Settembre 2011 **Anno 12**
Trimestrale di aggiornamento medico
Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n.71 del 10 febbraio 2006
Poste Italiane s.p.a. - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 (conv. In L. 27/02/2004 n.46) art. 1, comma 1, DCB Milano

Editore: effetti© srl
ISBN: 978 88 87052 45 9
Direttore Scientifico: M. Moroni
Direttore Responsabile: F. Tacconi
Coordinamento editoriale: C. Balotta, L. Meroni
Stampa: Magicgraph srl
Via Galvani, 2 - 21052 Busto Arsizio (VA)

ReAd files

Numero 3

Resistenza e Adesione alle terapie nella cura dell'AIDS

editoriale

Strategie dell'AIFA per il controllo della spesa farmaceutica

Carlo Tomino

L'Agenzia Italiana del Farmaco è l'autorità competente per l'attività regolatoria dei farmaci in Italia; nei primi punti dei propri compiti istituzionali si possono individuare quelli di garantire l'accesso al farmaco e il suo impiego sicuro ed appropriato come strumento di difesa della salute, assicurare la unitarietà nazionale del sistema farmaceutico d'intesa con le Regioni e provvedere al governo della spesa farmaceutica in un contesto di compatibilità economico-finanziaria e competitività dell'industria farmaceutica.

Appare subito chiaro, quindi, che tutti gli strumenti messi in campo negli anni passati hanno come obiettivo quello di rispondere in modo appropriato al rispetto dei compiti previsti per l'Agenzia stessa.

Nello specifico, oltre all'Osservatorio per il consumo dei Medicinali (OsMed) che, dal 2001, fornisce una costante panoramica sul consumo dei farmaci nel Paese, dal 2006 si è iniziato a definire una serie di registri per area terapeutica (il primo è stato quello dei farmaci oncologici) destinati a raccogliere informazioni sull'uso nella pratica clinica dei farmaci. Si veda per esempio in tabella 1 la spesa ospedaliera per classi di farmaci riferita al 2009.

Tutti i Paesi si trovano nella situazione di assicurare i nuovi farmaci ai propri cittadini e nel contempo di mantenere la compatibilità economica per l'utilizzo degli stessi.

percorsi ragionati 5

5 Elementi di valutazione economica dei programmi sanitari — C. Lazzaro
8 Andamento della spesa sanitaria in Italia e nel mondo — D. Croce
12 L'impatto economico degli antiretrovirali: il punto di vista della Direzione Strategica — C. Bravi, M. Agnello
14 L'impatto economico degli antiretrovirali: il punto di vista della Farmacia Ospedaliera — E. Costa
17 Appropriatezza prescrittiva in terapia antiretrovirale — A. Di Biagio, G. Mazzarello, C. Viscoli
20 Farmacoeconomia degli antiretrovirali: l'esperienza dell'Ospedale Sacco — G. Rizzardini
23 L'impatto della terapia sulla trasmissione dell'infezione — E. Girardi, G. Ippolito
26 Il valore del volontariato — G. M. Corbelli
28 Il punto di vista dell'infettivologo e la pratica clinica — F. Maggiolo
30 Indagine conoscitiva sugli inibitori della proteasi in monoterapia — C.F. Perno, M. Andreoni
33 Le nuove linee guida europee per la gestione dell'infezione da HCV — M. Viganò

pratica clinica 35

35 Osteoporosi in paziente con coinfezione HIV/HBV — C. Pizzocolo
Il commento — a cura di M. Borderi

Fondazione **ICONA** 38

meeting report 40

hot news 47

Tabella 1 **Spesa farmaceutica ospedaliera: analisi delle categorie di farmaci a maggiore impatto sulla spesa**

ATC	Categoria terapeutica	Spesa 1° sem. 2009	N° confezioni 1° sem. 2009	Incidenza %	Incidenza cumulativa %
L01XC	anticorpi monoclonali	260.041.135	422.502	8,3%	8,3%
L04AB	inibitori del fattore alfa di necrosi tumorale (tnf-α)	209.975.033	282.754	6,7%	15,1%
B03XA	altri preparati antianemici	194.487.797	3.054.796	6,2%	21,3%
L03AB	interferoni	167.211.475	568.058	5,4%	26,6%
L01XE	inibitori della proteina chinasi	151.704.803	64.308	4,9%	31,5%
J05AR	antivirali per il trattamento dell'HIV, combinazioni *	110.638.588	262.880	3,5%	35,0%
B02BD	fattori della coagulazione del sangue	106.092.117	130.690	3,4%	38,4%
J05AE	inibitori delle proteasi	74.736.669	228.117	2,4%	40,8%
N05AH	diazepine, ossazepine e tiazepine	66.967.299	2.117.727	2,1%	43,0%
L04AA	sostanze ad azione immunosoppressiva selettiva	64.938.628	284.261	2,1%	45,1%
B01AC	antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina	54.002.865	2.263.939	1,7%	46,8%
L02AE	analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine	52.477.324	399.632	1,7%	48,5%
J05AF	nucleosidi e nucleotidi inibitori della transcrittasi inversa	52.268.696	257.484	1,7%	50,1%
A16AB	enzimi	49.210.349	52.790	1,6%	51,7%
B01AB	eparinici	45.854.241	5.747.915	1,5%	53,2%
L03AA	fattori di stimolazione delle colonie	43.638.560	438.464	1,4%	54,6%
L01CD	taxani	42.949.070	217.035	1,4%	56,0%
C02KX	altri antipertensivi	41.196.637	18.084	1,3%	57,3%
H01AC	somatropina e agonisti della somatropina	38.735.156	266.613	1,2%	58,5%
N05AX	altri antipsicotici	38.524.053	626.956	1,2%	59,7%
J07CA	vaccini batterici e virali in associazione	38.039.178	822.513	1,2%	61,0%
V08AB	mezzi di contrasto radiol. idrosol., nefrotropici	37.649.993	788.404	1,2%	62,2%
L01BC	analoghi della pirimidina	35.382.982	597.953	1,1%	63,3%
G03GA	gonadotropine	33.344.989	202.348	1,1%	64,4%
J01MA	fluorochinoloni	33.290.612	2.663.009	1,1%	65,4%
L01XX	altri antineoplastici	32.219.961	180.190	1,0%	66,5%
J07BM	vaccini contro il papillomavirus	31.062.750	326.518	1,0%	67,5%
J01CR	associaz. di penicilline, incl. inibitori delle betalattamasi	30.419.660	5.547.205	1,0%	68,4%
H01CB	ormone anticrescita	30.022.286	160.324	1,0%	69,4%
J07AL	vaccini pneumococcici	29.819.409	99.560	1,0%	70,4%
		2.196.902.315	**29.093.029**	**70,4%**	**100,0%**

Tabella 2 **Misure di contenimento della spesa farmaceutica adottate nei principali paesi europei**

	Riduzioni di prezzo	Confronto di prezzo	Principi farmaco-economici	Prezzi di riferimento	*Payback*	Tetti di spesa	*Co-payment*	Limitazioni alle prescrizioni	Sostituzioni con il generico
Austria					X		X	X	
Belgio	X		X	X	X	X	X		
Danimarca	X	X				X	X		X
Finlanda	X		X				X		X
Francia					X	X	X	X	X
Germania	X			X			X	X	X
Grecia	X	X					X	X	
Irlanda	X	X			X		X	X	
Italia	X	X		X		X	X		X
Olanda	X	X	X	X		X	X	X	X
Norvegia		X	X	X					X
Portogallo	X	X	X	X	X	X	X	X	
Spagna	X			X	X	X	X	X	
Svezia							X		X
U.K.	X		X				X	X	

Diverse possono essere le soluzioni da mettere in campo per far fronte a questa esigenza e la tabella 2 prova a riassumere i diversi comportamenti (innovativi e non) dei vari Paesi europei.
I principali attori coinvolti nel sistema sono proprio gli utilizzatori stessi, medici, farmacisti ospedalieri e di ASL, referenti regionali e aziendali, i quali contribuiscono tutti a creare i numeri dei Registri e a mantenere alti il grado di affidabilità del sistema e i suoi vantaggi in termini di appropriatezza d'uso dei medicinali.
Si possono individuare tre aspetti sostanziali che rappresentano la base di partenza per un'argomentazione sui farmaci innovativi: l'esistenza di indicazioni terapeutiche sempre più chiare e definite nell'ambito della patologia di riferimento e della fase di trattamento; la velocizzazione dei processi di valutazione e registrazione dei medicinali, oggi sempre più spesso approvati in modalità centralizzata dall'EMEA; l'impatto economico dei nuovi farmaci sul SSN.
La valutazione di tutti questi aspetti suggerisce in molti casi, a maggior tutela della salute del paziente, la realizzazione di studi post-registrativi di conferma dell'efficacia dei farmaci innovativi, ma, in ogni caso, impone una particolare attenzione nella prescrizione di tali terapie e

nella selezione dei pazienti sulla base di caratteristiche basali predittive o indicatori precoci di attività dei trattamenti. E' su questi ultimi aspetti che i Registri AIFA innestano il loro meccanismo di funzionamento e guida.
Recentemente è stato sviluppato un nuovo portale centralizzato *on-line* per i Registri di monitoraggio istituiti dall'AIFA, all'indirizzo http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it, dal quale si può accedere ai Registri per i Farmaci oncologici, antidiabetici, cardiovascolari, dermatologici, reumatologici, oftalmologici, farmaci orfani più alcuni programmi speciali di monitoraggio dedicati a singoli farmaci.

Dal 2007, in seguito ad una intensa letteratura scientifica sui concetti di *Payment by Results* (Garber & McClellan, NEJM) si sono via via introdotti anche in Italia i concetti di *Cost Sharing, Risk Sharing* e *Payment by Result* appunto. Questi possono essere definiti come tre modalità differenti di assunzione di responsabilità da parte degli attori del sistema.

Più nello specifico i 3 sistemi possono essere così riassunti:

- ***Cost Sharing*, sconto sul prezzo dei primi cicli di terapia, per tutti i pazienti eleggibili;**
- ***Risk Sharing*, sconto sul prezzo dei primi cicli di terapia, per pazienti non rispondenti alla terapia stessa alla prima rivalutazione;**
- ***Payment by Results*, rimborso totale per i cicli di terapia effettuati, per pazienti non rispondenti.**

Questa novità nell'approccio al rimborso al costo dei nuovi farmaci, progressivamente crescente, ha indotto le Aziende ad identificare precocemente i cosidetti "*biomarker*" di risposta, nel tentativo di raggiungere la conoscenza del paziente rispondente e, quindi, avere la maggiore risposta terapeutica possibile, per i loro nuovi prodotti farmacologici.
Non v'è dubbio, ormai, che a guidare l'appropriatezza nell'uso dei farmaci innovativi, nonché a verificarne sul campo l'efficacia nel medio-lungo periodo, sia proprio una *best practice* ormai irrinunciabile per un'Autorità regolatoria, che miri alla miglior tutela della salute del cittadino senza dimenticare la sostenibilità economica delle nuove terapie per la collettività.

** J05AR Antivirali per la terapia dell'infezione da HIV, combinazioni*
J05AR01 Zidovudina e lamivudina
J05AR02 Lamivudina e abacavir
J05AR03 Tenofovir disoproxil e emtricitabina
J05AR04 Zidovudina, lamivudina e abacavir
J05AR05 Zidovudina, lamivudina e nevirapina
J05AR06 Emtricitabina, tenofovir disoproxil e efavirenz
J05AR07 Stavudina, lamivudina e nevirapina

Coordinatore area pre-autorizzazione,
Responsabile Registri *post-marketing*,
AIFA

ReAd files

Elementi di valutazione economica dei programmi sanitari

Carlo Lazzaro
Ricercatore farmacoeconomia c/o Studio di economia sanitaria, Milano

La valutazione economica di programmi sanitari ACE (analisi costo-efficacia) si ottiene confrontando costi e risultati di una terapia

La valutazione economica dei programmi sanitari si propone di contribuire all'allocazione razionale di risorse limitate ad impieghi concorrenti rivolti alla tutela della salute, nelle aree di prevenzione, diagnosi, terapia e riabilitazione.
Interrogando la banca dati PubMed il 4 Giugno 2011 con le parole-chiave *"Cost-effectiveness AND HIV"* relativamente all'ultimo semestre, si ottengono 66 riferimenti bibliografici (5 *review* e 61 articoli originali), che sottolineano l'interesse dei ricercatori verso gli aspetti economico-sanitari della prevenzione e della terapia dell'HIV.
La *Cost-effectiveness Analysis* (analisi costo-efficacia-ACE) è una tecnica di valutazione economica dei programmi sanitari completa (1, 2), poiché confronta i costi ed i risultati di due o più alternative mutuamente esclusive, finalizzate ad un determinato risultato sulla salute del paziente, espresso in unità cliniche (es. numero casi veri positivi su totale test HIV effettuati) o temporali (es. numero anni di vita salvati da una data terapia antiretrovirale) (1, 2).
Talvolta, l'indicatore di risultato temporale dell'ACE ingloba anche la qualità di vita connessa alla sopravvivenza attesa, generata dai programmi sanitari confrontati. A parità di sopravvivenza attesa, sarà preferibile, ad esempio, la terapia che garantisce al paziente HIV positivo minori effetti collaterali nel corso dell'intervallo di tempo considerato.
La qualità di vita sperimentata dal paziente si esprime con l'utilità (1, 2), che può essere misurata attraverso diverse metodiche (2), ed è una variabile casuale continua, compresa tra gli estremi 0 (morte o stato di salute reputato peggiore della morte) ed 1 (perfette condizioni di salute). Contributi più recenti hanno eguagliato il limite inferiore di tale intervallo a $-\infty$ (3).

