolini, 2012; Brandolini, 2013)
- Le indagini che non riportavano in modo esplicito la distribuzione di prevalenza per classi di età [6,7,8] (Loviselli, 1999; Kondili, 2002; Pendino 2005)

Ai fini delle stime di prevalenza sono stati pertanto selezionati 9 riferimenti relativi ad un totale di 20.654 soggetti screenati per HCV, di cui si riportano in Tabella 1 le principali caratteristiche.

Tabella 1. Principali caratteristiche degli studi inclusi nella analisi

| Studio | Area geografica | Tipo indagine | Coorte Campione n° Responders n° | Anno di rilevazione |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Osella, 1997 [17] | Puglia Castellana (BA) | Popolazione generale (30 anni e +) | 3.500 2.079 | 1985-1986 (indagine su siero congelato) |
| Mazzeo, 2003 [18] | Emilia Romagna Loiano e Monghidoro (BO) | Popolazione generale (18-69 anni) | 3.572 1.842 | 1986 (indagine su siero congelato) |
| Bellentani, 1999 [19] | Emilia Romagna Campogalliano (MO) Friuli Venezia Giulia Cormons (GO) | Popolazione generale (12-65 anni) | 10.151 6.917 | 1991-1993 |
| Guadagnino, 1997 [20] | Calabria Serzale (CZ) | Popolazione generale (tutte le età) | 1.400 (1:4 su anagrafe) 1.352 | 1996 |
| Maio, 2000 [21] | Campania Buonlabergo (NA) | Popolazione generale (tutte le età) | 532 488 | 1997 |
| Maggi, 1999 [22] | Lombardia Albavilla (CO) | Popolazione generale (18-65 anni) | 3.997 2.403 | 1997 |
| Di Stefano, 2002 [23] | Sicilia Camporeale (PA) | Popolazione generale (tutte le età) | 800 721 | 1999-2000 |
| Cozzolongo, 2009 [24] | Puglia Putignano (BA) | Popolazione generale (18 anni e +) | 2.550 (1:5 su anagrafe) 2.195 | 2005-2007 |
| Guadagnino, 2012 [25] | Calabria Sersale (CZ) | Popolazione generale (tutte le età) | 1.100 (1:4 su anagrafe) 1.012 | 2010 |

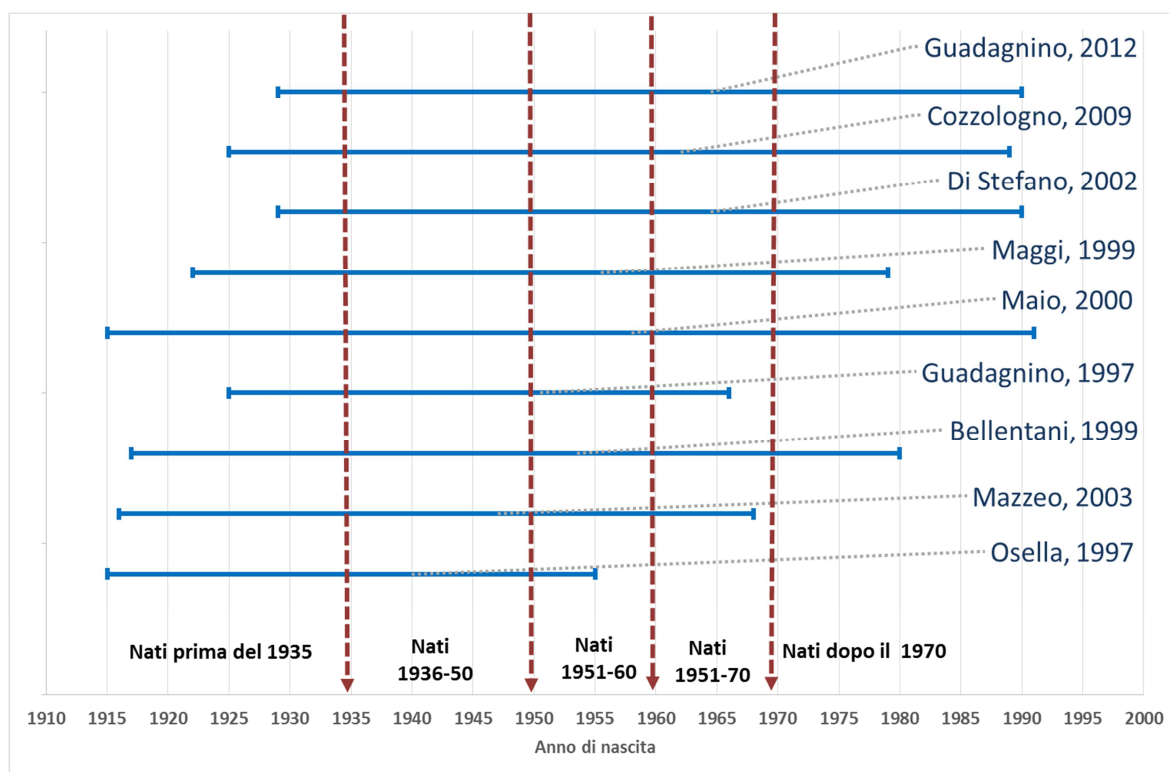
Al fine di definire la strategia di stima della prevalenza dell'HCV sulla popolazione italiana è stato necessario tenere in conto due fattori fondamentali nella dinamica di diffusione del virus, un fattore tempo ed un fattore geografico.

