



X Workshop Nazionale
Innovazione e Ricerca per la Pratica Clinica
TERAPIE INNOVATIVE
DELLE EPATITI CRONICHE VIRALI
Firenze, 13-14 gennaio 2020
Centro Congressi Hotel Londra

L'emersione del sommerso (II Modello RESIST-HCV)

Vito Di Marco
Gastroenterologia & Epatologia
PROMISE
Università di Palermo



Disclosures

Prof Vito Di Marco, Gastroenterologia & Epatologia, PROMISE, Università di Palermo

Financial relationships to disclose within the past 12 months:

- *Speaking fees*: Gilead, AbbVie, Intercept
- *Travel fees*: Gilead, AbbVie
- *Consulting*: Gilead, AbbVie
- *Research grants*: MSD, Gilead, AbbVie, Intercept

My presentation does not include discussion of off-label or investigational use

Hepatitis C: Screening and linkage to care

- Direct-acting antiviral therapy is now curative, but it is estimated that only 20% of individuals with hepatitis C know their diagnosis, and only 15% of those with known hepatitis C have been treated.
- Increased diagnosis and linkage to care through universal access to affordable point-of-care diagnostics and pangenotypic direct-acting antiviral therapy is essential to achieve the WHO 2030 elimination targets.

Indicators for monitoring and evaluation framework for HCV elimination

- Prevalence of chronic HCV infection
- Infrastructure for HCV testing
- People living with HCV diagnosed
- Treatment initiation for hepatitis C patients
- Cure for chronic hepatitis C patients treated
- Incidence of new HCV infection
- Deaths from hepatocellular carcinoma, cirrhosis and liver diseases attributable to HCV infection

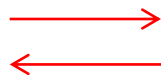
RETE SICILIA SELEZIONE TERAPIA HCV (RESIST-HCV): LA STRUTTURA

(decreti assessoriali n.215 del 12 febbraio 2015 e n. 638 del 15.4.2019)

Accesso al registro
in 41 centri SPOKE e HUB



Definizione diagnostica



Collaborazione tra 10 centri SPOKE e 31 centri HUB



Accesso alla terapia
(31 centri HUB)



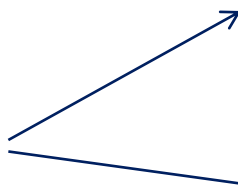
Gestione della terapia



Esito della terapia



Valutazione della cura



Individuale
(Benefit)



Survival

Collettivo
(Utility)



Riduzione dei costi per
complicanze e ricoveri

RETE SICILIA SELEZIONE TERAPIA HCV (RESIST-HCV): IL PROGRAMMA



✓ **Epidemiologia**

- ✓ Indagine conoscitiva sulla prevalenza dei pazienti con epatite/cirrosi da HCV in Sicilia organizzata con i MMG.
- ✓ Valutazione delle caratteristiche cliniche dei pazienti registrati in rete

✓ **Appropriatezza diagnostica e Linkage to Care**

- ✓ Condivisione tra specialisti e MMG del PDTA regionale
- ✓ Accesso alla Rete dei MMG
- ✓ Informazione/Formazione
- ✓ Strategie per popolazioni speciali (HCV/HIV, PWID, detenuti)

✓ **Gestione della terapia**

- ✓ Valutazione dei regimi terapeutici appropriati/ottimali
- ✓ Valutazione degli esiti virologici
- ✓ Programmazione delle nuove terapie

✓ **Valutazione dei benefici clinici della terapia**

- ✓ Studi clinici osservazionali “istituzionali”

RESIST-HCV: un modello dinamico



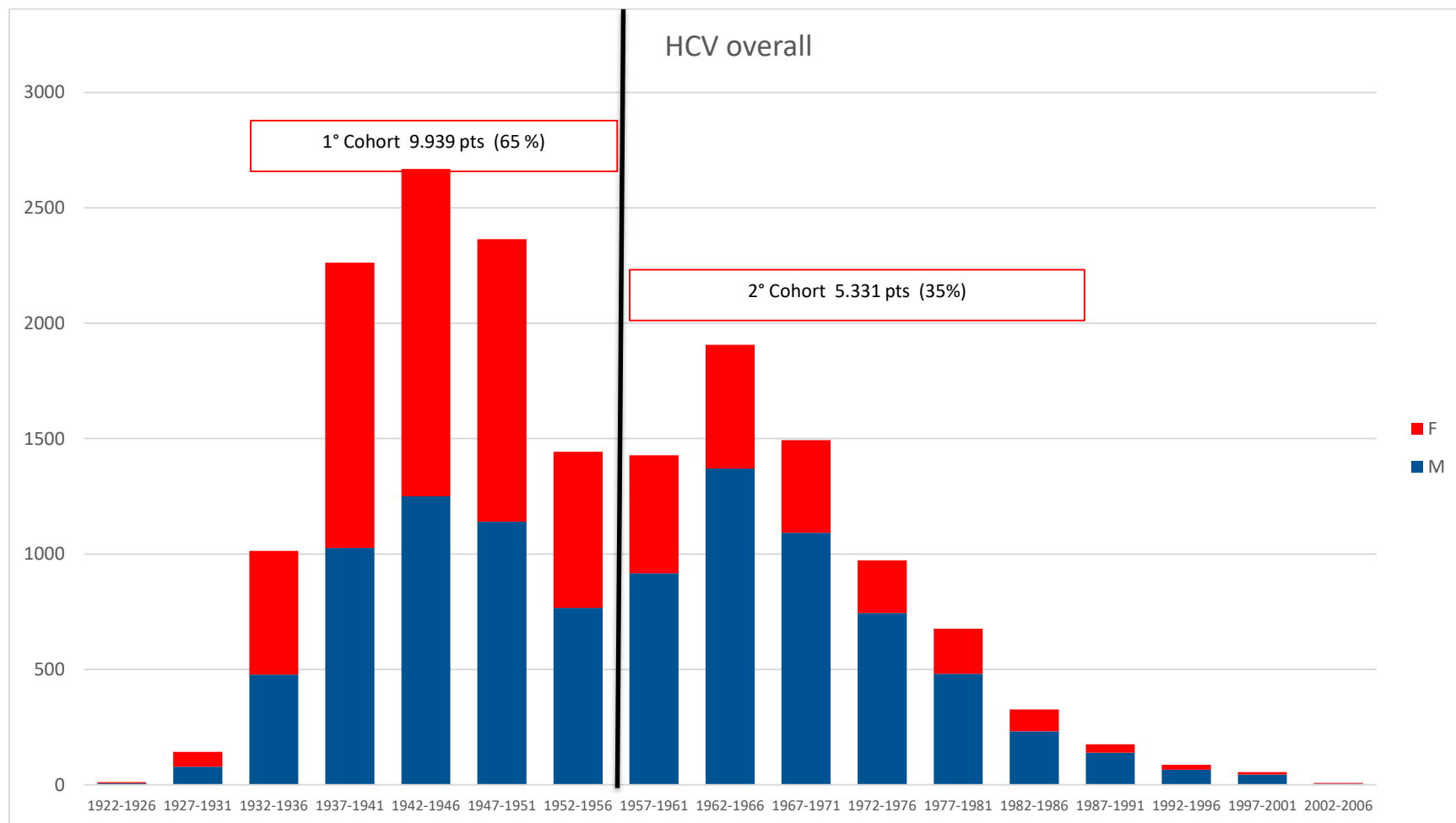
Case
Finding

The prevalence of liver diseases due Hepatitis C Virus (HCV) in Sicily: a population-based survey

CAMPOBELLO DI LICATA , AG, 10,047 inhabitants: 7 general practitioners evaluating patients with chronic HCV disease registered in their database