Indicatori di sopravvivenza e qualità di vita

L'indicatore più noto per indicare la sopravvivenza, corretta per l'utilità, è il *Quality-Adjusted Life Year*, seguito dai *Disability-Adjusted Life Years* (DALYs) (4); la letteratura propone inoltre altre grandezze concepite per esplicitare la qualità di vita sperimentata dai pazienti (2). Secondo un'impostazione metodologicamente puntuale, la considerazione dell'utilità comporta il passaggio dall'ACE all'analisi costo-utilità (ACU) (2). Per contro, la letteratura statunitense ed, in parte, anglosassone, considera l'ACU una semplice variante dell'ACE (1, 3).
Il rapporto costo-efficacia incrementale, pari alla differenza tra i costi (costi incrementali) diviso la differenza tra i risultati (efficacia incrementale) delle alternative paragonate, indica, generalmente, il costo per ottenere un'unità di efficacia aggiuntiva con l'alternativa più efficace ma anche più costosa.
Un'ACE ha confrontato, rispetto all'alternativa non fare nulla, i costi ed i risultati di diversi interventi rivolti alla riduzione della diffusione dell'HIV ed al trattamento dei pazienti con

Il rapporto costo-efficacia incrementale è dato dal rapporto tra i costi incrementali e la differenza tra i risultati (efficacia incrementale), indicando il costo per ottenere un'unità di efficacia aggiuntiva

Tabella 1 Un esempio di ACE relativa a diversi programmi sanitari per la riduzione della diffusione dell'HIV ed il trattamento dei pazienti con HIV/AIDS (Dollari Internazionali - Int $ a valori 2000)*

Intervento	Rapporto costo-efficacia incrementale (Int $/DALY evitato)	
	Afr-E	Sear-D
Campagne stampa e radio-televisive Formazione e trattamento delle infezioni a trasmissione sessuale rivolti a prostitute Trattamento delle infezioni a trasmissione sessuale nella popolazione generale Richiesta spontanea di consulenza e test	< Int $ 350	
Prevenzione trasmissione infezione madre-nascituro	< Int $ 50	< Int $ 850
Formazione presso le scuole Terapie antiretrovirali	da Int $ 500 a Int $ 5000	

*Int $: ipotetica valuta con lo stesso potere di acquisto del US $ negli Stati Uniti nell'anno di realizzazione dell'analisi (6)

HIV/AIDS nell'Africa Sub-Sahariana (Afr-E) e nell'Asia Sud Orientale (Sear-D) (5) (tabella 1). Nell'esempio in questione, il rapporto costo-efficacia incrementale informa il decisore, clinico o economico, che ciascun DALY addizionale ottenuto avviando il paziente HIV positivo ad una terapia antiretrovirale comporta un costo compreso tra Int $ 500 e Int $ 5000.

Si tratta di importi economicamente sostenibili, poiché, secondo l'OMS, programmi sanitari con un rapporto costo-efficacia incrementale < Int $ 5086 (per Afr-E) e < Int $ 5971 (per Sear-D) sono da considerarsi costo-efficaci (7).

Anche se le terapie antiretrovirali condividono con le attività di formazione scolastica sui rischi del contagio da HIV il rapporto costo-efficacia incrementale più elevato, paiono tuttavia opportune due osservazioni, utili ad una più precisa contestualizzazione del valore anche economico di tali programmi sanitari (5).

In primo luogo, la disponibilità delle terapie antiretrovirali potrebbe incentivare i soggetti a rischio a richiedere spontaneamente un parere infettivologico ed a sottoporsi ai test per la diagnosi di HIV.

In secondo luogo, la puntuale assunzione della terapia antiretrovirale avrebbe anche positivi riflessi occupazionali, diminuendo le assenze per malattia e contenendo, pertanto, le riduzioni di attività produttiva.
Al contrario, una scarsa aderenza alla terapia antiretrovirale genera una riduzione dell'efficacia (denominatore dell'ACE) ed un aumento dei costi (numeratore dell'ACE).
In assenza di evidenze empiriche, è stato ipotizzato che il costo del fallimento terapeutico rappresenti un'adeguata approssimazione del costo relativo alla non aderenza al trattamento (8, 9).
Negli USA, la differenza nei costi relativi alle sole risorse del settore sanitario, per i pazienti che assumevano la terapia antiretrovirale prescritta con continuità, rispetto a quanti la interrompevano, è stata determinata, per il biennio 1996-1998, in US $ 228 medi mensili per paziente; farmaci ed ospedalizzazioni rappresentavano le voci più significative di tale differenza.
Inoltre, aumento del numero degli insuccessi terapeutici ed aumento della differenza nei costi tra le due categorie di pazienti risultavano positivamente correlate.

Una scarsa aderenza alla HAART provoca riduzione di efficacia e aumento dei costi, rispettivamente denominatore e numeratore del rapporto ACE, con conseguente aumento del suo valore numerico

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Gold MR, Siegel JE, Russel LB, et al.** (Editors). Cost-effectiveness in health and medicine. *New York: Oxford University Press, 1996.*
2. **Drummond MF, Schulper MJ, Torrance GW, et al.** Methods for the economic evaluation of health care programmes (3rd ed). *Oxford: Oxford University Press, 2005.*
3. **Briggs A, Schulper M, Claxton K.** Decision modelling for health economic evaluation. *Oxford: Oxford University Press, 2006.*
4. **Murray CJL, Lopez AD.** The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. *Cambridge, MA: Harvard University Press, 1996.*
5. **Hogan DR, Baltussen R, Hayashi C, et al.** Achieving the millennium development goals for health. Cost effectiveness analysis of strategies to combat HIV/AIDS in developing countries. *BMJ, doi: 10.1136/bmj.38643.368692.68 (published 10 November 2005).*
6. **Evans DB, Tan-Torres Edejer T, Taghreed A, et al.** Achieving the millennium development goals for health. Methods to assess the costs and health effects of interventions for improving health in developing countries. *BMJ 2005; 331:1137-40.*
7. **World Health Organization. CHOosing Interventions that are Cost Effective (WHOCHOICE).** http://www.who.int/choice/en/. *World Health Organization, 2005. [Ultimo accesso 5 Giugno 2011].*
8. **Stansell J, Barrett J, de Guzman C, et al.** Incremental costs of HIV suppression in HIV therapeutic failure. Proceedings of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. *San Francisco, USA, 2000: Abstract 761.*
9. **Lamiraud K, Moatti JP.** Economic implications of nonadherence to highly active antiretroviral treatment in HIV patients. *Expert Opin Pharmacother 2006; 7:135-43.*

Davide Croce
Direttore della Divisione Centro di Ricerca in Economia e Management in Sanità e nel Sociale CREMS, Università Carlo Cattaneo - LIUC

Andamento della spesa sanitaria in Italia e nel mondo

Dal 2000 al 2009, la spesa sanitaria media pro-capite è aumentata del 50% in Italia

A partire dagli anni dagli anni '60 si osserva una continua crescita della spesa sanitaria totale (tabella 1), sia in termini assoluti (procapite) sia in termini relativi (sul PIL, prodotto interno lordo). Le tre Nazioni che presentano la spesa più alta sono USA, Norvegia e Svizzera (1).
Il fenomeno, acuitosi in questi ultimi anni, è riconducibile essenzialmente a tre cause (2):

- la disponibilità di nuove tecnologie sanitarie, intese come conoscenza applicata: farmaci, presidi, vaccini, PDT, ma anche programmi di assistenza e organizzazione sanitaria;
- l'incremento delle aspettative dei singoli e delle comunità: la disponibilità economica provoca la non accettazione dell'invecchiamento biologico e della condizione di malato, fino allo stato attuale di salutismo come bene di consumo (vedi utilizzo di SPA, *beauty farm*, prodotti per la cura del corpo, ecc.);

Tabella 1 Andamento della spesa sanitaria dal 2000 al 2009, suddivisa per Stato
PPP: Produce Per Person; valore statunitense corrispondente al PIL (Prodotto Interno Lordo)

	Spesa sanitaria totale come % del PIL		Spesa sanitaria pubblica come % della spesa totale		Spesa sanitaria *out-of-pocket* come % della spesa totale		Spesa sanitaria assicurata come % della spesa totale		Spesa procapite media come PPP ($)	
	2000	2009	2000	2009	2000	2009	2000	2007	2000	2009
Australia	8,0	8,5	66,8	70,1	19,8	19,0	13,4	10,9	2.286	3.382
Canada	8,8	10,9	70,4	68,7	15,9	15,5	13,7	15,8	2.519	4.196
Cina	4,6	4,6	38,3	50,1	59,0	41,2	2,7	8,7	107	309
Francia	10,1	11,7	79,4	76,6	7,1	7,2	13,5	16,2	2.535	3.934
Germania	10,3	11,3	79,8	75,7	11,1	11,4	9,1	12,9	2.667	4.129
Italia	8,1	9,5	72,5	77,3	24,5	19,4	3,0	3,3	2.061	3.027
Giappone	7,7	8,3	81,3	80,0	16,8	14,9	1,9	5,1	1.969	2.713
Russia	5,4	5,4	59,9	64,4	30,0	28,8	10,1	6,8	369	1.038
Sud Africa	8,5	8,5	40,5	40,1	14,9	17,7	44,6	42,2	552	862
Svizzera	10,2	11,3	55,4	59,6	33,0	30,3	11,6	10,1	3.519	5.072
UK	7,0	9,3	78,7	83,6	13,4	10,4	7,9	6,0	1.833	3.399
USA	13,4	16,2	43,2	48,6	14,5	12,4	42,3	39,0	4.703	7.410

WHO

- la globalizzazione abbinata alle tecnologie di intrattenimento e di comunicazione: conoscenza, ma anche disponibilità di informazioni scientifiche valide e non, sul *web* e su altri mezzi di comunicazione di massa.

Le cause principali di questa tendenza di fondo sono l'incremento dell'età media della popolazione (sopravviviamo a patologie una volta letali - come ad esempio le cardiovascolari - e diventiamo malati cronici, con conseguenze ovvie sul costo complessivo del servizio sanitario negli anni) e, nei Paesi più industrializzati, una crisi tra disponibilità di finanziamenti sanitari, tendenzialmente isorisorse, a causa della bassa crescita dell'economia, e una continua richiesta di incremento delle prestazioni, e quindi dei costi.
Anche la patologia della sindrome da immunodeficienza acquisita ha seguito il percorso sopra tracciato. Da un lato, in pochi anni, il trattamento dell'infezione da HIV ha registrato cambiamenti radicali poiché, attraverso la scoperta dell'agente eziologico responsabile della malattia, sono stati individuati i meccanismi patogenetici che determinano il progressivo esaurirsi del sistema immunitario della persona ammalata e un forte impulso è stato fornito alle aziende farmaceutiche per la ricerca di molecole capaci di bloccare l'infezione. Dall'altro, è quindi evidente che la trasformazione della malattia da HIV, da condizione fatale a malattia cronica, abbia fatto lievitare enormemente la spesa farmaceutica per questa patologia, anche perché i farmaci antiretrovirali sono tra i più costosi per il trattamento di patologie croniche, ponendosi al secondo posto dopo i farmaci citostatici/antitumorali.
Oltre a ciò il cambio di tipologia di paziente ha causato logiche conseguenze sulle aspettative di qualità della vita.

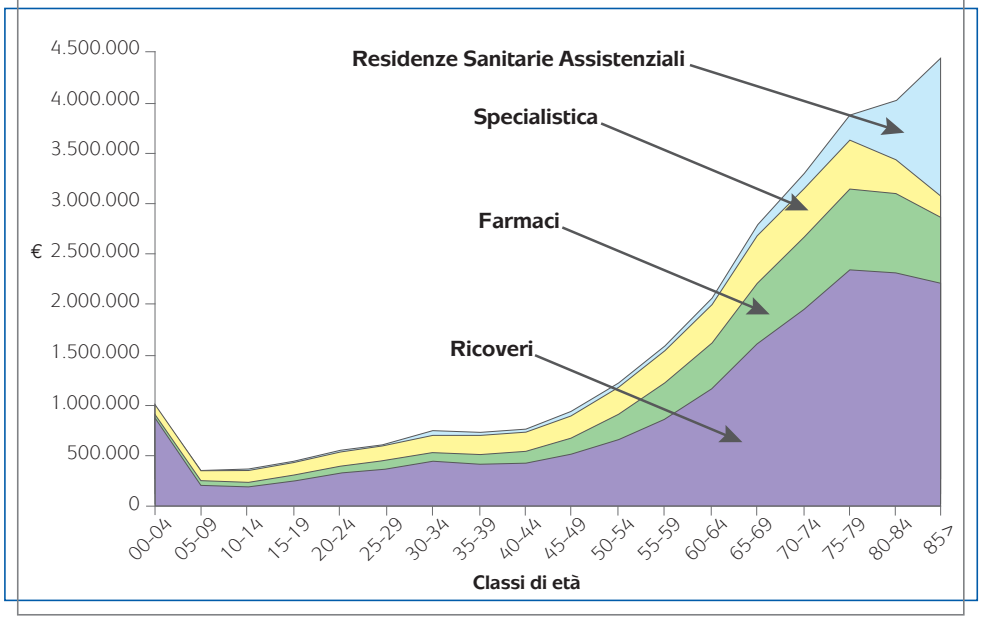
La spesa farmaceutica per HIV è notevolmente aumentata negli anni, non solo per la disponibilità di nuovi farmaci a più alto costo, ma anche per il cronicizzarsi della malattia

Spesa sanitaria pubblica e privata

Tornando in ambito più generale, la spesa sanitaria totale di ogni Paese può essere suddivisa in spesa pubblica, che nel nostro Paese è rappresentata dalla spesa dei Servizi Sanitari Regionali, abbinata alle spese centrali e alla Sanità militare, e spesa privata, suddivisa a sua volta in *out-of-pocket*, o spesa sanitaria delle famiglie, e spesa sanitaria assicurata, sia collettiva che individuale.
Il *mix* tra queste tre componenti è determinato dal modello di assistenza sanitaria adottato (3): nei Paesi con servizi sanitari assicurativi - USA *in primis* - la spesa sanitaria assicurativa è preponderante, mentre nei Paesi con modello di assistenza sanitaria universalistico (Beveridge, come in UK o Italia) o con modello mutualistico (Bismark, come la Germania) lo è la spesa pubblica.
Giudizi sull'equità del servizio offerto alle comunità vengono segnalati dalla spesa *out-of-pocket*: più è alta, maggiore è il rischio di lasciare alle fasce meno abbienti l'onere di elevati contributi di spesa sanitaria, con conseguenze drastiche nel caso di patologie costose.