Relativamente al fattore tempo è evidente come il rischio di infezione si sia negli anni significativamente modificato. In particolare il biennio 1989-90, identificazione del virus HCV e messa a punto dei primi test virologici specifici, può essere individuato come discriminante tra due epoche che presentano modalità di trasmissione ed intensità di infezione estremamente differenti. In epoca pre-sierologica si evidenzia, in termini di popolazione, un rischio di infezione più esteso legato prevalentemente all'uso di siringhe in vetro, utilizzo che evidenzia una diffusione crescente andando vieppiù a ritroso negli anni. La incapacità di identificare il virus rendeva peraltro a

rischio anche pratiche di tipo sanitario diffuse come trasfusioni, dialisi, etc.. . Mentre a partire dai primi anni novanta la messa in atto di pratiche di prevenzione e profilassi adeguate hanno via via limitato fino a praticamente annullare tali forme di contagio, arginando sostanzialmente le nuove infezioni a popolazioni ben identificabili come tossicodipendenti e detenuti. Ai fini della stima di prevalenza sono state ritenuti trascurabili i rischi di infezione sia per via verticale (madre-bambino) che per via sessuale. Per quanto riguarda l'Italia si evidenzia inoltre complessivamente una più alta prevalenza di HCV nelle regioni del Sud e delle Isole, probabilmente legata ad un più tardivo e lento abbandono nell'uso delle siringhe in vetro. Per tali motivi i campioni di popolazione degli studi selezionati non sono stati analizzati per età ma per anno di nascita, separatamente per due macro aree (Nord e Centro Italia e Sud e Isole). Relativamente agli anni di nascita sono state quindi individuate 5 coorti ritenute omogenee per fattori di rischio.

In Figura 2 si riporta, per i nove studi selezionati, il campo di variazione delle espresso per anno di nascita, le barre verticali indicano le cinque coorti di popolazione individuate.

**Figura 2. Range per anno di nascita dei campioni di popolazione
nei nove studi selezionati**



Fonte: ns elaborazione

In materiali di supporto sono disponibili, per ciascuno dei nove studi, le distribuzioni della casistica per coorte omogenea.

La stima della quota di HCV RNA positività è stata effettuata con riferimento ai medesimi studi, separatamente per macro-area (vedi materiali di supporto Tab. 2).

La stima delle meta-prevalenze è stata effettuata con il pacchetto MetaXL ver. 2.0 [9] [Barendregt, 2013].