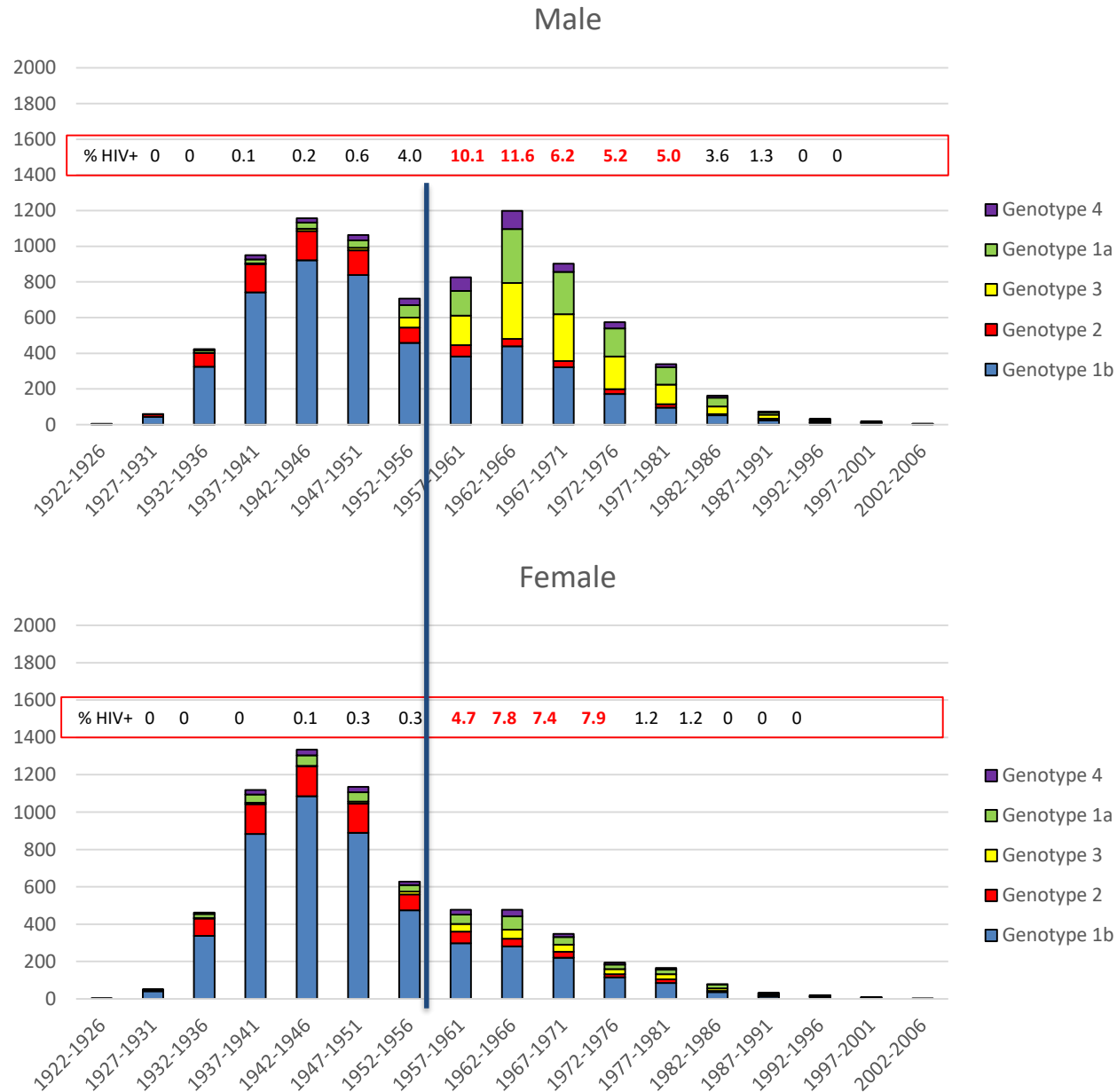
Age	0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-75	> 75	Totale
Females	974	663	641	784	644	860	582	5548
Chronic Hepatis or cirrhosi HCV+	0	0	0	4 (0.51%)	4 (0.62%)	17 (1.97%)	18 (2.92%)	43 (0.77%)
Males	1.097	655	688	713	545	767	432	4899
Chronic Hepatis or cirrhosi HCV+	0	0	4 (0.58%)	13 (1.82%)	4 (0.73%)	20 (2.60%)	17 (3.93%)	58 (1.18%)
Overall	2.071	1318	1309	1497	1.182	1.627	1.014	10047
Chronic Hepatis or cirrhosi HCV+	0	0	4 (0.30%)	17 (1.13%)	8 (0.67%)	37 (2.27%)	34 (3.35%)	101 (1.00%)

Current epidemiology of HCV in Sicily: the RESIST-HCV model.



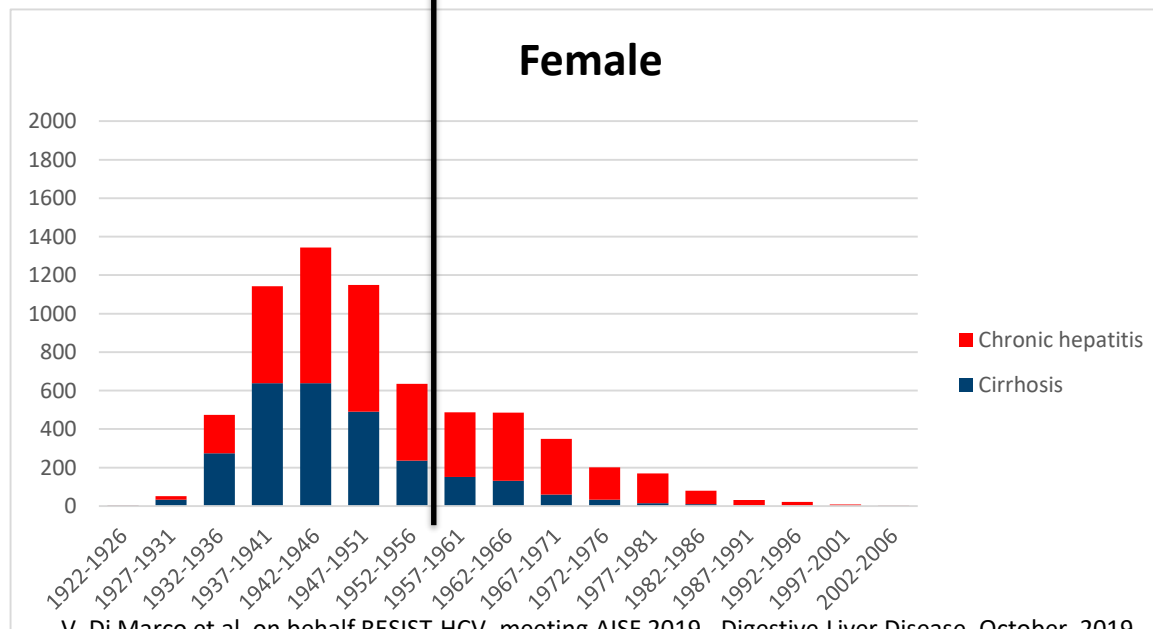
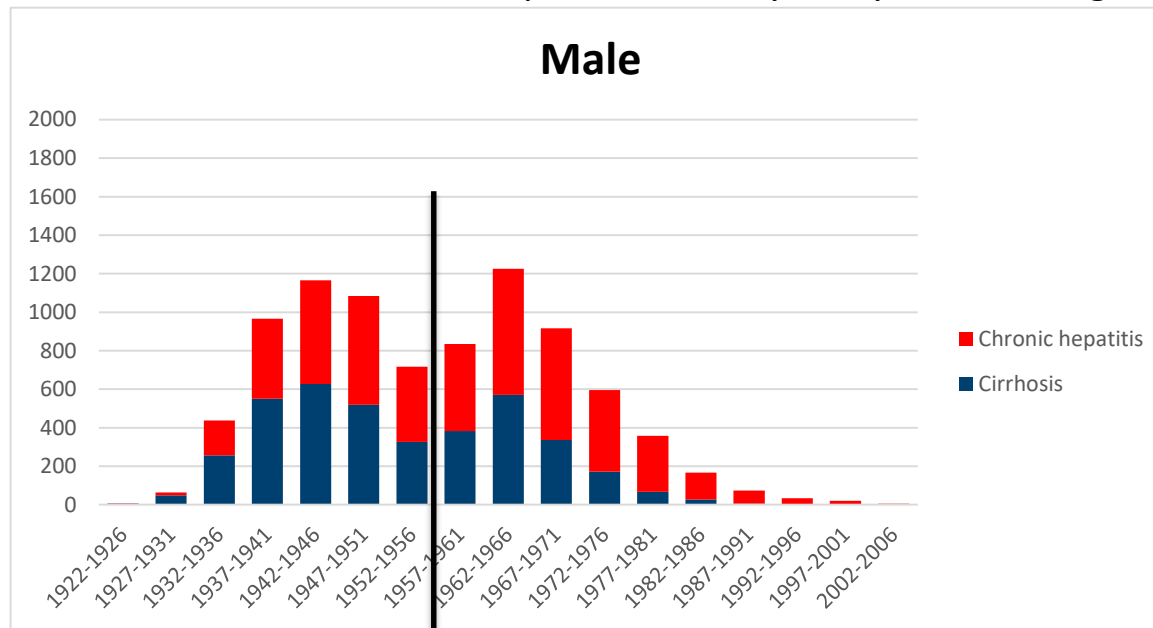
Current epidemiology of HCV in Sicily: the RESIST-HCV model.

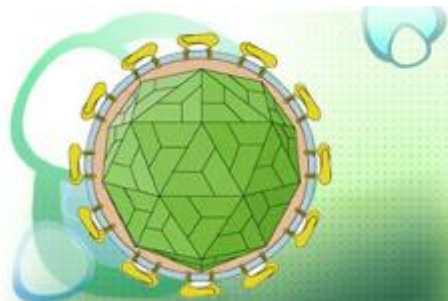
Cohort of birth of 15.270 patients : analysis by gender and genotypes



Current epidemiology of HCV in Sicily: the RESIST-HCV model.

Cohort of birth of 15.270 patients : analysis by disease stage





Provincia	POPOLAZIONE PROVINCIA	PAZIENTI	PREVALENZA PAZIENTI/POPOLAZIONE
PALERMO	1.275.598	4153	0,32
MESSINA	648.371	1215	0,18
RAGUSA	318.249	1390	0,43
TRAPANI	436.150	723	0,16
SIRACUSA	404.847	1612	0,40
CATANIA	1.115.704	2875	0,26
AGRIGENTO	448.831	884	0,20
ENNA	172.456	377	0,22
CALTANISSETTA	274.731	869	0,32
SICILIA	5.090.000	15.270	0.30

Epidemiologia dell'infezione da HCV in Sicilia (differenze per coorte di nascita)