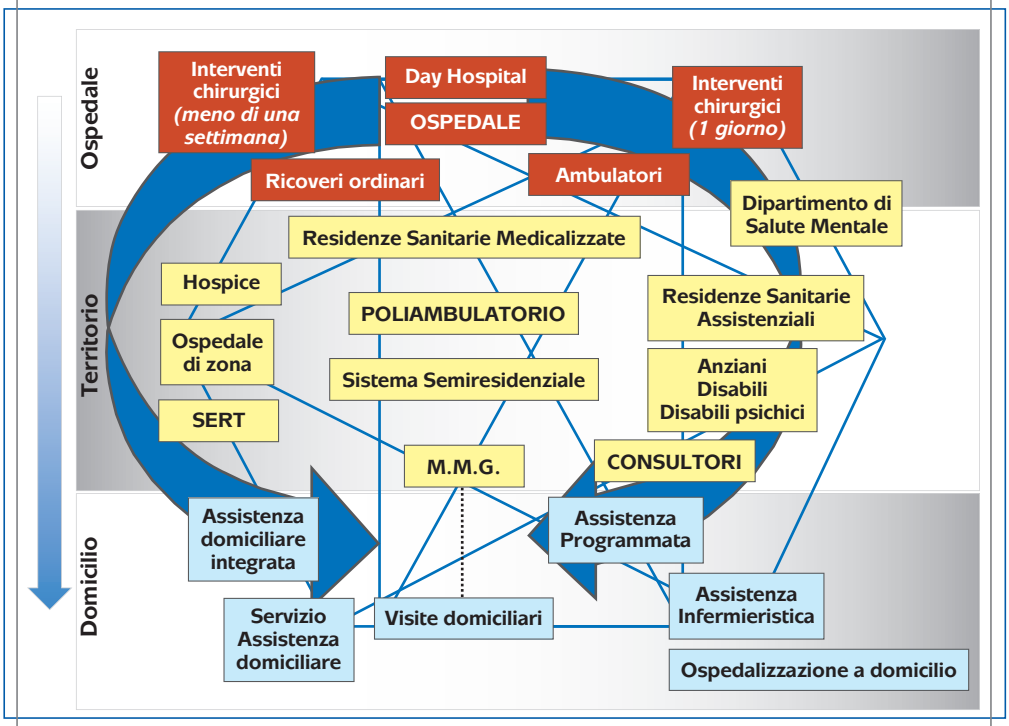
In Italia, è prevalente la popolazione sopra i 50 anni, e ciò comporta un maggior "consumo" di servizi sanitari

Figura 1 Spesa per classi di età secondo le componenti principali
(fonte: ASL della Provincia di Milano N. 1, anno 2000)



E non solo per le patologie croniche: nella regione canadese dell'Alberta ad esempio il servizio sanitario riconosce il diritto all'evacuazione gratuita solo ad alcune categorie di cittadini (anziani e bambini, lavoratori in servizio, indiani nativi), mentre tutti gli altri devono rimborsare il costo al 118, e questo servizio può risultare molto dispendioso in un territorio vasto con uso frequente di trasporto aereo.
L'Italia ha probabilmente il miglior rapporto al mondo tra risorse impiegate (finanziamento) e *outcome* clinici (attesa di vita, copertura vaccinale, ecc.), ma deve affrontare un problema differente dalle altre nazioni: la distribuzione della popolazione per età vede una netta prevalenza delle classi nate nel secondo dopoguerra (causa del cosiddetto *baby boom* degli anni '50 e '60). D'altra parte la distribuzione dei consumi (costo del servizio per età) rispetta la curva mappata dalla World Bank (4), come è riportato nella figura 1; di conseguenza nel futuro prossimo la maggioranza della nostra popolazione si avvia ad essere grande consumatrice di servizi sanitari.
Cosa accadrà nel nostro SSN è intuibile: lo *stress* da sovrapproduzione e da mancato servizio è alle porte se le condizioni complessive non si modificheranno, ad esempio, con un nuovo modello sanitario che tenga conto delle necessità di servizio della nostra crescente popolazione anziana, cronica e con comorbidità.

Figura 2 Spostamento del baricentro di cura



CREMS

E' necessario costruire un nuovo modello sanitario, che tenga conto dell'invecchiamento della popolazione

La richiesta di servizi di medio livello disponibili sul territorio dovrà quindi essere modificata, come mostra la figura 2, che evidenzia la necessità di spostamento del baricentro di cura.
Il futuro ci richiede quindi scelte coraggiose e radicali per mantenere efficace uno tra i migliori servizi sanitari del mondo (N. 2 per l'OMS nel 2000).

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
1. **WHO, National Health Accounts 2009.** *(Disponibile on line http://www.who.int/nha/country/en/).*
2. **OECD, HEALTH AT A GLANCE 2009.** *OECD INDICATORS, 2009.*
3. **WHO, Achieving universal health coverage:** developing the health financing system, Technical briefs for policy makers. *WHO, Department of Health Systems Financing, Geneve, 2006.*
4. **Mossialos E, Dixon A, Figueras J, et al.** Funding health care: options for Europe, Open University Press, European Observatory on Health Care Systems series, *Buckingham, WHO, 2002.*

Callisto Bravi[1], Mauro Agnello[2]
[1] Direttore Generale Azienda Ospedaliera, Polo Universitario Sacco
[2] Direttore Sanitario Azienda Ospedaliera, Polo Universitario Sacco, Milano

L'impatto economico degli antiretrovirali: il punto di vista della Direzione Strategica

Il trattamento dell'HIV, che dispone di circa 30 molecole, ha ottenuto successi senza uguali, ma ha anche incrementato in maniera importante la spesa farmaceutica

Oggi il tema "salute" è necessariamente associato al problema delle risorse economiche "finite" o "scarse". I Sistemi Sanitari Regionali, seppur riluttanti, devono sempre più confrontarsi con dinamiche economico-gestionali, quali l'analisi dell'assorbimento di risorse connesso all'erogazione di una determinata prestazione o servizio, oppure l'approfondimento in merito alle relazioni esistenti tra utilizzazione delle risorse dedicate ai servizi sanitari e gli esiti delle cure stesse oppure, ancora, la valutazione del percorso diagnostico-terapeutico, in termini di finanziamento del servizio concesso.
La malattia da HIV/AIDS è stata caratterizzata per molti anni dall'assenza di terapie efficaci, con un percorso contraddistinto dal progressivo decadimento delle condizioni generali dei pazienti fino alla morte.
L'avvento della *Highly Active Anti-Retroviral Therapy* (HAART), intorno alla metà degli anni '90, ha costituito una storia di successo che, in medicina, ha avuto pochi riscontri simili.
Dopo la sua introduzione nella pratica clinica, si è osservata una notevole riduzione della mortalità per AIDS e un progressivo aumento della sopravvivenza, almeno nei Paesi in cui questa terapia era stata resa disponibile.
La rivoluzione avvenuta nel campo della ricerca in questi anni è stata davvero sorprendente: la farmacologia dei farmaci antivirali nel 1990 includeva solo 8 farmaci, di cui uno solo attivo su HIV.
Oggi abbiamo a disposizione una trentina di singole molecole che vengono utilizzate in combinazione, secondo schemi diversi per il trattamento della malattia da HIV/AIDS. Grazie a questi "schemi", oggi l'AIDS/HIV è diventata una malattia "cronica" rispetto a quella che, solo fino a metà degli anni "90, era una malattia lenta, ma inevitabilmente fatale.

Spesa farmaceutica per il trattamento dell'HIV

Questo mutamento radicale dello scenario terapeutico, tuttavia, ha aperto e apre interrogativi circa la sostenibilità economica di un sistema che recepisca *in toto* l'introduzione di queste nuove molecole.
I farmaci antiretrovirali, in Italia, sono sempre stati rimborsati dal SSN, attraverso i Sistemi Sanitari Regionali, senza fissare limiti di utilizzo anche per le nuove molecole. È però evidente come la trasformazione della malattia da HIV, da condizione fatale a malattia cronica, abbia fatto lievitare in modo importante la spesa farmaceutica per questa patologia. Nella regione Lombardia, dove vengono curati circa il 30% dei pazienti sieropositivi presenti sul territorio nazionale, questa spesa è aumentata in modo progressivo dai circa 92 milioni di euro del 2004 agli oltre 175 milioni di euro del 2009.
L'Ospedale Sacco, con i suoi 5046 pazienti in trattamento alla fine del 2010 in carico

al dipartimento di Malattie Infettive, risulta essere il primo ospedale in Lombardia per la spesa relativa agli antiretrovirali (quasi 40 milioni di euro alla fine del 2010, con una spesa media per paziente di circa 8000 euro/anno).
Nonostante questo importante impatto economico sul bilancio dell'ospedale, la scelta di questa e delle precedenti Direzioni Strategiche è stata quella di non porre limiti/vincoli alla libertà prescrittiva del professionista che ha in cura il paziente con malattia da HIV/AIDS.

Il controllo dei costi

Nel corso degli anni, in stretta collaborazione con la Direzione della farmacia, è stata posta una costante attenzione alle modalità di erogazione/distribuzione dei farmaci e chiesto ai medici specialisti di confrontarsi/aggiornarsi costantemente con quanto la letteratura del campo proponeva/suggeriva. E' stata anche sollecitata e favorita la sperimentazione clinica relativa ai nuovi farmaci antiretrovirali.
Una volta commercializzate, le nuove molecole sono state acquistate, e messe a disposizione del clinico e del paziente in tempi estremamente rapidi. Tale processo di innovazione terapeutica è stato favorito dalla mancanza di un prontuario regionale. In tal senso la coraggiosa sfida Regionale di affidarsi alla responsabilità del prescrittore ha determinato risultati molto positivi, sia dal punto dell'efficienza (contenimento della spesa dei farmaci in fascia H secondo i parametri nazionali), che dell'*outcome* (pronta disponibilità delle cure innovative evitandone inoltre il razionamento se non nella sola ottica di appropriatezza clinica).
Infine, va sottolineata la scelta strategica che da oltre 10 anni ha perseguito un pervasivo programma di formazione manageriale che ha coinvolto tutti i Dirigenti di struttura complessa delle Aziende ospedaliere lombarde. Tale programma formativo ha generato una sensibilità maggiore dei dirigenti nei confronti dell'uso delle risorse.
Tale percorso ha favorito una collaborazione con il CREMS (Centro di Ricerca in Economia e *Management* in Sanità e nel Sociale) dell'Università Carlo Cattaneo (LIUC) di Castellanza per gli studi di farmacoeconomia degli antiretrovirali, che ha già prodotto un interessante lavoro di *"budget impact",* che ci ha permesso di verificare come il costo diretto della malattia (i.e erogazione di farmaci e di prestazioni ambulatoriali e di ricovero) sia in linea, se non inferiore, rispetto a quello di altri Paesi sviluppati (i.e Canada, USA), con *outcome* sovrapponibili.
Attualmente stiamo verificando la possibilità di erogare direttamente a domicilio la terapia antiretrovirale ai nostri pazienti. In questo senso la ricerca di collaborazioni e sinergie con le Aziende produttrici di farmaci antiretrovirali sarà fondamentale.