È stato quindi predisposto un modello markoviano di transizione che, a partire dalla distribuzione dei soggetti HCV+ e HCV RNA+, conducesse ad una fotografia plausibile della situazione italiana (Figura 3). I parametri clinici utilizzati, nonché le fonti, sono riportati in Tabella 2.

Figura 3. Schema del modello di transizione

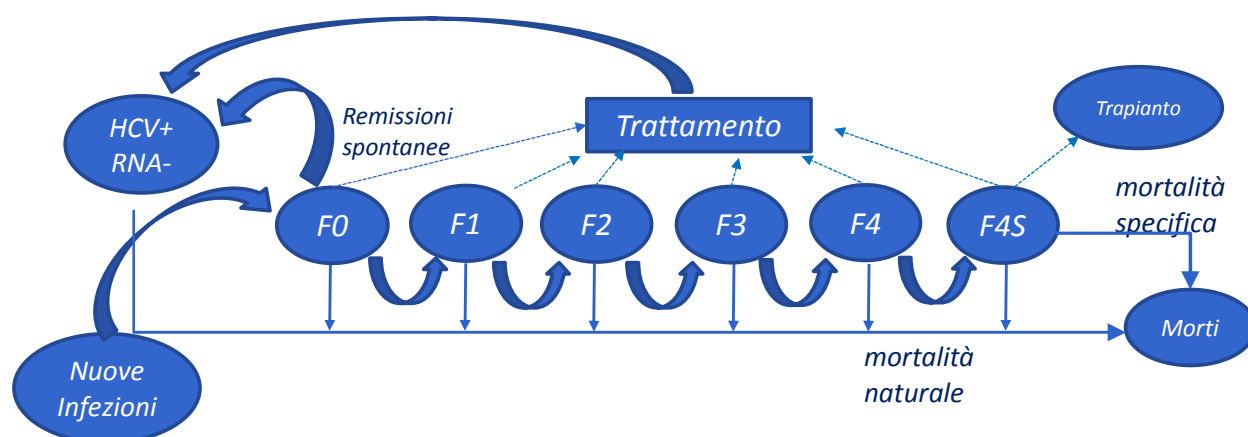


Tabella 2. HCV: probabilità di transizione annuale

| Da | A | Prob. | (95%I.C.) | Fonte |
|----------|-------------------------------|----------|--------------------|-----------------------------------|
| HCV- | HCV+ (18-34 anni) | 0,00035 | (0,00027-0,00043)* | CADTH, 2007 [27] |
| HCV- | HCV+ (35-69 anni) | 0,000001 | # | Ns valutazione |
| HCV- | HCV+ (>70 anni) | 0,000001 | # | Ns valutazione |
| HCV+ | HCV RNA+ (Nord+Centro Italia) | 0,7358 | (0,6437-0,8188) | Ns elaborazione (meta-prevalenza) |
| HCV+ | HCV RNA+ (Sud Italia+Isole) | 0,6894 | (0,5389-0,8226) | Ns elaborazione (meta-prevalenza) |
| HCV RNA+ | F0 | 0,82 | (0,55-0,85) | Razawi, 2013 [28] |
| F0 | F1 | 0,079 | (0,076-0,083) | |
| F1 | F2 | 0,06 | (0,056-0,063) | |
| F2 | F3 | 0,109 | (0,099-0,119) | |
| F3 | F4 | 0,112 | (0,097-0,129) | |
| F4 | F4s | 0,039 | (0,016-0,085) | |
| F4+F4s | Trap | 0,033 | (0,025-0,040)* | CADTH, 2007 [27] |
| F4s+Trap | Dec | 0,053 | (0,0415-0,0647) | Razawi, 2013 [28] |

Trap=Trapianto, Dec=decesso legato ad HCV *= I.C. non riportato definito come $\pm 22\%$ dell'effetto, # è stata ritenuta ininfluenza la probabilità di infezione nella popolazione adulta ed anziana