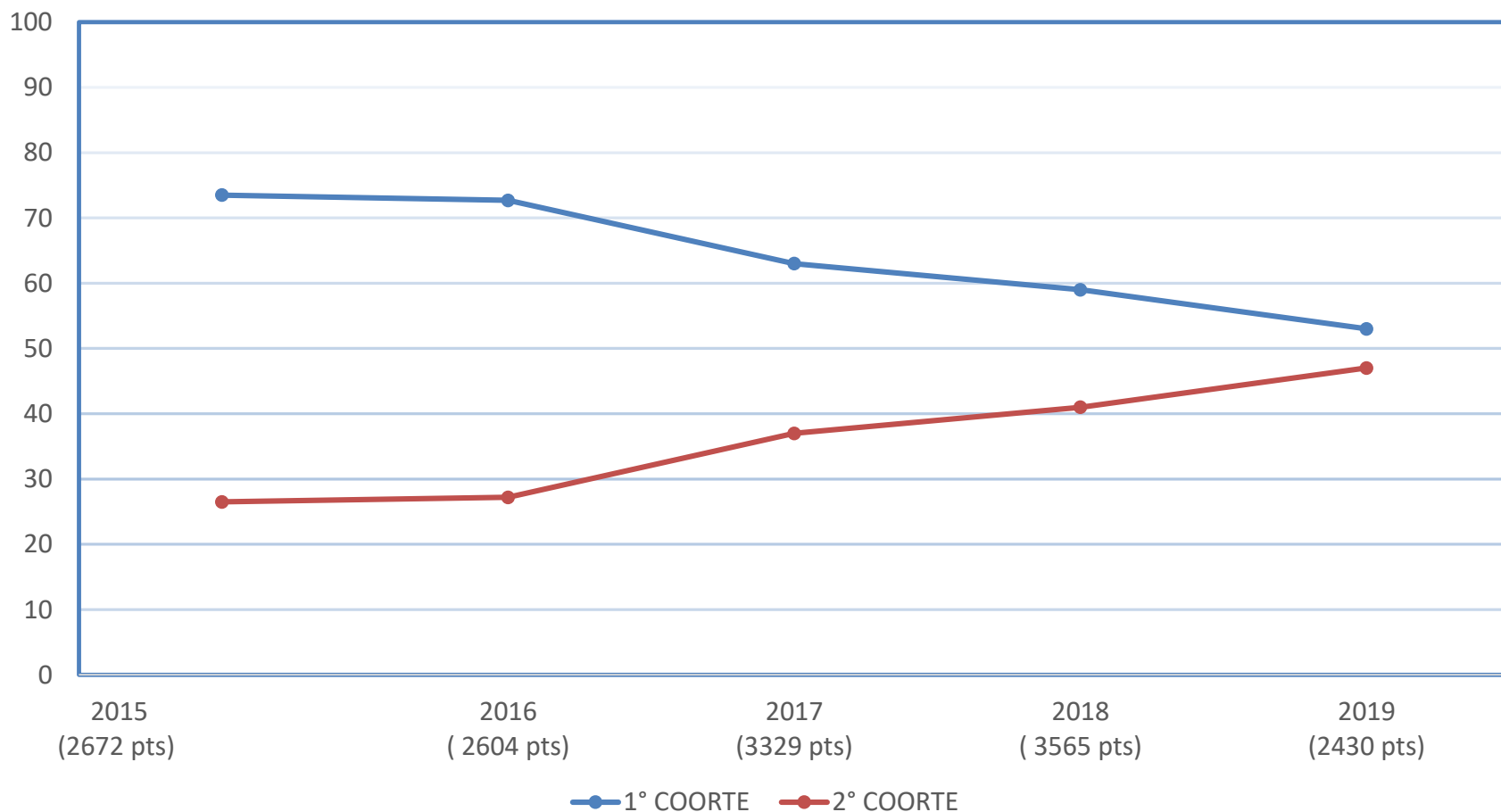
Provincia	Totale pazienti registrati	1° Coorte	2° Coorte
AGRIGENTO	973	662 (68%)	311 (32%)
CALTANISSETTA	924	623 (67%)	310 (33%)
CATANIA	3.020	1.987 (65%)	1.033 (35.7%)
ENNA	409	316 (77.2%)	97 (22.8%)
MESSINA	1.287	763 (59.2%)	524 (40.8%)
PALERMO	4.515	2842 (63%)	1.673 (37%)
RAGUSA	1.599	1.194 (75%)	405 (25%)
SIRACUSA	1.686	1.098 (65%)	588 (35%)
TRAPANI	801	427 (53%)	374 (46.7%)

Current epidemiology of HCV in Sicily: the RESIST-HCV model.

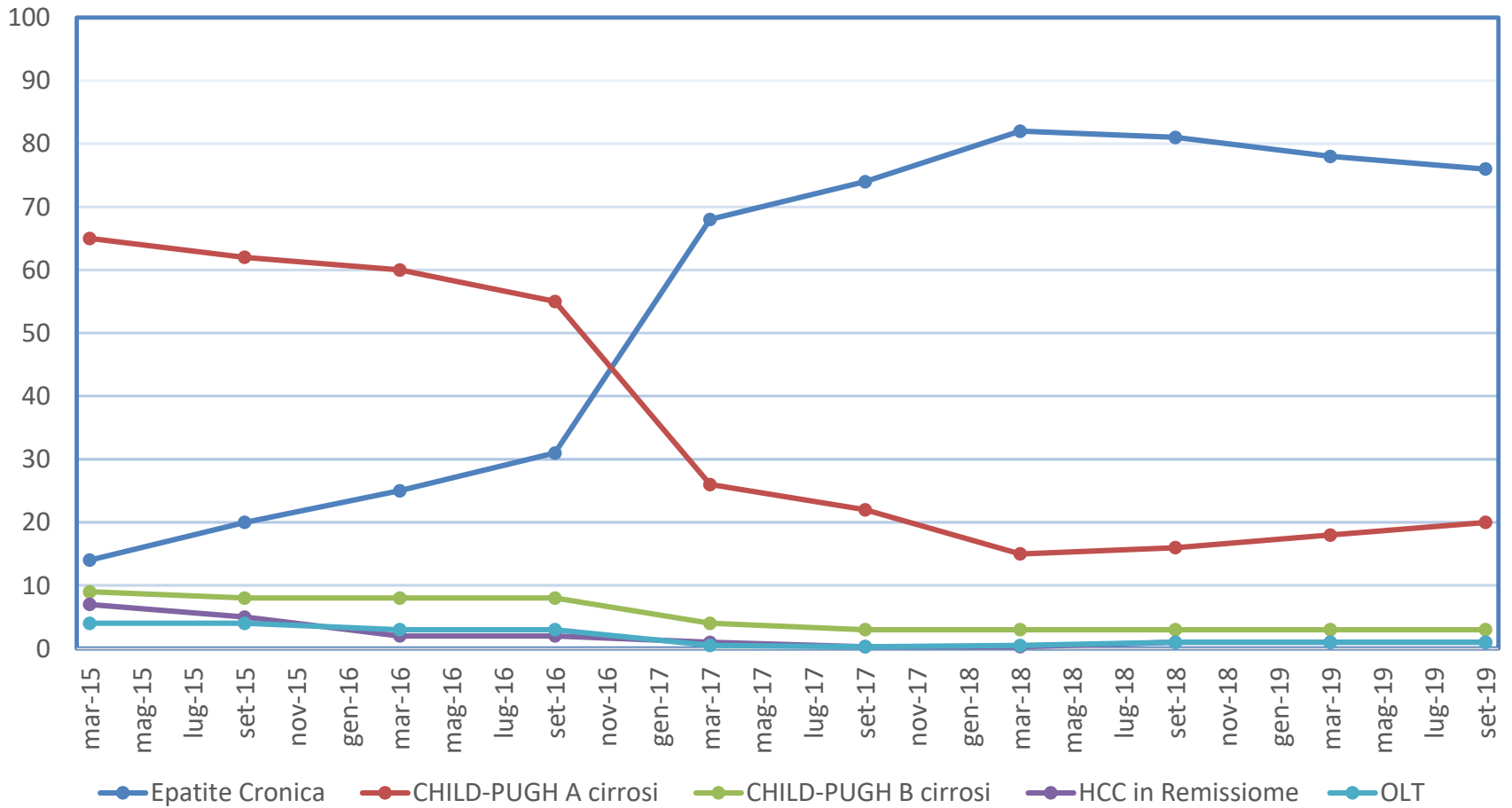
	Fisrt cohort	Second cohort	P values
Cohort of Birth	1930-1960	1961-1990	
Number of Patients (%)	9.993 (65)	5.336(35)	
Mean age (Years)	72,8 (56-90)	48.6 (19-59)	
% males	4.848 (48.7)	3.809 (71.4)	<0.0001
Diagnosis (%)			
• Chronic Hepatitis	4.993 (50)	3.616 (67.7)	
• Child-Pugh A Cirrhosis	4.281(43)	1.427 (25.6)	
• Child-Pugh B Cirrhosis	601 (6.0)	221(4.1)	
• Treated HCC	333 (3.2)	31 (0.6)	
• Previus OLT	228 (2.3)	68 (1.7)	<0.001
Naive to IFN based therapy	6.263 (62.5)	3.570 (66)	<0.001
Co-morbidity(%)			
• Diabetes	2.676 (26.9)	552 (10)	<0.0001
• Hypertension	5.103 (51.3)	771 (16)	<0.0001
• Psychiatric disorders	1.168 (11)	592 (9.5)	
• CKD ≥ stage 3	2277 (22.7)	168 (3.2)	<0.0001
• PWID	45 (0.4)	483 (8.7)	<0.001
• HIV infection	100 (1)	418 (7.8)	
• HBV infection	75 (0.7)	55 (1.0)	