Il controllo dei costi passa anche attraverso la costante attenzione alle modalità di erogazione e distribuzione dei farmaci, l'aggiornamento continuo degli specialisti e la sperimentazione clinica relativa alle nuove molecole

Enrico Costa
Servizio di Farmacia Ospedale Policlinico GB Rossi, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

L'impatto economico degli antiretrovirali: il punto di vista della Farmacia Ospedaliera

E' necessario un sistema di *clinical governance* che consideri accessibilità, sostenibilità e appropriatezza dei farmaci ARV

I farmaci antiretrovirali rappresentano, dopo i farmaci oncologici, la categoria terapeutica che più incide sulla spesa farmaceutica ospedaliera e sul suo incremento negli ultimi anni (1, 2) (tabella 1).
Questo dato non può essere letto solo come elemento critico per la tenuta del sistema esistente, che prevede siano le singole regioni a ripianare l'eventuale superamento del tetto di spesa assegnato alla farmaceutica ospedaliera (2,4% sul Fondo Sanitario Nazionale) (3), ma deve servire come punto di partenza per definire un sistema di *clinical governance* che consideri in modo integrato aspetti di accessibilità, sostenibilità ed appropriatezza dei percorsi diagnostico-terapeutici.
L'evoluzione del quadro epidemiologico globale/locale (4, 5) dei futuri scenari del mercato farmaceutico a livello mondiale e dell'approccio clinico-farmacologico (6) re-

Tabella 1 Spesa farmaceutica ospedaliera gennaio-maggio 2010 suddivisa per gruppo terapeutico
(fonte: Osservatorio SIFO-IMS sui consumi ospedalieri)

Gruppo terapeutico principale	Spesa 2009	Spesa 2010	Variazione % Spesa 2010 vs 2009	% su spesa totale 2010
L01 Citostatici	419.623.188	461.675.501	10,0%	25,6%
J05 Antivirali per uso sistemico	200.004.708	217.530.316	8,8%	12,1%
L04 Immunosoppressori	157.894.085	181.466.261	14,9%	10,1%
J01 Antibatterici per uso sistemico	138.443.875	136.660.319	-1,3%	7,6%
B05 Succedanei del sangue e soluzioni perfusionali	89.843.161	91.723.915	2,1%	5,1%
J06 Sieri immuni ed immunoglobuline	69.744.035	71.544.771	2,6%	4,0%
J07 Vaccini	67.968.079	63.497.584	-6,6%	3,5%
B01 Antitrombotici	62.350.139	60.016.990	-3,7%	3,3%
B03 Farmaci antianemici	44.428.254	42.454.918	-4,4%	2,4%
V08 Mezzi di contrasto	41.445.329	41.856.728	1,0%	2,3%
Totale 75%	1.291.744.853	1.368.427.303	5,9%	76,0%
Totale	1.716.131.946	1.800.091.573	4,9%	100,0%

Osservatorio SIFO-IMS sui consumi ospedalieri

lativi al trattamento dell'HIV/AIDS, suggerisce la necessità di creare un sistema che vada oltre la formulazione di raccomandazioni cliniche e/o iniziative locali, e che consenta il monitoraggio dei pazienti, degli *outcome* e dei costi attraverso strumenti di semplice applicazione informatizzata.
I nuovi farmaci introdotti in commercio sono spesso caratterizzati da costi elevati e dalle scarse informazioni relative al loro profilo rischio-beneficio, essendo testati nelle condizioni artificiose della sperimentazione clinica.

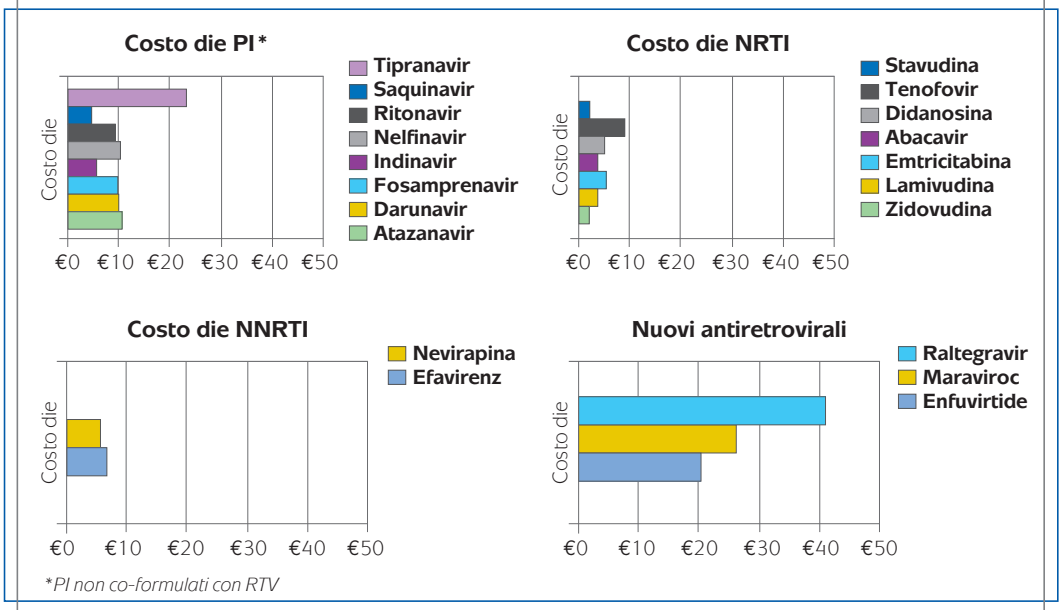
Registro dei farmaci oncologici come percorso di appropriatezza prescrittiva

In Italia, l'oncologia è stata il primo "laboratorio" in cui agenzia regolatoria (AIFA) assieme a clinici e farmacisti (attraverso le rispettive società scientifiche: AIOM e SIFO) hanno condiviso un percorso di appropriatezza prescrittiva e sostenibilità economica dei nuovi farmaci ad alto costo, basato sull'arruolamento del paziente al trattamento solo se rispondente a determinati criteri di eleggibilità e su meccanismi di compartecipazione alla spesa da parte dell'industria farmaceutica in caso di fallimento terapeutico *(risk/cost sharing, payment by result)* (7).
Nonostante AIFA abbia trasferito questo modello ad altre aree terapeutiche, nessun nuovo farmaco antiretrovirale compare nei registri di monitoraggio; questo dato dovrebbe far riflettere circa l'opportunità di dotarsi di uno strumento in grado di garantire l'accesso al farmaco sulla base dei bisogni, razionalizzare la spesa attraverso l'identificazione dei pazienti *responder*, omogeneizzare il comportamento prescrittivo a livello delle singole regioni/centri prescrittori.
Le raccomandazioni suggeriscono di iniziare il trattamento con l'associazione di un *backbone* di due nucleosidici/nucleotidici ed un terzo farmaco della classe degli inibitori delle proteasi (PI) o degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), oppure degli inibitori dell'integrasi (INI); la scelta del terzo farmaco può determinare quindi il costo dell'intera terapia (figura 1).
La diversità dell'approccio terapeutico non può permettere un trasferimento *tout-court* del "modello oncologia" in ambito infettivologico, ma risulta evidente che scelte cliniche guidate da percorsi diagnostico-terapeutici predefiniti debbano essere monitorate longitudinalmente, per valutare l'efficacia del farmaco nella reale pratica clinica (e non solo attraverso studi clinici di non inferiorità), e l'insorgenza di resistenze, eventi avversi o comorbilità.
Sviluppare quindi un modello condiviso di monitoraggio dell'appropriatezza e degli *out*come tra clinici (scelta terapeutica ed il *follow up* del paziente) e farmacisti ospedalieri (monitoraggio dell'appropriatezza e dei costi), può essere oggi non solo uno

Scelte cliniche guidate da percorsi diagnostico-terapeutici predefiniti vanno monitorate longitudinalmente, per valutare l'efficacia del farmaco nella reale pratica clinica e l'insorgenza di resistenze, eventi avversi o comorbilità

La collaborazione tra clinici e farmacisti è necessaria per monitorare sia l'efficacia terapeutica che l'appropriatezza e i costi

Figura 1 Costo terapia/die dei singoli farmaci ARV



Elaborazione UVEF, 2009

strumento con cui valutare in ultima analisi il valore terapeutico e quindi economico di un farmaco, ma anche il punto di partenza per sviluppare un modello di *Drug Therapeutic Monitoring* (TDM) (8), ove, nonostante le difficoltà e criticità note, anche il dosaggio sul singolo paziente potrebbe rientrare nelle misure di appropriatezza prescrittiva e di contenimento dei costi.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Costa E, et al.** La prescrizione farmaceutica ospedaliera in Italia. *Bollettino SIFO, 1, 2009.*
2. **http://www.sifoweb.it/attivita_scientifica/pdf/focus_dati_IMS_052010.pdf** *(accesso 30 giugno 2011).*
3. Legge 222/2007 in G.U. n. 279 del 30 novembre 2007.
4. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010.
5. **European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe.** *HIV/AIDS surveillance in Europe 2009.*
6. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1.
7. **http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it** *(accesso 30 giugno 2011).*
8. **Kredo T, et al.** Therapeutic drug monitoring of antiretrovirals for people with HIV. *Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;(3): CD007268.*

ReAd files

Appropriatezza prescrittiva in terapia antiretrovirale

Antonio Di Biagio,
Giovanni Mazzarello,
Claudio Viscoli
Clinica Malattie Infettive, Ospedale San Martino, Università degli Studi di Genova

L'appropriatezza prescrittiva è il corretto uso dei farmaci, attraverso le nozioni scientifiche più aggiornate e le risorse disponibili

I moderni farmaci antiretrovirali, frutto della ricerca farmacologica e della tecnologia farmaceutica, hanno assunto un ruolo importantissimo nel garantire sia una maggiore durata, sia una migliore qualità della vita dei pazienti con infezione da HIV (1).
Inoltre, gli antiretrovirali più recenti realizzano ancora meglio l'idea di farmaco efficace e molto potente (2). Tuttavia, i successi ottenuti con gli antiretrovirali hanno costi che pesano in misura crescente sulla collettività. In particolare, il prezzo dei farmaci è sempre più alto, a causa dell'aumento dei costi per la ricerca e per lo sviluppo di nuove molecole. E, per di più, gli antiretrovirali, a differenza di altri farmaci ad alto costo (es. antibiotici ed antifungini) dovranno essere somministrati, almeno sulla base delle conoscenze attuali, per tutta la durata della vita dei nostri pazienti (3).
E' opinione condivisa da molti autori che, in maniera del tutto simile a ciò che è avvenuto nel corso degli anni per gli altri chemioterapici antinfettivi, lo specialista infettivologo, che ha in uso esclusivo gli antiretrovirali, debba essere sia l'artefice della terapia sia il suo controllore (4). Tra le strategie per il controllo e la razionalizzazione del consumo di antiretrovirali, il controllo dell'appropriatezza prescrittiva può rappresentare un utile strumento di lavoro.

Definizione

Parlare di appropriatezza prescrittiva significa parlare del corretto uso del farmaco per la soluzione del problema presentato dal paziente.
Il codice deontologico dei medici riporta come le prescrizioni terapeutiche debbano essere ispirate ad aggiornate e sperimentate acquisizioni scientifiche, usando appropriatamente le risorse disponibili, sempre perseguendo il benefico del paziente secondo criteri di equità (5).
L'esame dei comportamenti prescrittivi ha lo scopo di verificare se il medico utilizza ogni tipo di molecola in modo appropriato in termini di indicazione, controindicazione, posologia, durata del trattamento, ecc, e in considerazione dei costi correlati alla terapia. Le terapie inappropriate sono spesso anche le più costose e le più rischiose, per i danni che possono provocare al paziente e alla collettività; nell'ambito della terapia antiretrovirale, le irregolarità possono determinare un mancato abbattimento della carica virale e l'insorgenza di resistenze.

Studio pilota sull'appropriatezza prescrittiva della terapia antiretrovirale

Da circa un anno presso l'Ospedale San Martino di Genova, la Clinica di Malattie Infettive e l'Unità Operativa di Farmacia hanno avviato un progetto pilota per monitorare l'appropriatezza prescrittiva degli antiretrovirali.
L'obiettivo primario dello studio, ancora in corso, è quello di sorvegliare l'impiego dei farmaci ad alto costo o comunque di recente immissione nel prontuario (tabella 1).

La sorveglianza sull'utilizzo dei farmaci può avvenire attraverso schede di raccolta dati, che permettono al farmacista di capire i *trend* prescrittivi e al medico di monitorare le terapie più costose

Tabella 1 Farmaci ad alto costo o di recente introduzione nella pratica clinica secondo la definizione del gruppo di lavoro dell'Ospedale San Martino, Genova

Classe farmacologica	Molecola
Inibitori della proteasi	atazanavir 200 mg darunavir 400 mg e 600 mg tipranavir
Analoghi non nucleosidici della trascrittasi inversa	etravirina
Inibitori della integrasi	raltegravir
Inibitori dell'entrata e della fusione	maraviroc, enfuvirtide

Inoltre, la scheda raccolta dati permette anche di monitorare il numero dei nuovi pazienti arruolati (pazienti *naive* o pazienti provenienti da altri centri) e di raccogliere dati sulle terapie di combinazione più usate. La raccolta dati avviene attraverso la compilazione di due differenti schede: una per il paziente *naive* (terapie di combinazione impiegate e motivazione, qualora la scelta si discosti dalle linee guida) ed una per il paziente *experienced* al momento del cambio di terapia (tipo di terapia antiretrovirale utilizzata, numero di linea terapeutica, il test di resistenza ultimo e le mutazioni storiche). Il progetto consente di raccogliere dati sulle terapie di combinazione più utilizzate, il tipo di farmaci più utilizzati, la frequenza ed il numero dei farmaci *off-label*. Il lavoro non prevede azioni coercitive o punitive da parte della Farmacia, ma anzi la collaborazione offre al farmacista la possibilità di interpretare al meglio i *trend* prescrittivi del reparto e programmare gli acquisti di farmaci. Da parte del medico esiste una maggiore attenzione e presa di coscienza nell'utilizzo di farmaci ad alto costo, comprendere le motivazioni cliniche delle scelte terapeutiche ed alla prescrizione di terapie *off-label* (tabella 2).
Dal punto di vista scientifico, il sistema consente di raccogliere informazioni precise sulla realtà della pratica clinica e sulle sfaccettature che questa presenta.