Poiché le indagini epidemiologiche su popolazione reperite sono state effettuate per la maggior parte negli anni 90, si è ritenuto che la mera proiezione delle meta-prevalenze sulla popolazione residente al primo gennaio 2014 potesse indurre una sovrastima del fenomeno, soprattutto nella popolazione più anziana. Infatti se per i soggetti più anziani si può considerare praticamente annullato il rischio di nuove infezioni dall'altra si può presumere che il carico endemico ad oggi si sia ridimensionato in funzione sia dei nuovi trattamenti specifici che nel tempo sono stati

introdotti, che per mortalità specifica da cirrosi scompensata ed epatocarcinoma. Pertanto si è proceduto come segue:

1. Come popolazione base è stata considerata la popolazione residente al 1° gennaio 1995 per sesso, età e regione di residenza (si presuppone che dal 1995 la quota di soggetti adulti/anziani infettati per trasfusione, dialisi etc.. possa considerarsi trascurabile quindi abbastanza stabile per quanto riguarda il carico endemico nella popolazione adulta)
2. Si è quindi proiettato il modello a 10 anni (2005) secondo le seguenti ipotesi:
 - a) Probabilità di transizione come nel modello (Tabella 2.)
 - b) Probabilità di morte specifica 5,3% (Tabella 2.)
 - c) Non è stata considerata la probabilità di trapianto
 - d) Quota di emersione (ns valutazione):
 - F0=0%
 - F1=0%
 - F2=20%
 - F3=40%
 - F4=40%
 - F4s=40%
 - e) Quota trattati solo F4 e F4s 100% degli emersi (ns valutazione)
 - f) SVR% 30,7% (media semplice del tasso di risposta fino all'introduzione di PegIFN) [29] (Adapted from the US Food and Drug Administration, Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting, April 27-28, 2011, Silver Spring, MD.)
 - g) Tasso di remissione spontanea 25%[5] (Deuffic-Burban et al, 2012)
3. Sono stati quindi calcolati i pesi specifici di uscita (per morte e guarigione per remissione e SVR%) per singola età da 28 a 90 anni al 2005 (i pesi sono nazionali)
4. Il modello è stato quindi nuovamente proiettato dal 2005 al 2014 secondo le stesse ipotesi tranne che per SVR% ipotizzato pari al 62.5% (media di risposta tra: PegIFN /RVB e PegIFN/RVB/DAA) [29]

5. Sono stati quindi calcolati i pesi specifici di uscita per singola età da 38 a 90 anni al 2014 (i pesi sono nazionali)

Per quanto riguarda la stima dei pazienti emersi, intesi come tutti quei soggetti noti ed in carico al SSN, per il modello al 2014 sono stati ipotizzati i seguenti tassi di emersione per stadio (ns valutazione):

- F0 =10%
- F1 =15%
- F2 =20%
- F3 =50%
- F4 =60%
- F4s =80%

Il modello implementato permette una stima puntuale per anno di età dei parametri indagati (HCV+, HCVRNA+, Genotipo su popolazione totale e su emersi), pertanto nell'analisi dei risultati i dati sono stati raggruppati in tre classi di età (Giovani:18-34; Adulti: 35-69; Anziani: 70+).

La distribuzione per genotipo è stata stimata con una modalità a due stadi a partire dei nove studi di popolazione inclusi nella stima delle metaprevalenze per HCV, utilizzati per la individuazione di trend di tipo geografico (Nord Italia vs Centro e Sud Italia). Sono stati poi utilizzati studi italiani su popolazione ospedalizzata ed ambulatoriale al fine di stimare la ripartizione per genotipo [30,31,32,33] (Marascio, 2014; D'ambrosio, 2014; Cenci, 2007; Marascio, 2012).

- [1]Gower E, Estes C, Blach S, et al.: Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* ,Volume 61, Issue 1, Pages S45-S57 (November 2014) DOI: 10.1016/j.jhep.2014.07.027
- [2]Esteban JI, Sauleda S, Quer J: The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *Journal of Hepatology* 48 (2008) 148–162
- [3]Pawlotsky JM, Tsakiris L, Roudot-Thoraval F, Pellet C, Stuyver L, Duval J, et al. Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 1995;171:1607–1610.