Liver disease stage, co-morbidity and risk factors

Linkage to care dei pazienti appartenenti alle 2 coorti

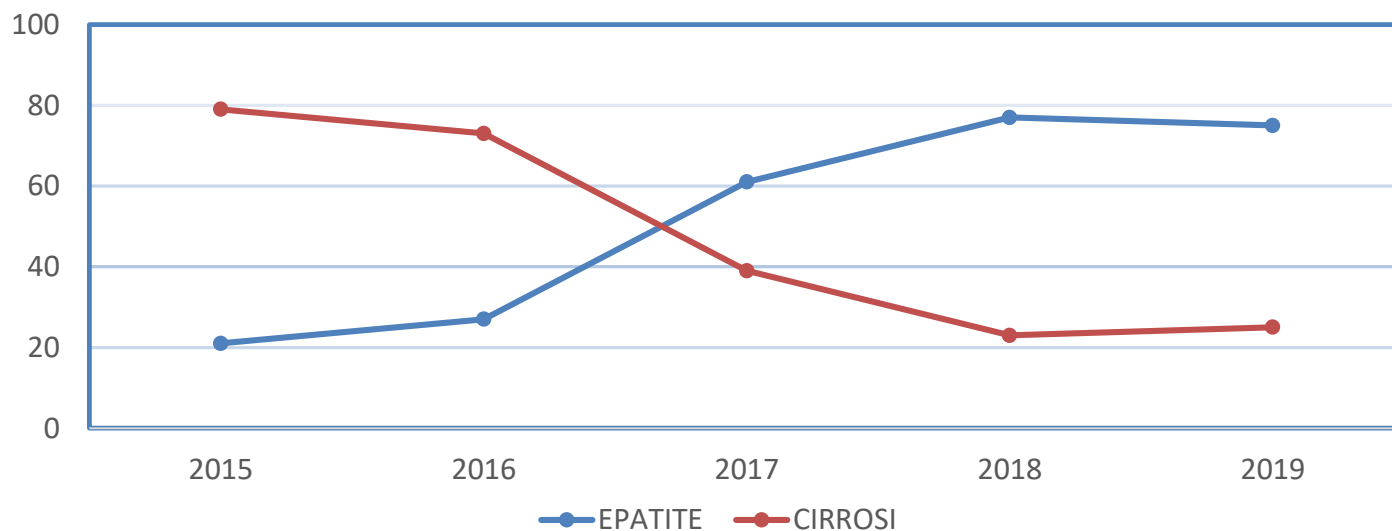


Linkage to care nella coorte RESIST-HCV: stadio di malattia

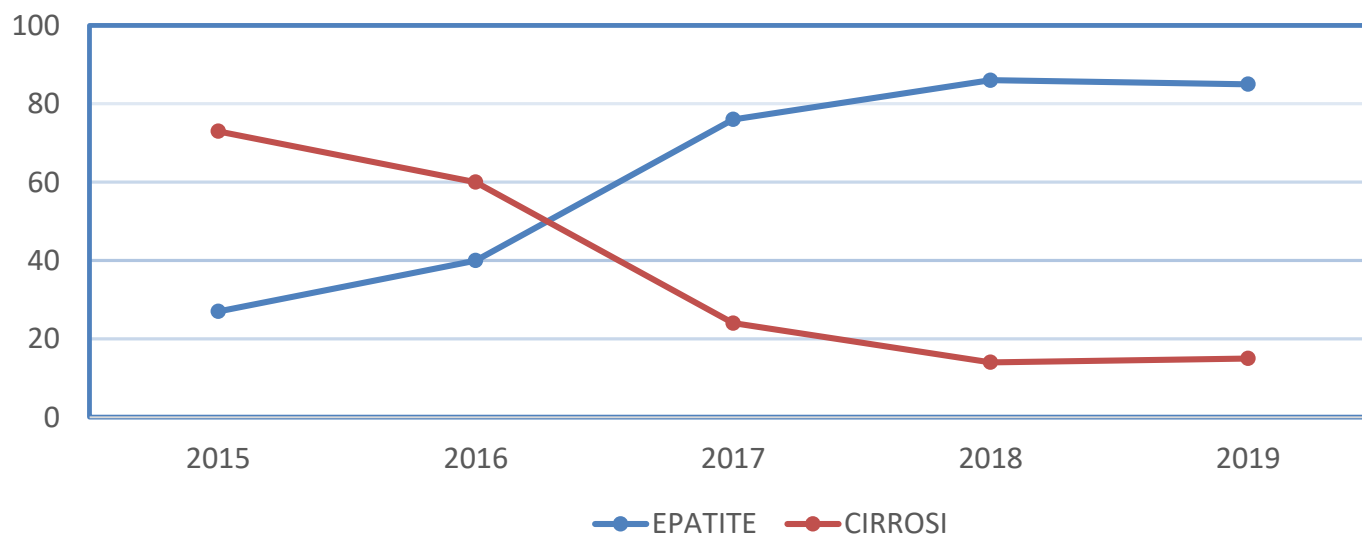


Stadio della malattia nelle 2 coorti

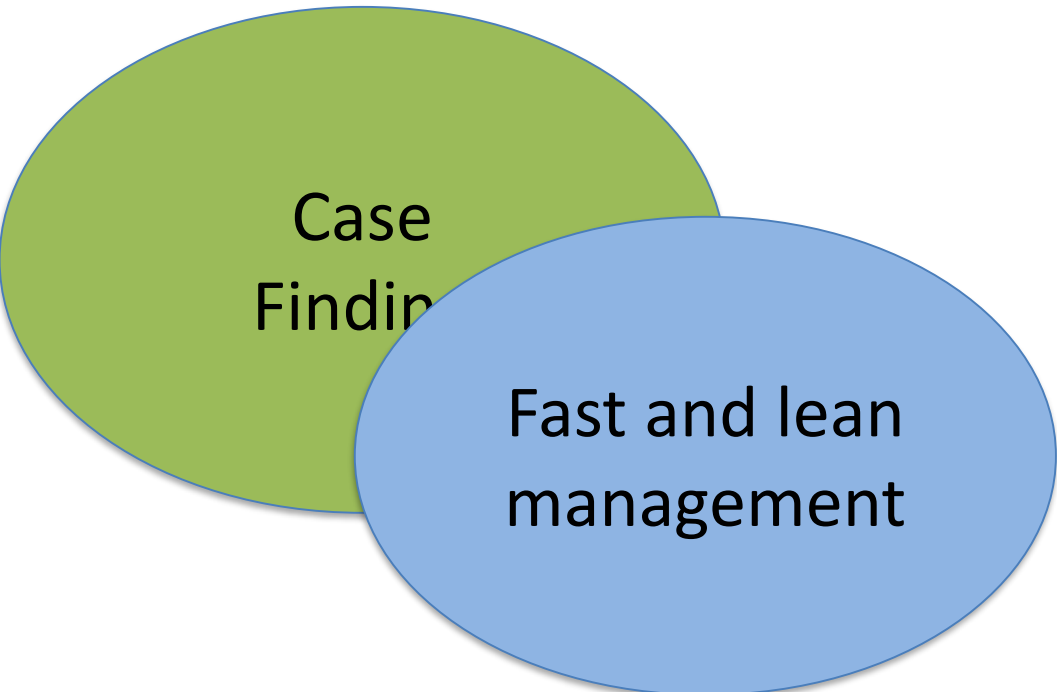
1° Coorte



2° Coorte



RESIST-HCV: un modello dinamico



Case
Finding

Fast and lean
management

The optimal management of HCV liver disease in 2019

Disease Evaluation

Virus features (serum tests)

- ✓ HCV Genotype
- ✓ HCV Load
- ✓ Previous IFN/RBV therapy

Stage of Liver Disease (non invasive methods: US, Fibroscan, FIB-4)

- ✓ Chronic hepatitis
- ✓ Compensated cirrhosis
 - With EV
 - Without EV
- ✓ Decompensated Cirrhosis
- ✓ HCC

Other Diseases

- ✓ Comorbidities and Drugs
- ✓ Kidney Function
- ✓ Co-infection (HBV, HIV)

Therapy management

Selection
of DAAs

Ribavirin
*yes / **NO***

Duration
8, 12 weeks

- ✓ Drug-Drug Interaction
- ✓ **Kidney Function**
- ✓ **Adherence**
- ✓ Adverse events

Post TX follow-up

Chronic hepatitis (Fibroscan < 9 kPa)