Conclusioni

In letteratura, in particolare nell'ambito dell'antibioticoterapia, l'appropriatezza prescrittiva, parte della cosiddetta *"antibiotic stewardship"*, è già un valido strumento per migliorare efficienza clinica, ridurre i costi e soprattutto controllare le resistenze (6).
Altri autori hanno dimostrato l'utilità di un analisi sistematica dei *trend* di utilizzo e spesa degli antibiotici in ambito ospedaliero, quale strumento di gestione delle risorse e misura dell'efficacia dei programmi di collaborazione tra farmacisti e medici (7).

Tabella 2 Modalità di prescrizione *off-label**

Diversamente dall'indicazione terapeutica prevista
Diversamente dalle vie e dalle modalità di somministrazione prevista
Secondo dosi diverse rispetto a quanto previsto dallo schema posologico dell'RCP
Superando le controindicazioni contemplate nel RCP
Diversamente dalle utilizzazioni autorizzate dal Ministero della Salute
Diversamete dall'elenco predisposto dalla Commissione Unica del farmaco

*Legge 648/1996, Legge 94/98: Legge Di Bella, Decreto Ministeriale del 18 maggio 2001: malattie rare, Decreto Ministeriale dell'8 maggio 2003: accesso anticipato o allargato, Finanziaria 2007: lettera Z e Finanziaria 2008, Nota 12 febbraio 2007, Responsabilità amministrative

L'appropriatezza prescrittiva, nata con l'antibiotico-terapia, favorisce il dialogo tra clinico e farmacista e permette di allocare al meglio le risorse economiche

L'appropriatezza prescrittiva rappresenta, anche nell'ambito della terapia antiretrovirale, un ottimo strumento di verifica del proprio operato. Nella nostra esperienza, ancorché preliminare, la raccolta dei dati è uno strumento molto valido per consentire un dialogo tra medico e farmacista, stimolando nel primo l'attenzione sull'utilizzo di farmaci ad alto costo, e facilitando al secondo la valutazione e la condivisione delle motivazioni che portano il clinico a effettuare determinate scelte.
L'autocontrollo prescrittivo potrebbe essere un metodo adottabile da molte realtà, soprattutto in considerazione della forte richiesta da parte degli amministratori della sanità pubblica, i quali non potendo comunque non garantire un bene inalienabile come la salute a tutti i cittadini, possono chiedere di allocare meglio le risorse di un *budget* regionale già provato da anni di recessione economica.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, et al.** Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr. 2006; 43:27-34.*
2. **Hughes CA, Robinson L, Tseng A, et al.** New antiretroviral drugs: a review of the efficacy, safety, pharmacokinetics, and resistance profile of tipranavir, darunavir, etravirine, rilpivirine, maraviroc, and raltegravir. *Expert Opin Pharmacother. 2009; 10:2445-66.*
3. **Lewin SR, Evans VA, Elliott JH, et al.** Finding a cure for HIV: will it ever be achievable? *J Int AIDS Soc. 2011;14:4.*
4. **Hellinger FJ, Encinosa WE.** The cost and incidence of prescribing errors among privately insured HIV patients. *Pharmacoeconomics. 2010; 28:23-34.*
5. **Il codice deontologico per il medico.** Disponibile su: *http://portale.fnomceo.it*
6. **Coleman RW, Rodondi LC, Kaubisch S, et al.** Cost-effectiveness of prospective and continuous parenteral antibiotic control: experience at Palo Alto Veterans Affairs Medical Center from 1987 to 1989. *The American Journal of Medicine 1991; 90:439-444.*
7. **Fletcher CV, Metzler D, Borchardt-Phelps P, et al.** Patterns of antibiotic use and expenditures during 7 years at University Hospital. *Pharmacotherapy 1990; 10:199-204.*

Giuliano Rizzardini
Direttore I Divisione di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Universitaria Luigi Sacco, Milano

Farmacoeconomia degli antiretrovirali: l'esperienza dell'Ospedale Sacco

Lo studio di *budget impact* ha verificato il costo diretto della malattia di HIV

L'impatto economico della malattia da HIV, soprattutto a causa dell'elevato costo dei farmaci antiretrovirali, è oggi un fattore che viene messo sotto la lente di ingrandimento dei Servizi Sanitari Nazionali di tutti i Paesi, sia nel Nord che nel Sud del mondo. La trasformazione della malattia da HIV da condizione fatale a malattia cronica, l'elevato numero di nuovi pazienti che entrano in terapia, anche per l'indicazione delle linee guida più recenti ad iniziare il trattamento più precocemente, ha fatto aumentare in modo progressivo il costo globale della malattia in tutti i paesi del mondo occidentale.
La Lombardia è la più popolata delle 20 regioni italiane (10 milioni di abitanti) e quella che ha la maggior prevalenza di casi di malattia da HIV/AIDS, poiché in Lombardia viene curato circa un terzo dei pazienti sieropositivi presenti sul territorio nazionale.
Questo comporta inevitabilmente un pesante impatto sul *budget* del Sistema Sanitario Regionale; infatti, la spesa totale per la presa in carico dei pazienti con malattia da HIV/AIDS, incluso il costo delle case alloggio, si aggira ormai attorno ai 300 milioni di euro/anno.
L'Ospedale Sacco segue più di seimila pazienti con infezione da HIV, di cui 5046 in trattamento alla fine del 2010, e risulta essere il primo ospedale in Lombardia per la spesa relativa agli antiretrovirali, con quasi 40 milioni di euro nel 2010. In letteratura ci sono informazioni provenienti soprattutto da Canada, Stati Uniti o Regno Unito. Pochi sono i dati relativi al nostro Paese.

Obiettivi e risultati

In collaborazione con la Direzione Generale Sanità di Regione Lombardia, il Centro di Ricerca in Economia e Management in Sanità e nel Sociale (CREMS) dell'Università Carlo Cattaneo di Castellanza (LIUC), all'Ospedale Sacco è stato iniziato uno studio retrospettivo di *budget impact* che ha permesso di verificare il costo diretto della malattia da HIV, analizzando i dati relativi a un campione di soggetti provenienti dalla coorte di pazienti, seguiti presso la 1ª Divisione del Dipartimento di Malattie Infettive.
I primi dati, relativi al periodo 2004-2007, pubblicati recentemente su JAIDS, hanno fornito informazioni estremamente interessanti (1).
In breve, come è possibile vedere dalla **tabella 1**, i costi diretti della malattia sono rimasti costanti nel quadriennio preso in considerazione, in media attorno ai 9500 euro/anno, con un lieve progressivo incremento del costo per i farmaci antiretrovirali compensato, però, da una diminuzione dei costi per le visite ambulatoriali e per i ricoveri ospedalieri.
In un'analisi più dettagliata, è poi stato osservato come il costo fosse più elevato soprattutto nei pazienti che presentavano una concomitante infezione da virus del-

l'epatite C e in quelli che cominciavano la terapia più tardivamente (soprattutto con CD4 < 200 cellule/mmc).
E' questo un costo eticamente accettabile, in considerazione del fatto che le terapie oggi disponibili ci hanno permesso di rendere cronica questa malattia e di prospettare ai pazienti sieropositivi una sopravvivenza simile a quella della popolazione "normale" (oggi un paziente al quale viene diagnosticata l'infezione da HIV a 20 anni, ha una prospettiva di vita fino ai 70 anni!). Confrontare i risultati di questo lavoro con quelli della letteratura non è stato esercizio facile, sia perché è differente la prospettiva e la valorizzazione delle prestazioni di chi rimborsa i costi (i.e, servizio sanitario pubblico verso sistema assicurativo), sia perché possono variare le caratteristiche dei pazienti e/o la tipologia dei dati raccolti. Tuttavia, il costo medio/anno della malattia rilevato in questo studio è sembrato essere sovrapponibile, se non inferiore, a quello riportato in altri studi di altri Paesi.
Ad esempio, un recente studio americano che analizzava i costi diretti della malattia prendendo in considerazione parametri simili a quelli da noi utilizzati, rilevava costi medi/annui, nello stesso periodo temporale da noi riportato, pari a quasi 20000 dollari statunitensi (2), mentre un analogo lavoro condotto in Gran Bretagna riportava un costo superiore alle 21000 sterline inglesi (3).
Un altro studio canadese (dove il sistema sanitario è simile al nostro) indicava costi medi/anno (sempre per lo stesso periodo di osservazione) pari a circa 14000 dollari canadesi, paragonabili, quindi, ai nostri (4).

I costi sono rimasti pressochè costanti dal 2004 al 2007, con lieve aumento del costo per farmaci e riduzione per visite e ricoveri

Tabella 1 Costo totale medio per paziente e impatto percentuale annuale delle voci di costo dal 2004 al 2007

	Valore assoluto (€)				Impatto percentuale sul costo totale dei pazienti			
	2004	2005	2006	2007	2004	2005	2006	2007
HAART	6,068.03	6,567.46	6,569.86	6,801.14	62.83%	68.32%	69.73%	69.79%
Visite ambulatoriali	1,855.06	1,655.04	1,497.46	1,494.96	19.21%	17.22%	15.89%	15.34%
Ospedalizzazione	1,306.09	1,012.85	1,020.61	967.30	13.52%	10.54%	10.83%	9.93%
Farmaci non HAART	429.18	377.75	333.59	482.24	4.44%	3.93%	3.54%	4.95%
Totale	9,658.36	9,613.20	9,421.53	9,745.65	100%	100%	100%	100%

Rizzardini G et al, JAIDS 2011

Nel periodo 2008-2009 si evidenzia un maggior impatto dei nuovi farmaci

Tutti questi lavori, compreso il nostro, si riferiscono però ad un periodo per il quale non è possibile valutare l'impatto del costo delle nuove molecole, che sono entrate nell'armamentario terapeutico negli ultimi tre, quattro anni.
Da una prima "occhiata" ai dati relativi al 2008-2009 sulla nostra coorte di pazienti, sembrerebbe che l'impatto dell'utilizzo di questi nuovi farmaci sul costo medio annuo della malattia possa essere di una certa importanza.
Se, ad un'analisi più approfondita, questi dati fossero confermati, sarà sicuramente necessario fare una approfondita riflessione sul posizionamento ed utilizzo appropriato di questi antiretrovirali, ancorché sicuramente innovativi, nella gestione dei nostri pazienti con malattia da HIV/AIDS.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
1. **Rizzardini G, Restelli U, Bonfanti P, et al.** The Cost of HIV Disease in Northern Italy: The Payer's Perspective. *J Acquir Immune Defic Syndr 2011, 57, Number 3, July 1.*
2. **Gebo KA, Fleishman JA, Conviser R, et al.** *AIDS. 2010. 13;24(17):2705-15.*
3. **Mandalia S, Mandalia R, Lo G, et al.** Rising population cost for treating people living with HIV in the UK, 1997-2013. PLoS One. *2010 Dec 30; 5(12):15677.*
4. **Krentz HB, Gill MJ.** Cost of medical care for HIV-infected patients within a regional population from 1997 to 2006. *Med. 2008 Oct; 9(9):721-30. Epub 2008 Jul 17.*

L'impatto della terapia sulla trasmissione dell'infezione

Enrico Girardi,
Giuseppe Ippolito
Dipartimento di Epidemiologia e Direzione Scientifica, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani", IRCCS, Roma

Lo studio HPTN 052 dimostra che un trattamento precoce riduce sensibilmente la possibilità di contagio da HIV

I risultati dello studio HIV Prevention Trials Network (HPTN) 052, recentemente resi pubblici, possono costituire un vero punto di svolta nel dibattito ormai quasi decennale sull'uso della terapia antiretrovirale come strumento di prevenzione del contagio. I dati preliminari di questo studio infatti mostrano una riduzione del 96% del rischio di trasmissione di HIV in coppie discordanti, nelle quali il *partner* con infezione da HIV aveva iniziato precocemente il trattamento (http://www.hptn.org/web%20documents/PressReleases/HPTN052PressReleaseFINAL512118am.pdf).
Lo studio era iniziato nel 2005 ed ha arruolato 1736 coppie eterosessuali, nelle quali un solo *partner* era positivo per HIV, in Botswana, Brasile, India, Kenya, Malawi, Sud Africa e Zimbabwe. All'arruolamento i pazienti con HIV dovevano avere una conta di CD4 compresa tra 350 e 550 cellule/mmc, e sono stati randomizzati ad iniziare immediatamente la terapia o a cominciarla quando i CD4 avessero raggiunto la soglia delle 250 cellule/mmc.
Nel corso dello studio sono state registrate 28 infezioni causate da un virus geneticamente correlato a quello del *partner* positivo e, di queste, 27 si sono verificate nelle coppie nelle quali il *partner* positivo non aveva iniziato immediatamente il trattamento. Si tratta appunto di una riduzione del rischio del 96%, che ha indotto il Data and *Safety Monitoring Board* a raccomandare la conclusione dello studio che doveva continuare fino al 2015.
In definitiva, questo studio clinico randomizzato e controllato conferma ampiamente quanto era stato suggerito da precedenti studi osservazionali. Ad esempio, in uno studio pubblicato nel 2010 e condotto su 3381 coppie eterosessuali discordanti per infezione da HIV, erano stati registrati 103 episodi di trasmissione, confermati dall'analisi genetica e di questi solo uno si era verificato in una coppia nella quale il *partner* positivo era in trattamento (1). Questo corrispondeva ad un tasso di trasmissione di 0,37 per 100 anni-persona per i pazienti trattati, contro 2,24 per 100 anni-persona per i pazienti non in trattamento; una riduzione del rischio del 92%, nettamente significativa ($p = 0.004$).