- [4] Raptopoulou M, Touloumi G, Tzourmakliotis D, Nikolopoulou G, et al. Significant epidemiological changes in chronic hepatitis C infection: results of the nationwide HEPNET-GREECE cohort study. *Hippokratia*. 2011 Jan;15(1):26-31.PMID: 21607032
- [5] Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, Stroffolini T, Parkes J, Mühlberger N, et al. Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries. *Gastroenterology*. 2012 Oct;143(4):974-85.e14. doi: 10.1053/j.gastro.2012.05.054. Epub 2012 Aug 2.
- [6] ECDC TECHNICAL REPORT Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies, September 2010 http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/TER_100914_Hep_B_C%20_EU_neighbourhood.pdf
- [7] Mariano A, Tomba G, Tosti ME, Spada E, Mele A. Future burden of hepatitis C virus infection: the case of Italy. In: 41st Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). Vienna, Austria, April 26-30. 2006.
- [8] daCosta DiBonaventura M, Yuan Y, Wagner JS, L'Italien GJ, Lescrauwaet B, Langley P. The burden of viral hepatitis C in Europe: a propensity analysis of patient outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Aug; 24(8):869-77. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283551dee.
- [9] Stroffolini T, Menchinelli M, Taliani G, Dambruoso V, Poliandri G, Bozza A, et al. High prevalence of hepatitis C virus infection in a small central Italian town: lack of evidence of parenteral exposure. *Ital J Gastroenterol* 1995; 27:235-8.
- [10] Raffaele A, Valenti M, Iovenitti M, Metani A, Bruno ML, Altobelli E, et al. High prevalence of HCV infection among the general population in a rural area of central Italy. *Eur J Epidemiol* 2001; 17:41-6.
- [11] Sagnelli E, Stroffolini T, Mele A, Almasio P, Coppola N, Ferrigno L, Scolastico C, Onofrio M, Imperato M, Filippini P. The importance of HCV

on the burden of chronic liver disease in Italy: a multicenter prevalence study of 9,997 cases. *J Med Virol.* 2005 Apr; 75(4):522-7.

- [12] Stroffolini T, D'Egidio PF, Aceti A, Filippini P, Puoti M, Leonardi C, Almasio PL; DAVIS Drug Addicted, HCV Prevalence in Italy an Epidemiological, Observational, Cross-Sectional, Multicenter Study Participating Centers. *J Med Virol.* 2012 Oct; 84(10):1608-12. doi: 10.1002/jmv.23370. Hepatitis C virus infection among drug addicts in Italy.
- [13] Brandolini M, Novati S, De Silvestri A, Tinelli C, et al. Prevalence and epidemiological correlates and treatment outcome of HCV infection in an Italian prison setting. *BMC Public Health* 2013, 13:981 <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/13/981>
- [14] Loviselli A, Oppo A, Velluzzi F et al. Independent expression of serological markers of thyroid autoimmunity and hepatitis virus C infection in the general population: results of a community-based study in north-western Sardinia. *J Endocrinol Invest* 1999; 22:660-5.
- [15] Kondili LA, Chionne P, Costantino A, Villano U, Lo Noce C, Pannozzo F, et al. Infection rate and spontaneous seroreversion of anti-hepatitis C virus during the natural course of hepatitis C virus infection in the general population. *Gut* 2002; 50:693-6.
- [16] Pendino GM, Mariano A, Surace P, Caserta CA, Fiorillo MT, Amante A, et al. Prevalence and etiology of altered liver tests: a population-based survey in a Mediterranean town. *Hepatology* 2005; 41:1151-9.
- [17] Osella AR, Misciagna G, Leone A, Di Leo A, Fiore G. Epidemiology of hepatitis C virus infection in an area of Southern Italy. *J Hepatol* 1997; 27:30-5.
- [18] Mazzeo C, Azzaroli F, Giovanelli S, Dormi A, Festi D, Colecchia A, et al. Ten year incidence of HCV infection in northern Italy and frequency of spontaneous viral clearance. *Gut* 2003;52:1030-4