- ✓ Evaluation of SVR
- ✓ No HCV RNA controls
- ✓ No HCC/EV Surveillance

- **Advance chronic hepatitis
(Fibroscan 9-12 kPa)**

- **Cirrhosis**

- **(Fibroscan > 12 kPa)**

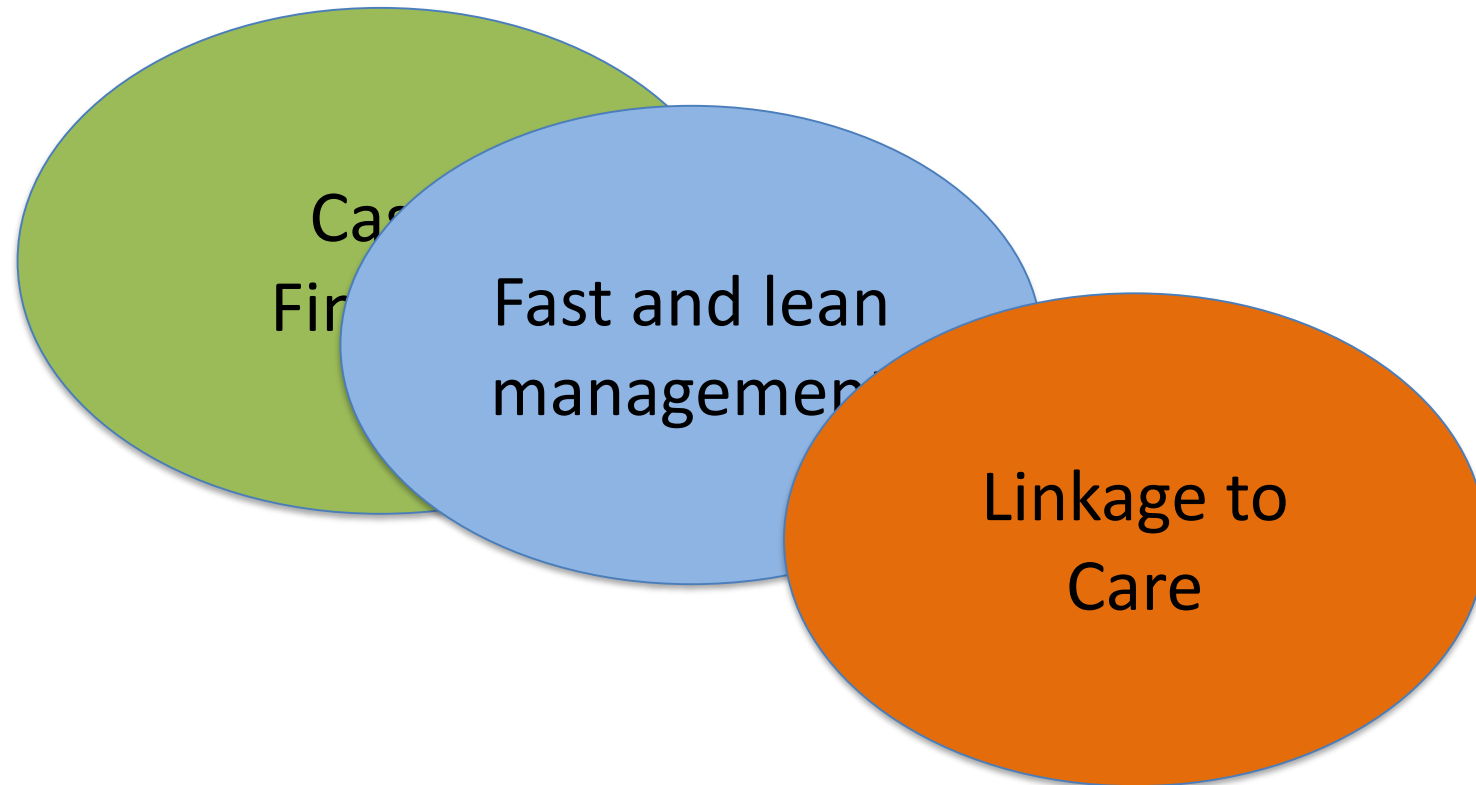
- ✓ Evaluation SVR (serum tests)
- ✓ Surveillance of HCC (US)
- ✓ Surveillance of EV (EGDS)
- ✓ Management of Comorbidities

Second-generation DAAs for HCV: real-life efficacy in the RESIST-HCV cohort

	SOF/VEL	GLE/PIB	GZR/EBR
Start of treatment	1939	834	1305
Time of treatment			
• 8 weeks		738	
• 12 weeks	1939	94	1280
• 16 weeks		2	25
• Loss to follow-up or missing SVR12	50 (2.5)	20 (2.4)	24 (1.8)
• Death on therapy or before SVR12	9 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.07)
• Adverse Events	8 (0.4)	5 (0.6)	7 (0.5)
End of Treatment (EOT)	1872 (96.5)	808 (96.9)	1273 (97.5)
• No responder	7 (0.3)	1 (0.1)	6 (0.4)
• Relapse	11 (0.5)	3 (0.3)	47 (3.6)
Sustained Virological Response (SVR)	1854 (95.6)	804 (96.4)	1220 (93.4)

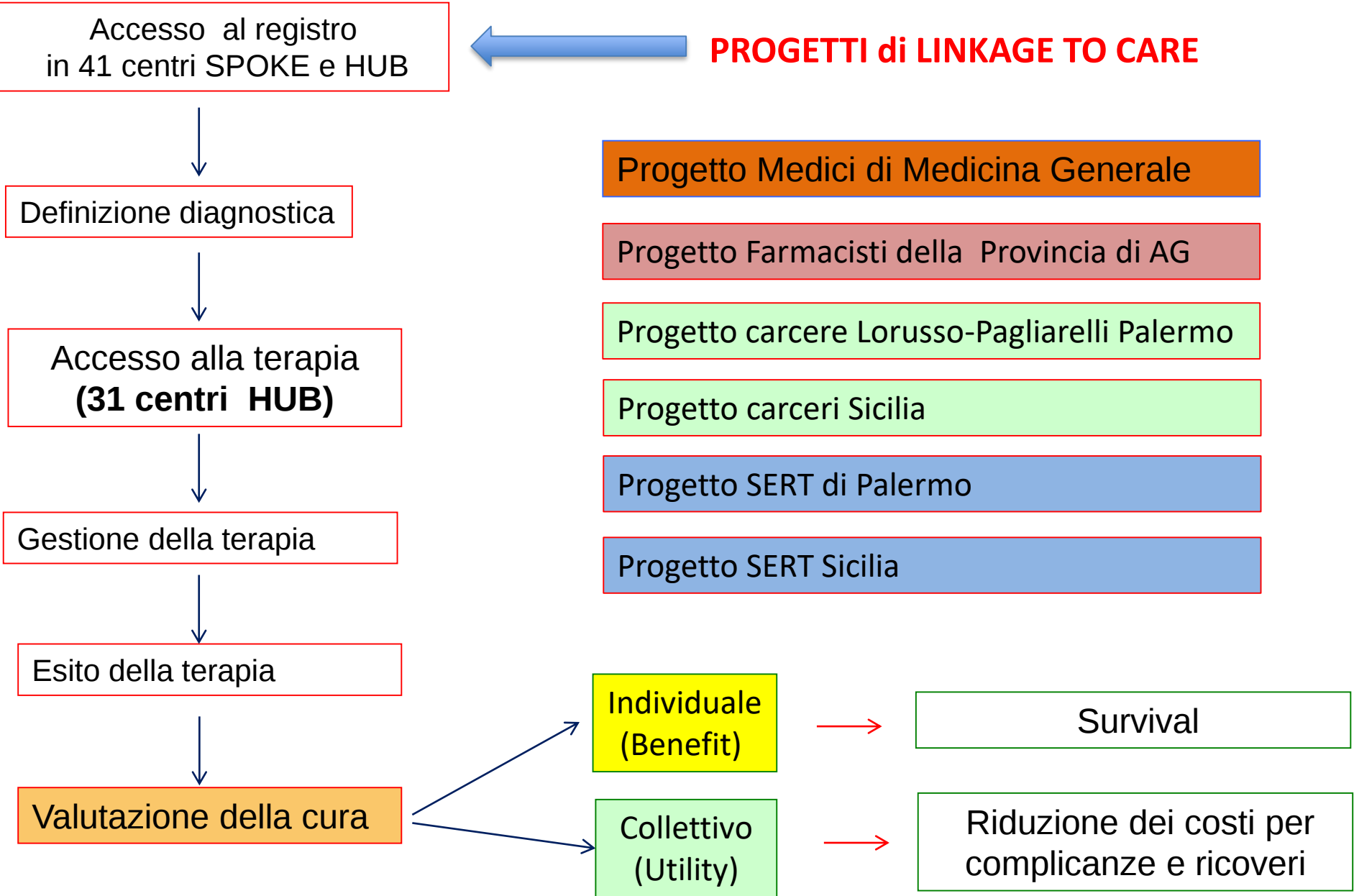
Response to DAA of 4,078 HCV patients

RESIST-HCV: un modello dinamico



RETE PER LA DIAGNOSI E TERAPIA DELL'EPATITE CRONICA DA HCV IN SICILIA

(Progetti di linkage to care)



Epidemiologia dell'infezione da HCV nelle popolazioni speciali in Sicilia

Provincia	Totale pazienti registrati	1° Coorte	2° Coorte	PWID	HIV+	Talassemia
AGRIGENTO	1.051	662 (63%)	316 (27%)	21 (6.6)	18 (5.7)	15 (4.7)
CALTANISSETTA	1.012	623 (61.5%)	310 (28.5%)	19 (6.1)	17(5.5)	19 (6.1)
CATANIA	3.409	1.987 (58.3%)	1.072 (31.7%)	98 (9.1)	62 (5.8)	33 (3.1)
ENNA	409	316 (77.2%)	97 (22.8%)	6 (6.1)	7 (7.2)	6 (6.2)
MESSINA	1.287	763 (59.2%)	524 (40.8%)	22 (4.2)	46 (8.7)	16(3.0)
PALERMO	4.515	2842 (63%)	1.673 (27%)	188 (11.2)	177 (10.5)	35 (2.1)
RAGUSA	1.599	1.194 (74.6%)	405 (25.4%)	34 (8.4)	9 (2.2)	4 (1.0)
SIRACUSA	1.686	1.098 (65.1%)	588 (34.9%)	42 (7.1)	35 (5.9)	37 (6.3)
TRAPANI	801	427 (53.3%)	374 (46.7%)	18 (4.2)	34 (8.0)	10 (2.7)



PROGETTO MEDICI DI MEDICINA GENERALE:
25 INCONTRI IN DUE ANNI NELLE 9 PROVINCE 1500 MEDICI FORMATI

Città	MMG	MMG attivi	Pazienti registrati	
Agrigento	47	25	115	
Trapani	62	11	76	
Palermo	109	60	240	
Ragusa	63	27	85	
Siracusa	19	12	35	
Messina	68	28	59	
Catania	52	18	13	
Enna	36	17	75	
Caltanissetta	63	25	86	
TOTALE	520	223	787	

Programma di collaborazione con i farmacisti territoriali

(Progetto ASP - Farmacisti Agrigento)

Prima fase: Corso ECM per i farmacisti della provincia di Agrigento.