L'accesso immediato al trattamento

- Il primo problema è sicuramente quello di dimostrare che chi inizia il trattamento ad alti livelli di CD4 oltre a divenire meno contagioso, ha anche dei benefici individuali di salute.
  I dati osservazionali fin qui disponibili non sono riusciti a dimostrare in modo univoco un vantaggio clinico nell'inizio della terapia antiretrovirale in persone con una

La strategia di trattamento precoce dei nuovi casi comporta un aumento di costi nell'immediato, a fronte di benefici futuri per il controllo della malattia

conta di CD4 superiore a 500 cellule/mmc (2-3); informazioni più solide su questo aspetto potrebbero venire da trial clinici come lo studio INSIGHT START 001 *(Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment)* che punta ad arruolare 4000 pazienti e che dovrebbe dare i suoi risultati entro il prossimo quinquennio *(http://insight.ccbr.umn.edu/start/)*.

- Il secondo problema riguarda l'identificazione tempestiva delle persone con infezione da HIV. Oggi, infatti in una proporzione di persone che è intorno al 50% l'infezione da HIV viene diagnosticata quando i linfociti CD4 sono al disotto delle 350 cellule/mmc (4-5). E d'altra parte, le iniziative intraprese per favorire una diagnosi precoce incontrano non pochi ostacoli.
  Ad esempio, l'anno scorso, sono stati riportati i risultati di uno studio relativo all'applicazione della raccomandazione dei CDC sull'offerta in un Dipartimento di Emergenza di Denver (Colorado, USA), con possibilità di *opt-out* del test HIV a tutti i pazienti assistiti (6).
  Nel corso di 12 mesi di applicazione di questa politica si era riusciti a testare effettivamente solo il 25% dei possibili candidati, con un modesto incremento di nuove diagnosi rispetto al periodo di offerta del test sulla base del sospetto diagnostico e con identificazione di casi in fase comunque avanzata di infezione.

- Il terzo problema riguarda i costi. Una strategia di offerta allargata del test e di trattamento immediato delle persone con HIV ha molto verosimilmente un favorevole rapporto costo efficacia e può determinare nel medio periodo anche una riduzione dei costi totali di assistenza dovuto ad una diminuzione dell'incidenza di nuove infezioni (7-8).
  Tuttavia la sua implementazione richiede un sostanziale aumento di spesa nell'immediato, a fronte dei benefici futuri per la salute delle persone con HIV, e per il controllo della malattia (7).
  E realizzare questi investimenti appare problematico non solo nei Paesi ad alta endemia, ma anche nel mondo industrializzato.
  Infine appare evidente che gli effetti a lungo termine di questa strategia sono legati alla disponibilità di terapie con una bassa incidenza di effetti collaterali e che mantengano nel tempo una elevata efficacia virologica.
  Esistono oggi una serie di interventi di prevenzione di HIV per i quali si è chiaramente dimostrata l'efficacia, come gli interventi di modifica dei comportamenti per

le persone con HIV, la promozione dell'uso del *condom*, gli interventi di riduzione del danno per i tossicodipendenti o la circoncisione maschile (9).
Ed appare sempre più verosimile che anche il trattamento delle persone con HIV possa essere, a pieno titolo, considerato come uno strumento di prevenzione. Ma esistono anche indicazioni che da sola la terapia non possa arrivare a determinare il controllo della diffusione del virus (8-10).

Il futuro della prevenzione di HIV è verosimilmente nell'applicazione combinata di interventi comportamentali e biomedici. Non spingere per l'applicazione di tutti gli strumenti disponibili per contrastare la diffusione dell'infezione nell'attesa della "pallottola magica" che sconfiggerà l'epidemia, sia essa la terapia precoce o il vaccino, sarebbe un atto di colpevole negligenza.

Gli effetti a lungo termine del trattamento precoce sono legati alla disponibilità di farmaci ad elevata potenza e buon profilo di tollerabilità

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Donnell D, Baeten JM, Kiarie J, et al.** Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet 2010; 375:2092-8.*
2. **Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG.** Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med. 2009 Apr 30; 360(18):1815-26. Epub 2009 Apr 1.*
3. **Sterne JA, May M, Costagliola D.** Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet. 2009 Apr 18; 373(9672):1352-63.*
4. **Hamers FF, Phillips AN.** Diagnosed and undiagnosed HIV-infected populations in Europe. *HIV Med. 2008 Jul; 9 Suppl 2:6-12.*
5. **Johnson M, Sabin C, Girardi E.** Definition and epidemiology of late presentation in Europe. *Antivir Ther. 2010; 15 Suppl 1:3-8.*
6. **Haukoos JS, Hopkins E, Conroy AA.** Routine opt-out rapid HIV screening and detection of HIV infection in emergency department patients. *JAMA. 2010 Jul 21; 304(3):284-92.*
7. **Granich RM, Gilks CF, Dye C, et al.** Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet 2009; 373:48-57.*
8. **Long EF, Brandeau ML, Owens DK.** The cost-effectiveness and population outcomes of expanded HIV screening and antiretroviral treatment in the United States. *Ann Intern Med. 2010 Dec 21; 153:778-89.*
9. **Dieffenbach CW, Fauci AS.** Thirty Years of HIV and AIDS: Future Challenges and Opportunities. *Ann Intern Med. 2011 Jun 7; 154(11):766-71.*
10. **Walensky RP, Paltiel AD, Losina E.** Test and treat DC: forecasting the impact of a comprehensive HIV strategy in Washington DC. *Clin Infect Dis. 2010 Aug 15; 51(4):392-400.*

Giulio Maria Corbelli
Giornalista e membro dell'European Aids Treatment Group (EATG)

Il valore del volontariato

Ai fini del contenimento della spesa, la valutazione dei costi deve considerare anche i benefici derivati dall'impiego delle risorse

La comunità scientifica e le istituzioni stanno cercando i modi per contenere la spesa farmaceutica relativa all'infezione da HIV. *Ma qual è l'impatto dei farmaci antiretrovirali sul bilancio della sanità?* In realtà essi costituiscono meno dell'1,5% della spesa farmaceutica totale, e poco più dello 0,3% della spesa sanitaria complessiva.
Infatti, la spesa farmaceutica totale registrata nel 2009, in Italia, è stata di oltre 25 miliardi di euro, di cui il 75% a carico del Sistema Sanitario Nazionale (1); la voce relativa ai farmaci costituiva circa il 23% delle risorse destinate alla sanità nel bilancio dello Stato, ammontanti complessivamente a 109,669 miliardi di euro (2). I farmaci anti-HIV, dopo gli anticorpi monoclonali, gli immunosoppressori biologici e gli altri antineoplastici, costituivano nello stesso anno la quarta categoria terapeutica con la spesa più elevata, pari a 369 milioni di euro (3). È evidente, quindi, che qualunque intervento volto a contenere la spesa farmaceutica anti-HIV può incidere solo marginalmente sul bilancio sanitario.
Tuttavia, anche le associazioni delle persone con HIV ritengono che, in un momento di difficoltà economica, qualunque iniziativa che possa ragionevolmente contribuire al risparmio collettivo debba essere senz'altro presa in considerazione.
Ben diversa la situazione in cui "risparmiare a tutti i costi" diventa un imperativo assoluto: nel campo della sanità in generale, e nell'HIV/AIDS in particolare, le analisi di spesa non possono prescindere dai benefici derivanti dall'impiego delle risorse. E la terapia antiretrovirale vanta un rapporto costo-utilità ampiamente al di sotto di qualsiasi soglia comunemente usata come riferimento (4).
Questi dati purtroppo non sempre fanno parte delle valutazioni operate dagli amministratori, soprattutto a livello locale. A titolo d'esempio, alcuni Centri non acquistano e quindi non dispensano ai pazienti farmaci innovativi e coformulazioni per il trattamento dell'infezione da HIV (5), adducendo il risparmio come motivazione di questa scelta.
Questo è palesemente antieconomico: la terapia antiretrovirale per ottenere risultati pienamente soddisfacenti richiede un'aderenza particolarmente accurata e diversi studi confermano che l'aderenza aumenta se c'è una maggiore convenienza posologica (minor numero di compresse, impiego di coformulazioni) e se si contengono gli effetti collaterali (e per far questo in alcuni casi può essere necessario ricorrere a farmaci di nuova generazione). Quando la terapia antiretrovirale "funziona", però, si eliminano quasi del tutto i costi di ospedalizzazione e si recupera pienamente la produttività della persona con HIV.
Difficilmente queste considerazioni potranno far cambiare idea agli amministratori che devono decidere sull'acquisto di farmaci dai prezzi decisamente alti. Prezzi che le aziende farmaceutiche giustificano per coprire gli ingenti investimenti necessari per la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci.

Cosa possono suggerire le associazioni dei pazienti, interessate da un lato ad avere disponibili molecole innovative e dall'altro a poter accedere a farmaci ad alto costo?
Un'idea, forse ingenua, suggerisce di avviare politiche di diagnosi precoce dell'infezione, che porterebbero a un incremento nel numero delle persone che necessitano di trattamento; questo potrebbe essere usato con le aziende per spingerle ad abbassare i prezzi e, considerando anche l'effetto preventivo legato a un'efficace terapia, a lungo termine potrebbe rivelarsi una strategia economicamente conveniente. È la strada seguita, ad esempio dal recente Piano d'azione federale sull'HIV/AIDS della Svizzera, che considera economico diagnosticare a trattare tempestivamente le persone con HIV "in modo da mantenere la loro carica virale al di sotto della soglia misurabile ed evitare il rischio di contagio in caso di contatti sessuali" (6).
D'altra parte le associazioni delle persone che vivono con l'HIV possono attivarsi per ottenere il massimo risultato dall'impiego dei farmaci: da anni esse promuovono la preparazione di chi deve cominciare una terapia, diffondendo informazioni che possono far comprendere meglio l'importanza dell'aderenza e collaborando perché i medici possano interagire con pazienti più consapevoli e quindi – come dimostrato da diverse analisi – capaci di raggiungere risultati migliori. Ma il coinvolgimento delle associazioni potrebbe non fermarsi qui.
La posizione del paziente con HIV in merito ai costi della terapia è singolare: egli è scarsamente coinvolto nella scelta del farmaco che dovrà assumere, visto che solo quelli più preparati sono in grado di interagire con l'infettivologo che è incaricato di prescrivere la molecola giusta. E non è coinvolto in alcun modo nel processo che determina il prezzo del farmaco, deciso nelle contrattazioni che avvengono tra l'Agenzia regolatoria (AIFA) e le case farmaceutiche. Sarebbe invece altamente auspicabile che in questo processo la voce delle persone direttamente interessate potesse trovare una collocazione.

L'impegno delle Associazioni dei pazienti sieropositivi è teso a preparare chi deve cominciare la terapia, per aumentare l'aderenza, e favorire quindi l'efficacia dei farmaci

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
1. **Gruppo di lavoro OsMed.** L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2009. *Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2010: XXIII.*
2. **Ministero dell'Economia e delle Finanze.** Relazione Generale sulla Situazione Economica del Paese – 2009. *Roma, 2010; (II): 302.*
3. **Gruppo di lavoro OsMed.** L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2009. *Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2010: XXIV.*
4. **Ravasio R.** Analisi di costo efficacia di emtricitabina/tenofovir disoproxil più efavirenz rispetto ad altri regimi antiretrovirali nel trattamento di prima linea di pazienti affetti da HIV. *Giornale Italiano di Health Technology Assessment 2010; 3 (1): 1-11.*
5. **Delta n. 30**, *agosto 2006, pag. 8.*
6. **Ufficio Federale della Sanità Pubblica (UFSP).** Programma nazionale HIV e altre infezioni sessualmente trasmissibili (PNHI) *2011-2017. Versione breve, Berna, 2010, pag. 14.*

Franco Maggiolo
US di Terapia Antivirale, USC di Malattie Infettive, Ospedali Riuniti, Bergamo

Il punto di vista dell'infettivologo e la pratica clinica

L'approccio puramente contabile alla "gestione economica" della HAART è limitante per tutti: pazienti, medici e società

I clinici che si occupano della gestione dell'infezione da HIV, negli ultimi anni, hanno, dovuto affrontare sempre più spesso, aspetti economici, soprattutto connessi all'utilizzo dei farmaci antiretrovirali.
L'approccio non è sempre stato particolarmente lungimirante, ponendo soprattutto l'attenzione a vincoli di *budget* annuali, senza che esistesse una visione strategica del problema che si declinasse su un intervallo di tempo più ampio, come una patologia, ormai cronica, richiederebbe.
Il problema economico è sostanzialmente connesso alla sostenibilità delle spese in presenza di risorse limitate. Personalmente, posta la questione in questi termini, preferisco affrontarla dal punto di vista etico.
In ogni situazione etico/sanitaria esistono tre attori: il sanitario, il paziente, la società. Perché la soluzione al problema sia definibile come eticamente accettabile al termine del processo decisionale, tutti gli attori devono risultare soddisfatti, pur essendo le loro richieste/aspettative spesso conflittuali.
Nel caso in questione la richiesta del paziente è di ricevere salute, utilizzando l'approccio terapeutico che possa protrarre il più a lungo possibile tale risultato, minimizzando i rischi connessi ad una terapia cronica. La società richiede che nel processo di cura siano salvaguardati diritti alternativi, o che, in altre parole, non vengano sottratte possibilità ad altri soggetti, la comunità chiede, inoltre, di essere protetta dal rischio di contagio.
Il sanitario, infine, si aspetta di poter salvaguardare la propria professionalità, libertà di scelta terapeutica e possibilità di relazionare col paziente in scienza e coscienza.
Un approccio meramente contabile alla gestione della HAART non soddisferebbe praticamente nessuna delle parti: il paziente, perché potrebbe vedersi negare scelte terapeutiche a lui più idonee; la società, perché il risparmio economico potrebbe risultare modesto nel quadro economico-sanitario globale, la spesa per i farmaci antiretrovirali costituisce l'1.5% della spesa farmaceutica totale, e potrebbe essere vanificato da costi aggiuntivi inerenti la gestione di complicazioni o eventi avversi; il sanitario, perché vedrebbe forzato il suo rapporto fiduciale col paziente e limitato il suo ambito decisionale clinico/scientifico.
Una scelta eticamente accettabile non è però impossibile ed è compatibile con un approccio ragionato inteso al controllo anche degli aspetti economici del problema.
Circa un anno fa è stata effettuata la revisione delle linee guida nazionali per il trattamento dell'infezione da HIV.
Le linee guida, per la loro impostazione metodologica e il loro significato si basano sull'evidenza scientifica come derivabile dalla letteratura medica e non prendono in considerazione aspetti prettamente economici.