- [19] Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, Crovatto M, Crocè LS, Mazzoran L, et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut* 1999;44:874-880
- [20] Guadagnino V, Stroffolini T, Rapicetta M, Costantino A, Kondili LA, Menniti-Ippolito F, et al. Prevalence, risk factors and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: a community-based survey in Southern Italy. *Hepatology* 1997; 26:1006-11.
- [21] Maio G, d'Argenio P, Stroffolini T, Bozza A, Sacco L, Tosti ME, Intorcia M, Fossi E, d'Alessio G, Kondili LA, Rapicetta M, Mele A. Hepatitis C virus infection and alanine transaminase levels in the general population: a survey in a southern Italian town. *J Hepatol*. 2000 Jul; 33(1):116-20.
- [22] Maggi G, Armitano S, Brambilla L, Brenna M, Cairo M, Galvani G, et al. Hepatitis C infection in an Italian population not selected for risk factors. *Liver* 1999; 19:427-31.
- [23] Di Stefano R., Stroffolini T, Ferraro D, Usticano A, Valenza LM, Montalbano L, et al. Endemic hepatitis C virus infection in a Sicilian town: further evidence for iatrogenic transmission. *J Med Virol* 2002; 67:339-44.
- [24] Cozzolongo R, Osella AR, Elba S, Petruzzi J, Buongiorno G, Giannuzzi V, Leone G, Bonfiglio C, Lanzilotta E, Manghisi OG, Leandro G, et al. Epidemiology of HCV infection in the general population: a survey in a southern Italian town. *Am J Gastroenterol*. 2009 Nov; 104(11):2740-6. doi: 10.1038/ajg.2009.428. Epub 2009 Jul 28.
- [25] Guadagnino V, Stroffolini T, Caroleo B, Menniti Ippolito F, Hepatitis C virus infection in an endemic area of Southern Italy 14 years later: evidence for a vanishing infection. *Dig Liver Dis*. 2013 May; 45(5):403-7. doi: 10.1016/j.dld.2012.10.014. Epub 2012 Nov 28.
- [26] Jan J Barendregt et al. Theory and methods Meta-analysis of prevalence. *J Epidemiol Community Health* doi:10.1136/jech-2013-203104

- [27] Remis RS. Modelling the incidence and prevalence of hepatitis C infection and its sequelae in Canada, 2007. Ottawa: Public Health Agency of Canada; 2007 <http://www.phac-aspc.gc.ca/sti-its-survepi/model/pdf/model07-eng.pdf>.
- [28] Razavi H, Elkhoury AC, Elbasha E, et al. Chronic hepatitis C virus (HCV) disease burden and cost in the United States. *Hepatology*. 2013;57(6):2164–2170.
- [29] Adapted from the US Food and Drug Administration, Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting, April 27-28, 2011, Silver Spring, MD
- [30] Marascio N, Matera G, Quirino A, Giancotti A, Barreca G et al. Eleven-Year Distribution Pattern of Hepatitis C Virus in Southern Italy. *Journal of Pathogens* Volume 2012, Article ID 631095, 7 pages doi:10.1155/2012/631095
- [31] Marascio N, Liberto MC, Barreca G, Zicca E et al. Update on epidemiology of HCV in Italy: focus on the Calabria Region *BMC Infectious Diseases* 2014, 14(Suppl 5):S2 <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/S5/S2>
- [32] D'Ambrosio R, Aghemo A, De Francesco R, Rumi MG, et al. The association of IL28B genotype with the histological features of chronic hepatitis C is HCV genotype dependent. *Int J Mol Sci*. 2014 Apr 25;15(5):7213-24. doi: 10.3390/ijms15057213.
- [33] Cenci M, Massi M, Alderisio M, De Soccio G, Recchia O. Prevalence of Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes and Increase of Type 4 in Central Italy: An Update and Report of a New Method of HCV Genotyping. *Anticancer Research* 27: 1219-1222 (2007)
- [34] AIFA (<https://www.agenziafarmaco.gov.it/piattaformaAlgoritmi/index.php/survey/index>)