- l'epidemiologia dell'epatite C in Sicilia
- il programma della Rete HCV Sicilia
- il ruolo dei farmacisti nell'informazione dei cittadini sulle possibilità di terapia dell'epatite C

Seconda fase: Informazione nelle farmacie

- A tutte le farmacie sarà distribuito del materiale illustrato (locandine e brochure) che utilizzeranno per informare i cittadini sulle possibilità di diagnosi e cura dell'epatite C,

Terza fase: Linkage to care

- I farmacisti avranno la possibilità di prenotare i cittadini con cronica da virus C direttamente nei centri della Rete HCV.

Quarta fase : test per l'infezione da HCV nelle farmacie

- Nelle farmacie sarà possibile fare il test salivare

Quinta fase: valutazione del progetto

- Il programma sarà implementato tra maggio e giugno 2019.
- Alla fine del 2019 sarà valutata l'efficacia del programma

Infezione cronica da HCV nei detenuti

- ✓ Tra i detenuti nelle carceri c'è un'alta prevalenza di infezione dell'HCV, un alto tasso di PWID e un rischio consistente di trasmissione dell'HCV.
- ✓ I risultati e i metodi degli studi epidemiologici pubblicati negli ultimi anni sono discordanti e disomogenei.
- ✓ Non sono disponibili studi epidemiologici recenti che analizzino larghe coorti di detenuti nelle carceri italiane

Nazione	Anni	Tipologia dello studio	N. di detenuti studiati	% di positività per anti-HCV
Spagna (1)	2016-2017	Risk based screening	847	13%
Messico (2)	2011-2012	Cross sectional observational study in 10 prisons	2519	4.5%
Brasile (3)	2013-2014	Prisoners randomly recruited in 12 prisons	3368	2.4%
New York (4)	2013-2014	Electronic health records	10.856	20.6%
Estonia (5)	2014-2015	Prison medical information system	1845	56.3%
Irlanda (6)	2016-2017	Risk based questionnaire	419	21%
Italia (7)	2012-2015	Proposed screening in three Italian prisons	3354	10%

1. A. Quadrado, Am J Gastroenterology, 2018
2. P.F. Bealanzaron- Zamudo, PLOSOne, 2017
3. MA Puga, PLOSOne, 2017
4. MS Akiyama AJPH Research, 2016
5. K. Kivimiet, BMC Infectious Disease, 2018
6. D. Croweley, Harm Reduction Journal, 2019
7. A. Foschi, Hepatology, 2016

Progetto di collaborazione tra RESIST-HCV e la Casa Circondariale Pagliarelli-Lorusso di Palermo.

1. Studio epidemiologico

- A Luglio 2019 tutti i detenuti del carcere hanno ricevuto informazioni riguardo i test di screening, i criteri della diagnosi di epatite cronica e la possibilità di potere usufruire della terapia antivirale con farmaci ad azione antivirale diretta (DAAs) all'interno del carcere.

2. Diagnosi dell'infezione da HCV

- Anticorpi Anti-HCV con il test orale rapido OraQuick HCV
- Quantificazione HCV-RNA e tipizzazione del genotipo virale.

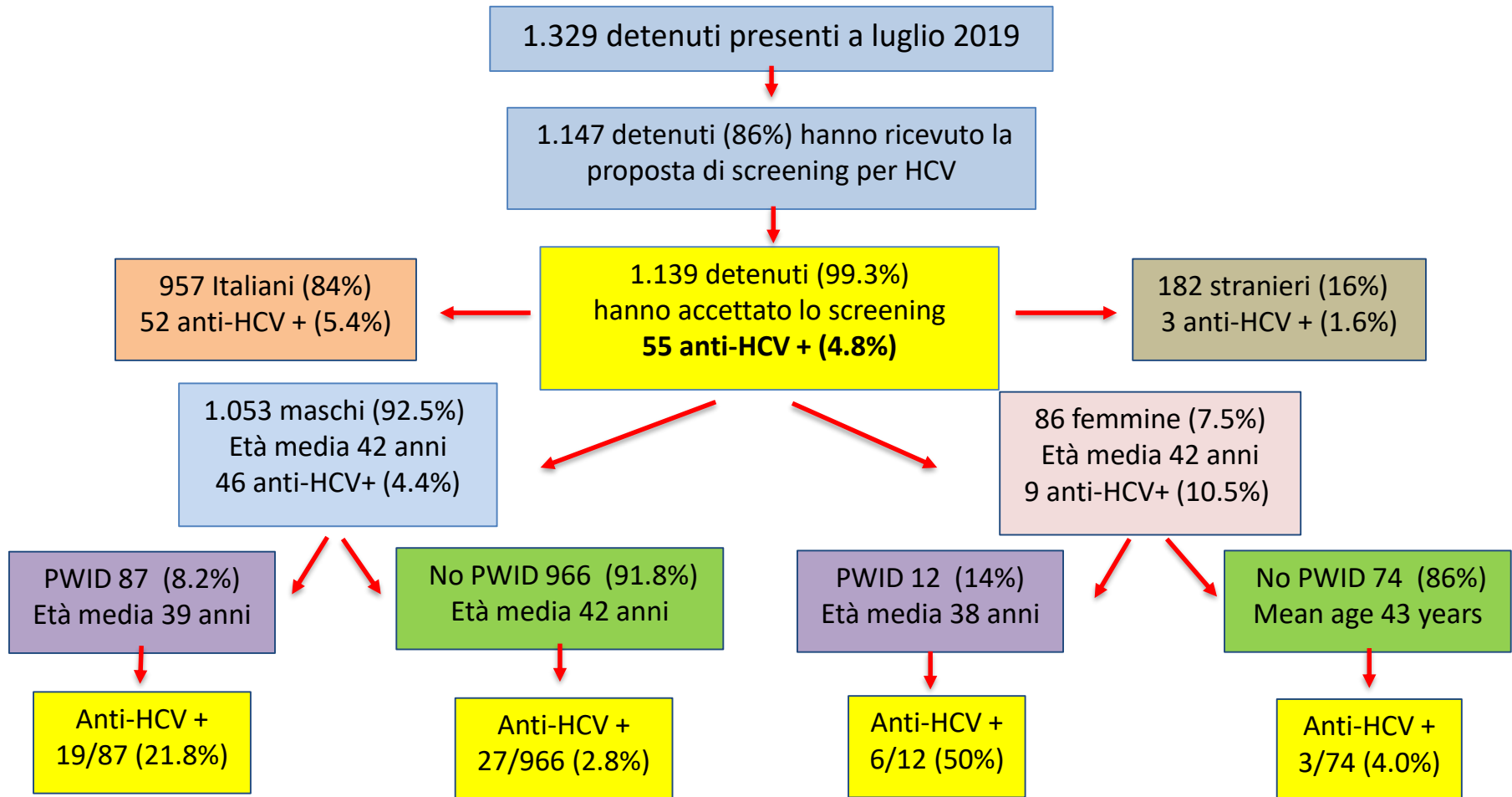
3. Valutazione della malattia epatica

- Stadiazione della fibrosi epatica con il Fibroscan

4. Linkage to Care

- Terapia con DAAs in carcere
- Valutazione SVR

I risultati dello screening



La terapia antivirale

	INFEZIONE DA HCV		
	CONOSCIUTA (27 PAZIENTI, 49%)	NON CONOSCIUTA (28 PAZIENTI, 51%)	TOTALE (55 PAZIENTI, %)
HCV-RNA negativo	5 (18.5)	2 (7.1)	7 (12.7)
Terapia con DAAs già eseguita (SVR)	13 (48.1)	0	13 (23.6)
Scarcerati (9)/ Trasferiti (1) Rifiuto degli esami virologici (5)	3 (11.1)	15 (42.9)	18 (32.7)
Avviati alla Terapia con DAAs	6 (22.2)	11 (50)	17 (31)

- ✓ 11/25 PWID (44%) e 16/30 senza storia di tossicodipendenza (53,3%) avevano già ricevuto una diagnosi di infezione da HCV ($p=0.7$).
- ✓ 6/25 PWID e 7/30 senza storia di tossicodipendenza avevano ricevuto la terapia con DAAs.
- ✓ Tempo medio intercorso tra lo screening e l'inizio della terapia con DAAs > 60 giorni

Caratteristiche virologiche e cliniche di 33 detenuti

			Sesso			PWID		Diagnosi	
	Numero %	HCV-RNA (media)	M	F	Età media	Si	No	Epatite cronica	Cirrosi
Genotipo 1b	4 (12)	1.463.287	4	0	54	0	4	2	2
Genotipo 1a	12 (36.5)	694.987	12	0	46	4	8	10	2
Genotipo 2	1 (3)	311.000	1	0	38	1	0	1	-
Genotipo 3	13 (39.5)	1.721.456	10	3	36	10	3	12	1
Genotipo 4	3 (9.1)	1.812.034	3	0	57	0	3	2	1

Dei 33 pazienti analizzati, 13 erano già registrati in RESIST e trattati, 20 sono stati studiati dopo lo screening

Mappa delle Carceri della Sicilia (23 case circondariali)

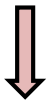
Provincia				
AGRIGENTO	Agrigento	Sciacca		
CALTANISSETTA	Caltanissetta	Gela	San Cataldo	
CATANIA	Catania Bicocca	Catania Piazza Lanza	Caltagirone	Giarre
ENNA	Enna	Piazza Armerina		
MESSINA	Messina	Barcellona Pozzo di Gotta		
PALERMO	Palermo Pagliarelli	Palermo Ucciardone	Termini Imerese	
RAGUSA	Ragusa			
SIRACUSA	Siracusa	Augusta	Noto	
TRAPANI	Trapani	Castelvetrano	Favignana	

Test and Treat Model for HCV Infection in prison: the fast and lean project of RESIST-HCV in Sicily

Non-interventional, prospective, observational, 1 year study to establish a point of care for HCV screening and treatment in Sicilian prisons