Malgrado ciò, ritengo che le scelte a suo tempo effettuate dal *panel* di esperti siano, anche dal punto di vista economico, estremamente attente e puntuali. La salvaguardia della miglior opzione terapeutica per il paziente può accompagnarsi ad una gestione oculata delle risorse evitando fughe in avanti, sulla scorta di novità non ancora corroborate da una forte evidenza scientifica e che, solitamente, implicano l'impiego di preparati più nuovi e, spesso, più costosi.

La scelta a suo tempo effettuata, pur riconoscendo la molteplicità delle possibili situazioni cliniche, è risultata, in un certo senso, conservativa ed ha privilegiato opzioni più collaudate (non a caso è stato utilizzato un fattore di valutazione definito: esteso uso clinico) e meno costose.

Sono confidente che anche nella versione aggiornata, in questi giorni in fase di elaborazione, tale attenzione agli aspetti dell'impatto economico, non esplicitata, ma tuttavia presente, le linee guida italiane continueranno a dimostrare misura e discernimento.

Al clinico, credo, rimanga il compito di applicare correttamente le raccomandazioni, basando le sue scelte su dati scientifici assodati, rifuggendo da chimere propagandistiche e tenendo conto del quadro generale della Sanità e dell'economia del nostro Paese. Una posizione responsabile, attenta, scientificamente inattaccabile è forse la migliore spalla che i clinici possono offrire ai *manager* della Sanità ed alle forze politiche chiamate in futuro a gestire il *welfare* nazionale.

La corretta applicazione delle linee guida rappresenta la scelta più etica, che favorisce anche il controllo dei costi

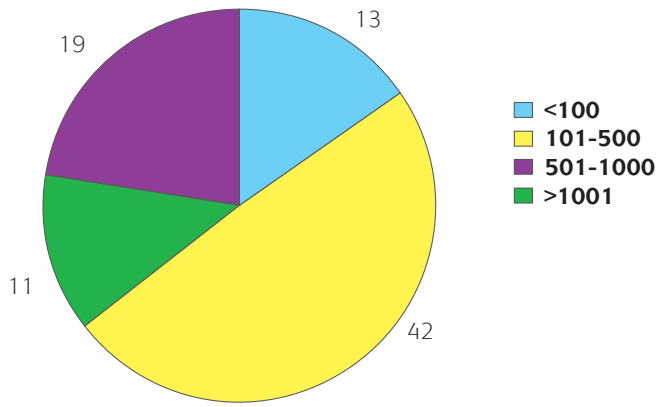
Carlo Federico Perno,
Massimo Andreoni
Università di Roma "Tor Vergata"

Indagine conoscitiva sugli inibitori della proteasi in monoterapia

Obiettivo e razionale della monoterapia con PI/r è limitare la tossicità e garantire un'aderenza a lungo termine

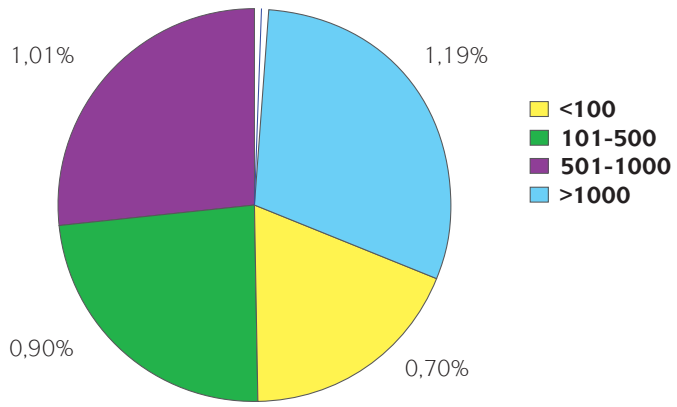
Esistono numerose evidenze scientifiche riguardanti la potenziale utilità dell'uso degli inibitori della proteasi in monoterapia (IP-Mono) nel trattamento dell'infezione da HIV. L'indicazione all'uso di tale approccio è focalizzato alla semplificazione/mantenimento della terapia in pazienti che, avendo viremia stabilmente controllata, richiedono, per varie ragioni, un cambiamento della terapia stessa. La IP-Mono rappresenta una possibilità di notevole interesse, considerando il costo contenuto/paziente/anno (soprattutto con lopinavir/r), in linea con le necessità di contenimento della spesa che attanagliano i sistemi sanitari europei.
Inoltre, la tossicità a lungo termine e la difficoltà di garantire indefinitamente una elevata percentuale di aderenza sono le principali motivazioni che hanno spinto ad utilizzare questa strategia, che parte con il presupposto di garantire al paziente una efficacia duratura sulla base di alcune caratteristiche immuno-virologiche del soggetto (CD4 > 350 cellule/mmc, HIV-RNA < 50 copie/ml da più di 12 mesi) e dei farmaci utilizzati (potenza ed alta barriera genetica).
Si deve infine ricordare che nelle "Linee guida italiane" la monoterapia con PI/r rappresenta una opzione accettabile in pazienti con tossicità o ridotta tollerabilità agli NRTI o per richiesta di semplificazione della terapia.
I dati di monoterapia con IP sono tutti derivanti da studi registrativi o comunque ran-

Figura 1 **Centri italiani intervistati**



I Centri sono stati suddivisi a seconda del numero di pazienti totali trattati per poter dare un "ordine di potenza" dei diversi Centri. All'interno di questi, divisioni con evidenti diversità di gestione (Sacco, Spallanzani etc) sono state trattate come strutture diverse.

Figura 2 **Percentuale dei pazienti in monoterapia con qualsiasi PI**



I pazienti trattati in monoterapia con qualsiasi PI sono equamente distribuiti per cluster di Centro, con lieve prevalenza per i Centri che trattano più di 1000 pazienti.

L'indagine, rappresentativa della realtà italiana, indica che i pazienti trattati in monoterapia con qualsiasi PI sono equamente distribuiti, con lieve prevalenza per i centri che trattano più di 1.000 pazienti

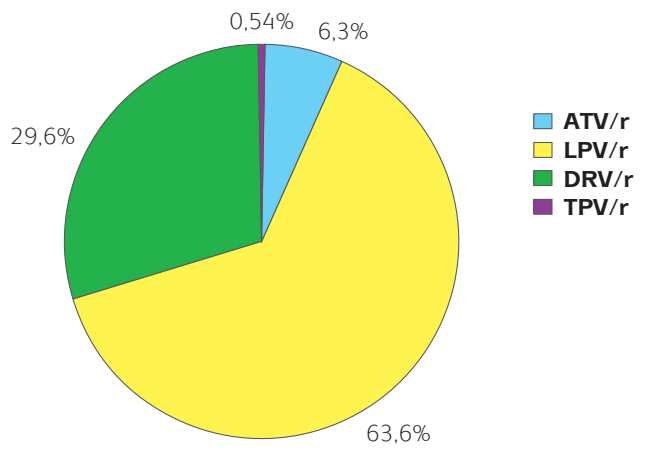
domizzati, mentre non vi sono dati riguardanti la sua estensione nella pratica clinica corrente, la tipologia di pazienti, e i potenziali risultati.
Diviene quindi di particolare interesse l'indagine conoscitiva, riguardo l'utilizzo della IP-Mono, utilizzando un questionario aperto, basato su interviste telefoniche a medici dei Centri abilitati al trattamento dell'infezione da HIV.

I risultati

Dei 130 Centri contattati, 87 hanno fornito dati fruibili, 18 non sono riusciti a fornire i dati richiesti (per svariate ragioni), e 25 non sono risultati disponibili all'intervista. Ben 32 Centri che seguono più di 500 pazienti hanno dato adesione all'intervista, che quindi è adeguatamente rappresentativa del quadro generale italiano (figura 1).
La percentuale di pazienti in trattamento con IP-Mono (rispetto al totale) è equamente distribuita tra i vari Centri, con un lieve incremento in quelli che trattano > 1.000 pazienti (figura 2). Non vi è differenza in termini di quale IP è utilizzato in monoterapia nei diversi Centri, indice di sostanziale omogeneità nella scelta di trattamento. Anche la distribuzione geografica della terapia con IP-Mono è consistente con quella dei pazienti italiani in trattamento, con una lieve riduzione in alcune regioni del Sud Italia, e un incremento al 2% in Emilia Romagna.

Di 585 pazienti in monoterapia seguiti negli 87 centri intervistati, il 60% è in trattamento con LPV/r, seguito da DRV/r e ATV/r

Figura 3 **Percentuale dei pazienti in monoterapia per molecola**



I pazienti in monoterapia con lopinavir rappresentano quasi il 64% del totale.

Su un totale di 51.985 soggetti seguiti presso gli 87 Centri intervistati, risultano 585 pazienti in trattamento con IP in monoterapia (1,12% del campione).
Di essi, 363 (63,6%) sono in lopinavir, 178 (29,6%) in darunavir, 39 (6,3%) in atazanavir, e 5 (0.54%) in tipranavir (figura 3).
In sostanza, quindi, la scelta dell'utilizzo della monoterapia con IP non sembra influenzata da nessun fattore esterno, e riguarda tutti i Centri, indipendentemente dal loro posizionamento geografico, dalla loro grandezza, ecc.
Pur con numeri limitati (si parla di poco di più del 1% del totale di pazienti seguiti), i dati qui discussi fanno ritenere che l'opzione dell'IP-Mono rappresenta già oggi un'opportunità per una certa tipologia di pazienti che, in successo terapeutico, richiedono un cambio dei farmaci.

Conclusioni

In conclusione, le restrizioni economiche, la potenziale tossicità a lungo termine del *backbone* nucleosidico, e la conseguente necessità di impostare scelte terapeutiche diverse da quelle finora utilizzate nella *routine*, sono fattori che in qualche maniera potranno portare ad un incremento del numero di pazienti seguiti con questa strategia di trattamento.

Le nuove linee guida europee per la gestione dell'infezione da HCV

Mauro Viganò
Unità Epatologia, Ospedale San Giuseppe Milano, Università degli Studi di Milano

Diverse le novità delle linee guida EASL che, a 10 anni dalle precedenti, ridefiniscono gli standard di diagnosi e terapia nei pazienti con epatite cronica B

A più di dieci anni dalle precedenti, l'Associazione Europea per lo Studio del Fegato (EASL) ha pubblicato le nuove linee guida per la diagnosi e il trattamento dell'infezione acuta e cronica da virus dell'epatite C (HCV). Gli esperti che hanno redatto questo documento hanno considerato tutte le conoscenze scientifiche acquisite e, in base al principio dell'*"evidence-based medicine"* e di ciò che è approvato dalle autorità competenti, hanno definito gli standard di diagnosi e terapia. Queste linee guida costituiscono un utile e pratico strumento operativo per i clinici che quotidianamente gestiscono i pazienti con epatite C.

Di seguito le novità più importanti di queste nuove linee guida, mentre nel prossimo numero della rivista verrà pubblicato l'approfondimento critico degli aspetti che meritano di essere ulteriormente discussi ed esaminati.

La biopsia epatica - pur rimanendo lo standard di riferimento per valutare il grado di fibrosi e di attività necro-infiammatoria e, quindi, la gravità dell'epatopatia - non costituisce più un requisito essenziale per avviare il trattamento. Al suo posto, per stadiare la fibrosi, possono essere utilizzate tecniche non invasive come il Fibroscan o i biomarcatori sierici.

La biopsia epatica mantiene un ruolo nei casi dubbi o in cui è fondamentale identificare il contributo relativo di altre condizioni morbose quali il consumo alcolico e la steatosi.

Sebbene nelle linee guida sia riconosciuta l'associazione tra il polimorfismo genetico di IL28B e la probabilità di ottenere una risposta virologica sostenuta, nei pazienti con genotipo 1 trattati con interferone e ribavirina, l'esecuzione del test genetico non viene raccomandato soprattutto per non ritardare l'inizio del trattamento nei pazienti con un profilo "sfavorevole". Infatti, in accordo alle nuove linee guida, tutti i pazienti con malattia compensata da HCV e senza controindicazioni assolute, devono essere considerati per la terapia, indipendentemente dalle probabilità di risposta.

Questo perché la risposta sostenuta modifica in senso positivo la storia naturale dell'epatopatia da HCV, ma soprattutto perché i possibili effetti collaterali del trattamento possono essere più facilmente gestiti rispetto al passato, grazie anche all'impiego dei fattori di crescita.