Fifteen prisons
in Sicily

6 months of enrollment
(4000 prisoners will be
screened)



~ 220 HCV positive
patients will start the
DAA therapy

Timeline of Test & Treat model for one day of work

50 Prisoners will be
screened for HCV Ab* by
OraQuick HCV test

8 am – 10 am

HCV-RNA will be performed
by Xpert HCV Viral Load in 5-7
HCV Ab positive people

10 am – 12 am

Assessment of liver fibrosis by
portable Fiboscan will be
performed in 4-5 HCV-RNA
positive people
(No genotyping)

12 am – 13 am

Counseling by physician
or nurse, treatment offer
and informed consent

13 am – 14 am

Registration of patients
in RESIST web based
platform and prescription
of DAA therapy

14 am-15 am

DAA transported to prison
and patient starts treatment

Within 24 h

- **Primary Objective:**
 - To assess the effectiveness of a point of care model for screening and treatment of HCV infection in prisons of Sicily
- **Primary Endpoint:**
 - To obtain 80% screening of prisoners
 - To obtain 80% of prisoners who start and complete DAA therapy
 - To reduce the average time of 90% between the diagnosis of chronic HCV infection and the start of DAA therapy comparing to the standard model (from 40 to 4 days)
- **Secondary Objective:**
 - To evaluate HCV epidemiology in Italian prisons; to reduce the movement between prisons and clinical centers
- **Secondary Endpoint:**
 - To assess HCV prevalence in district prisons and long incarceration prisons;
 - To evaluate the rate of SVR12 in prisoners

Publication Plan:

1° manuscript Oct 2020
2° manuscript May 2021

Mappa dei Servizi SERT della Sicilia (49 Servizi)

Provincia	SERVIZI SERT	CENTRI HUB RETE HCV SICILIA
AGRIGENTO	5	1
CALTANISSETTA	4	3
CATANIA	10	7
ENNA	3	2
MESSINA	7	2
PALERMO	11	9
RAGUSA	3	2
SIRACUSA	4	2
TRAPANI	5	2

Cross-sectional study to explore the prevalence of HCV infection in all PWID patients of Palermo.

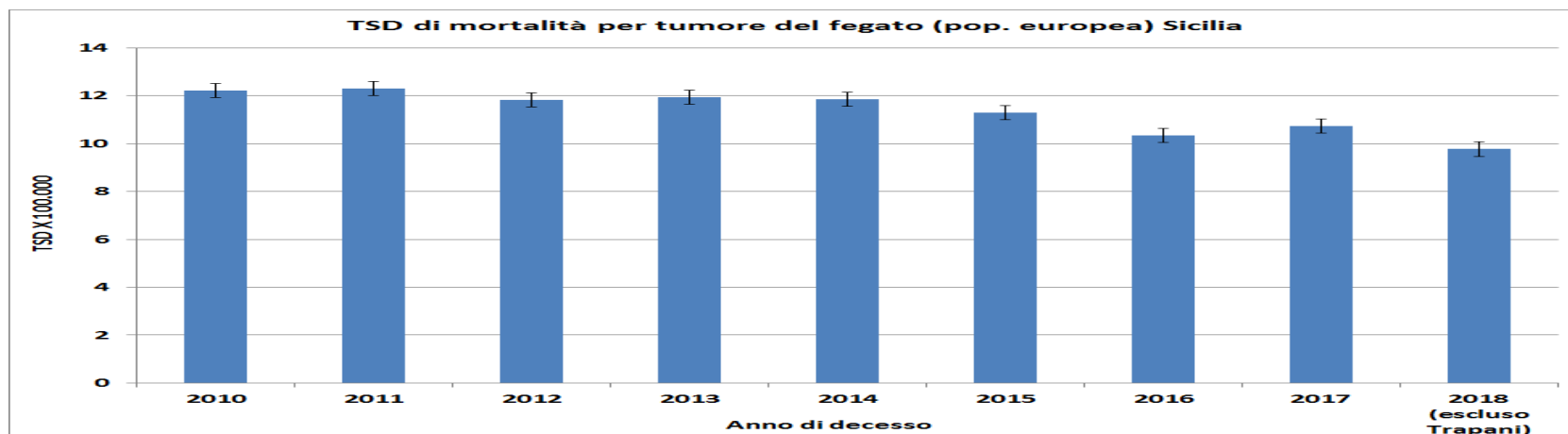
(case-finding” e di “linkage to care”)

1. **Case finding:** In 2020 PWID will received information on the virological test, the diagnosis of chronic hepatitis and the possibility of obtaining antiviral therapy inside the prison.
2. **Diagnosis HCV infection**
 - Anti-HCV antibodies by OraQuick HCV rapid oral test.
 - Serum HCV-RNA and viral genotype.
3. **Staging of liver fibrosis**
 - liver disease stage by Fibroscan
4. **Linkage to Care**
 - DAA therapy inside SERT
 - Evaluation of SVR

Andamento del tasso di mortalità per Cirrosi epatica.

Sicilia 2010-2018

Dati forniti dall'Osservatorio Epidemiologico dell'Assessorato della Salute

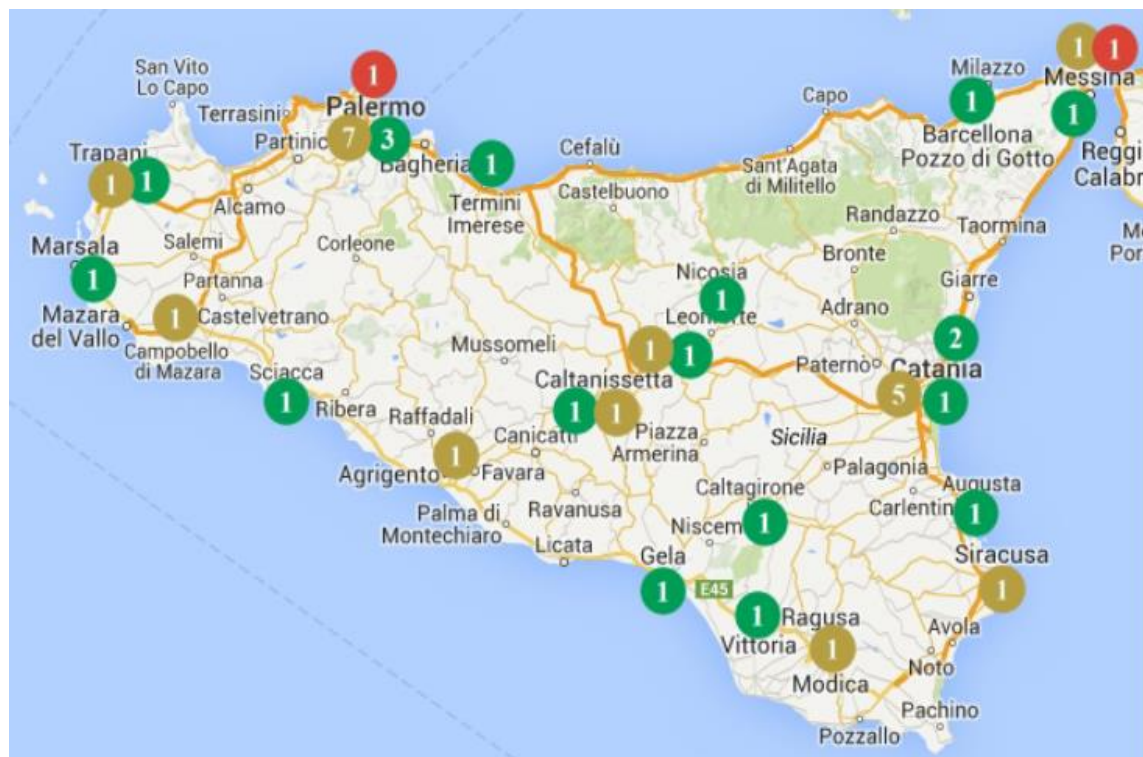
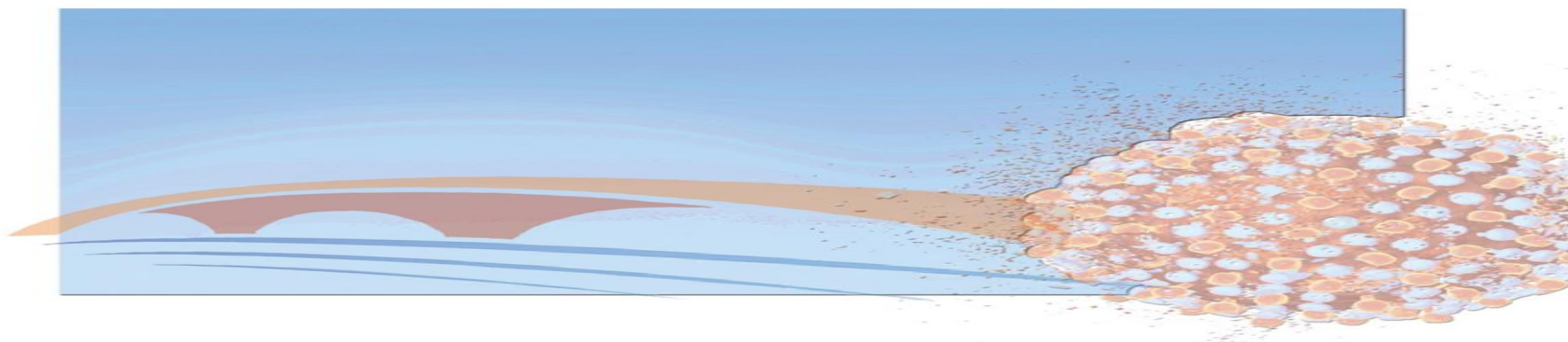


Anno	Numero decessi	Tasso standardizzato	L.inf.	L.sup.
2010	1.014	12,21	11,44	13,04
2011	1.045	12,31	11,54	13,13
2012	1.005	11,82	11,07	12,63
2013	1.039	11,93	11,18	12,73
2014	1.049	11,86	11,12	12,65
2015	1.026	11,29	10,58	12,06
2016	953	10,34	9,66	11,07
2017	980	10,73	10,03	11,47
2018 (escluso Trapani)	843	9,77	9,09	10,5

Andamento del tasso di mortalità per tumore del fegato.

Sicilia 2010-2018

Dati forniti dall'Osservatorio Epidemiologico dell'Assessorato della Salute



The Bridge from HCV therapy to liver disease management

SINTESIHEPATOLOGY.ORG

Sicilian Network for Therapy, Epidemiology and Screening in
Hepatology

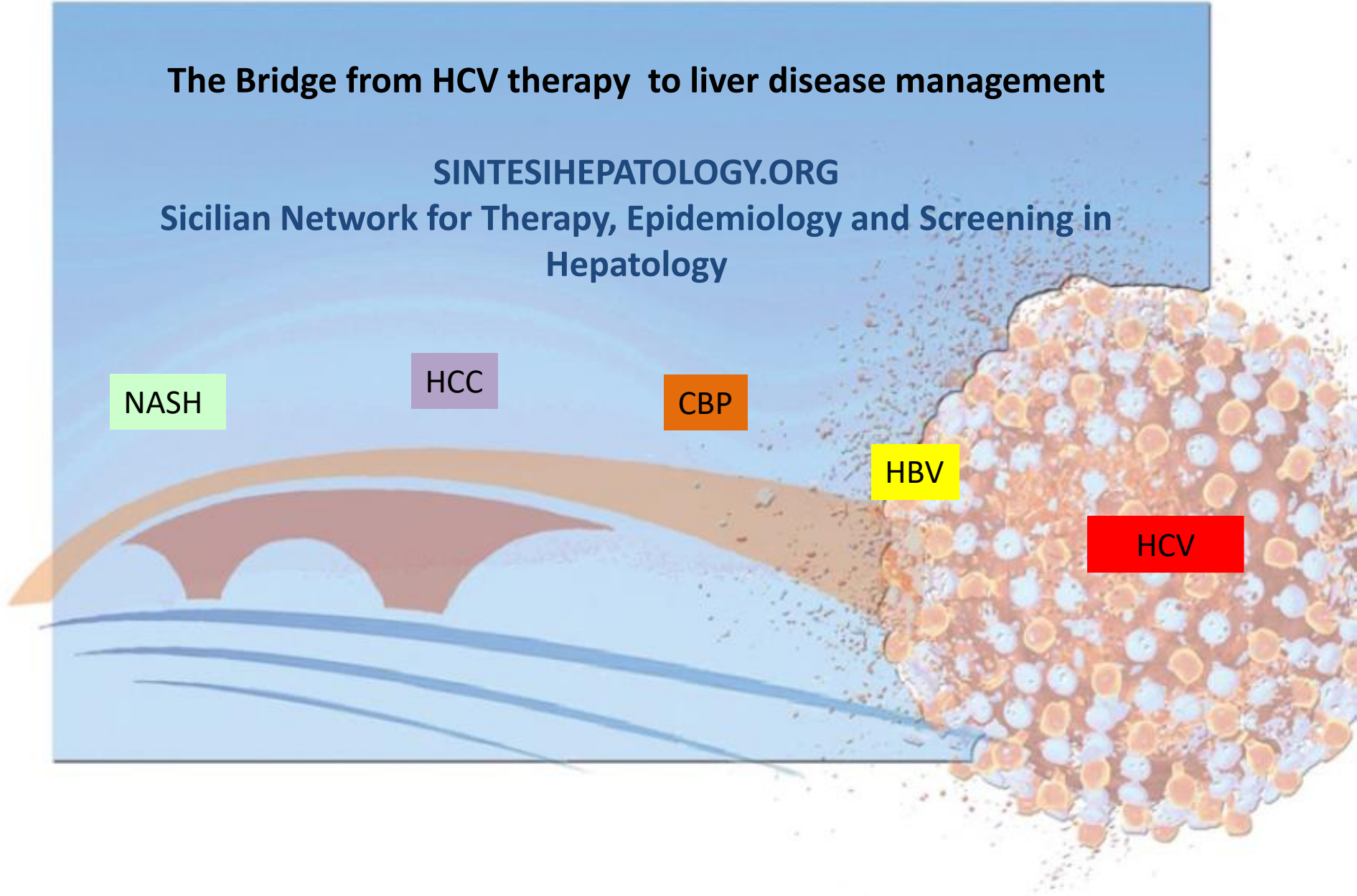
NASH

HCC

CBP

HBV

HCV



PARTECIPANTI TO RECIST-HCV

PALERMO

Almasio, C.
di Medicina
U.O.C. di N
Cervello, P.
Latteri, M.
ISMETT, Pa

MESSINA

Maimone,
Tripodi, L.

CATANIA

Proiti, E. F.
Catania: U
Cannizzaro

RAGUSA

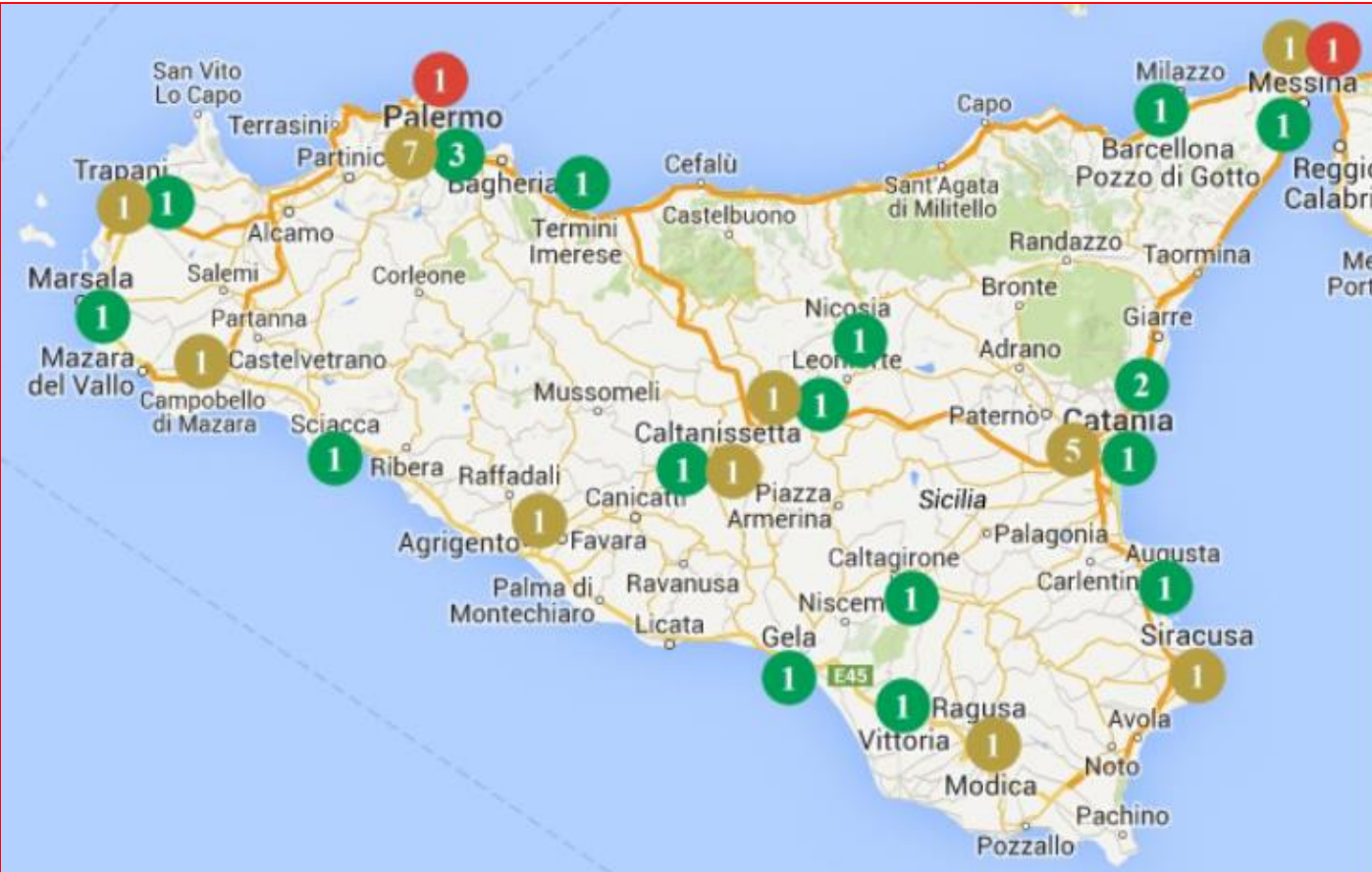
Interna Os

SIRACUSA

TRAPANI

Interna Os

AGRIGENTO



arco, P.
a), U.O.C.
ermo:
a Sofia-
ia, F.
assallo)

camo, S.
ive (N.

rdiri, Ma
i-Nesima,
gno) A.O.

Medicina

cina

CALTANISSETTA ASP di Caltanissetta, U.O.C. Malattie Infettive Ospedale di Caltanissetta(A. Salvo, A. Averna, F. Lomonaco, U. Quattrocchi).

ENNA ASP di Enna; U.O.C. Malattie Infettive Ospedale di Enna (L. Guarneri F. Maffeo,E. Falzone, F. Pulvirenti)