Per la prima volta è utilizzato in una linea guida il concetto dell'individualizzazione della cura nei pazienti *naive*, la cosiddetta *response guided therapy* o terapia guidata dalla risposta virologica. La velocità di risposta virologica durante la terapia con interferone peghilato (Peg-IFN) e ribavirina guida il processo decisionale del trattamento stesso. I pazienti di genotipo 1 con rapida risposta virologica (RVR) e bassa viremia basale

Per la prima volta compare in linea guida il concetto di individualizzazione della cura in base alla cinetica di risposta durante trattamento

possono essere trattati per 24 settimane, mentre i pazienti con una risposta virologica ritardata (riduzione della carica virale > 2 logaritmi ma viremia positiva alla 12° e negativa alla 24° settimana) possono beneficiare dell'estensione del trattamento a 72 settimane.
Più controversa, poiché non supportata da evidenze, l'indicazione a estendere il trattamento a 48 settimane nei genotipi 2 e 3 con RVR e predittori negativi di risposta (fibrosi severa/cirrosi, sindrome metabolica, insulino-resistenza, steatosi) o nei pazienti senza RVR ma viremia negativa alla 12° settimana.
Altrettanto discutibile, poiché non riportata in scheda tecnica e tantomeno supportata da evidenze, è l'indicazione ad adattare le dosi di ribavirina al peso del paziente (15 mg/kg) nei genotipi 1, 4-6, o nei genotipi 2 e 3 con elevato indice di massa corporea o, più in generale, con predittori negativi di risposta.
Infine, i nuovi antivirali. Le linee guida limitano il campo di revisione alle terapie approvate al momento della loro pubblicazione, prevedendo un costante aggiornamento in occasione della disponibilità dei nuovi farmaci.
Tuttavia, gli esperti dell'EASL ripongono molte speranze nell'uso dei nuovi antivirali ad azione diretta nei pazienti di genotipo 1 che hanno fallito un precedente trattamento con Peg-IFN e ribavirina, tanto da sconsigliarne un immediato ritrattamento con il medesimo schema terapeutico e di attendere invece la triplice terapia con l'inibitore delle proteasi.
Tale indicazione, tuttavia, non differenzia i pazienti con un precedente fallimento terapeutico in base alla cinetica di risposta *(null responder vs partial responder)* ma soprattutto non riconosce che i tassi di risposta dei nuovi regimi terapeutici nei pazienti con fibrosi severa/cirrosi - seppure superiori a quelli ottenuti con Peg-IFN e ribavirina - sono ben lontani dal poter essere definiti soddisfacenti.
Inoltre, proprio nei pazienti con malattia più severa, abbiamo pochi dati sull'impiego degli antivirali diretti sia per quanto riguarda la più temibile insorgenza di farmacoresistenza che la più difficile gestione degli effetti collaterali ematologici.

PER UN'ANALISI APPROFONDITA DELLE NUOVE LINEE GUIDA
"EASL CLINICAL PRACTICE GUIDELINES:
MANAGEMENT OF HEPATITIS C VIRUS INFECTION"
RIMANDIAMO AL PROSSIMO NUMERO DI READFILES

ReAdfiles

Questo caso clinico è stato selezionato dal Comitato di Redazione di ReadFiles, tra quelli pervenuti alla redazione, per originalità, interesse scientifico e approfondimento. L'autore del caso pubblicato riceverà un assegno di studio istituito dal Comitato di Redazione della Rivista.

Osteoporosi in paziente con coinfezione HIV/HBV

Cecilia Pizzocolo
Divisione Malattie Infettive e Tropicali, IRCCS San Raffaele, Milano

In seguito a diagnosi di osteoporosi severa, in un paziente coinfetto HIV/HBV la terapia HAART è stata modificata sostituendo TDF con ABC, e trattando specificatamente la patologia ossea, ottenendone stabilizzazione

Il paziente è un uomo di 51 anni, con infezione da HIV-1 e HBV note dal 2007. Alla diagnosi, il paziente presentava un quadro viro-immunologico inizialmente compromesso, con CD4+ 275 cellule/mmc e HIV1-RNA 78.430 copie/ml. Da un punto di vista della coinfezione con HBV, il quadro epatico era normale (funzionalità epatica ed ecografia nella norma) e l'HBV DNA era di 2.543.789 copie/ml. In anamnesi si segnalavano un'asma bronchiale con quadro spirometrico restrittivo, trattata con steroidi inalatori (fluticasone), ma mai infezioni opportunistiche (CDC A2). Il paziente ha iniziato la terapia antiretrovirale (cART) nell'ottobre 2007 con TDF/FTC/ATV/r, *(virus wild type)*, con rapida negativizzazione della replicazione di HIV e HBV ed ottimo recupero immunologico. Nell'ottobre 2010 il quadro immuno-virologico era il seguente: CD4 615 cellule/mmc e HIV-RNA < 37 copie/ml, HBV DNA < 10 copie/ml.
In tale occasione, il paziente riferiva di rachialgie toraciche di natura meccanica, peggiorate dalla tosse, presenti da tre mesi. Clinicamente si apprezzava una dolorabilità spontanea ed indotta alla percussione dei processi spinosi D7-D10, ed una perdita di statura di 3 cm rispetto al 2007. Veniva, quindi, richiesto un approfondimento radiologico con riscontro di cuneizzazione di D6 e D7 alla radiografia, in assenza di nozioni di trauma recente o pregresso. La mineralometria ossea (MOC) evidenziava un'osteoporosi severa con t-*score* L2-L4 -3.5 e femorale -3.7, Frax (rischio di frattura a 10 anni) pari al 9.1%.
Il paziente ha, quindi, eseguito esami di approfondimento per osteoporosi con riscontro di ipovitaminosi D con iperparatiroidismo secondario, lieve ipofosforemia, ipotestosteronemia. Si è, quindi, iniziata supplementazione con calcio e colecalciferolo e terapia con zoledronato. In considerazione del riscontro di osteoporosi severa, la terapia con tenofovir è stata sospesa, modificandola a ABC/FTC/ATVr (1, 2).
In ragione della presenza di coinfezione da HBV (ultimo controllo in corso di terapia: HBsAg+, HBsAb- HBcAb+, HbeAg-, HbeAb+; HBV DNA < 10 copie/ml), è stato introdotto adefovir per mantenere una duplice terapia attiva su HBV. La terapia steroidea per l'asma bronchiale è stata, inoltre, sospesa in quanto fattore di rischio per osteoporosi. Dopo sei mesi dal'introduzione della nuova cART e della terapia per osteoporosi, il paziente presentava un ottimo quadro viro-immunologico (CD4 730 cell/mmc, HIV RNA < 37 copie/ml) e manteneva la soppressione virale di HBV DNA. Le lesioni vertebrali erano stabili al controllo radiologico e i livelli di vitamina D, PTH, fosfoforemia erano rientrati nella norma.

Discussione

Sebbene ad oggi non esistano interventi di *switch* di terapia antiretrovirale con provata efficacia in presenza di osteoporosi, in considerazione della tossicità ossea di TDF (soprattutto se associato a IP/r), si è ritenuto prudente sospenderlo a favore di un altro NRTI. Una biterapia efficace per HBV è stata mantenuta con adefovir, con buona tolleranza clinica e laboratoristica.

Nel paziente HIV, è necessario un monitoraggio attento e a lungo termine dell'osteoporosi, per evitare lo sviluppo di effetti deleteri sul metabolismo osseo

Il commento

*A cura di **Marco Borderi**, U.O. Malattie Infettive, Bologna*

Il caso è di interesse non tanto per le risposte che dà, quanto per le domande che suscita, gran parte ancora oggi prive di risposte definitive.
I casi come questo sono fisiologicamente destinati a essere sempre più numerosi, per via dell'elevato impiego di tenofovir negli attuali regimi di HAART e dell'aumento dell'età media dei soggetti in terapia antiretrovirale.
Il dato eclatante è che, a dispetto del successo immuno-virologico ottenuto, l'osteoporosi conclamata (denunciata dalla presenza di due fratture vertebrali) ridurrà in misura importante l'aspettativa di vita del paziente.
Il fenomeno osteoporotico, documentato dalla DXA, in questo caso si mescola a quello più propriamente osteomalacico, documentato dai bassi livelli plasmatici di vitamina D e di fosforo, con aumento compensatorio del paratormone; è verosimile, pertanto, che l'associazione fra tenofovir e inibitore della proteasi boosterato abbia in questo caso agito sia a livello del GFR (con riduzione dell'attività dell'alfa-1-idrossilasi renale e conseguente ipovitaminosi D), sia del tubulo renale prossimale (per condivisione dei trasportatori e necrosi dell'epitelio con ipofosfatemia).
Poiché non abbiamo protocolli di switch consolidati per questi casi, abacavir e adefovir hanno anch'essi un effetto sul metabolismo osseo, ed è stato deciso di mantenere un inibitore della proteasi boosterato nel nuovo regime, sarà necessario un monitoraggio attento e valutare l'evoluzione del nuovo regime con un follow-up più lungo.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **McComsey GA, Kitch D, Daar ES, et al.** Bone Mineral Density and Fractures in Antiretroviral-Naive Persons Randomized to Receive Abacavir-Lamivudine or Tenofovir Disoproxil Fumarate-Emtricitabine Along With Efavirenz or Atazanavir-Ritonavir: AIDS Clinical Trials Group A5224s, a Substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis. 2011 Jun; 203(12):1791-801.*
2. **Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al.** (ASSERT Study Group): Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis. 2010 Oct 15;51(8):963-72.*
3. **Grund B, Peng G, Gibert CL, et al.** (INSIGHT SMART Body Composition Substudy Group): Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. AIDS. *2009 Jul 31; 23(12):1519-29.*
4. **Antinori A, Marcotullio S, Ammassari A, et al.** Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical mamagement of HIV-1 infected persons. *New Microbiologica 2011, 34(2): 109 -146.*

Convegno Nazionale HIV

ICONA incontra 2

Milano, 26-27 gennaio 2012

Università degli Studi di Milano - Sala Napoleonica

Save the Date

Presidente
Mauro Moroni

Consiglio di Amministrazione
Antonella d'Arminio Monforte *Segretario*
Gioacchino Angarano, Andrea Antinori, Giampiero Carosi, Roberto Cauda, Giovanni Di Perri, Massimo Galli, Rosaria Iardino, Giuseppe Ippolito, Adriano Lazzarin, Carlo Federico Perno, Evangelista Sagnelli, Filippo von Schloesser, Pierluigi Viale

Comitato di Presidenza
Andrea Antinori, Antonella d'Arminio Monforte
Giuseppe Ippolito, Adriano Lazzarin
Mauro Moroni, Carlo Federico Perno

Comitato Scientifico Operativo
Adriana Ammassari, Massimo Andreoni, Andrea Antinori, Claudia Balotta, Paolo Bonfanti, Stefano Bonora, Marco Borderi, Maria R. Capobianchi, Antonella Castagna, Francesca Ceccherini-Silberstein, Alessandro Cozzi-Lepri, Antonella d'Arminio Monforte, Andrea De Luca, Miriam Gargiulo, Cristina Gervasoni, Enrico Girardi, Miriam Lichtner, Sergio Lo Caputo, Giordano Madeddu, Franco Maggiolo, Simone Marcotullio, Laura Monno, Rita Murri, Cristina Mussini, Massimo Puoti, Carlo Torti

Fondazione Icona
Italian Cohort of Antiretroviral Naive Patients

Argomenti principali

- **La Sanità Pubblica tra crisi economica e federalismo**
- **Approcci terapeutici tra linee guida, nuove strategie e accesso ai farmaci**
- **Le comorbidità e le tossicità a lungo termine: quello che i trial non dicono**
- **I problemi emergenti: stato dell'arte e il contributo di ICONA**
- **HIV e tropismo**
- **HIV e risposta immune**
- **Patologie HIV e non HIV correlate**
- **L'inizio della terapia e lo switch del primo regime antiretrovirale**
- **I Progetti ICONA:** **WAS - World Association for Sexual Health**
  SNC - Sistema Nervoso Centrale

Accreditamento ECM

Verrà effettuata la richiesta di accreditamento al Ministero della Salute finalizzata all'attribuzione dei crediti formativi, secondo il programma per l'Educazione Continua in Medicina.

Segreteria Scientifica

Prof.ssa **Antonella d'Arminio Monforte**
Azienda Ospedaliera - Polo Universitario San Paolo
Via A. Di Rudinì, 8 - 20142 Milano
e-mail: antonella.darminio@unimi.it

Provider e Segreteria Organizzativa

Effetti srl
Via Gallarate, 106 - 20151 Milano - Rif. Federica Rebora
Tel 02 33432887 - Fax 02 38002105
e-mail: icona@effetti.it - www.effetti.it
www.fondazioneicona.org

Italian Cohort
I. C O.
N A.
Naive Antiretrovirals

Dossier **ICONA**: report della coorte

maggio 2011

A quindici anni dall'inizio della raccolta dei dati, la coorte ICONA continua a "fotografare" la realtà italiana dell'infezione da HIV in tutte le sue sfaccettature, offrendo un contributo molto importante alla comprensione delle modifcazioni della storia naturale di HIV e del suo impatto sulla popolazione sieropositiva.

Oggi la coorte ICONA può contare su un database di 8588 pazienti arruolati (254 nei primi mesi del 2011), che la rendono una dei punti di riferimento clinico italiano ed internazionale nel campo dell'infezione da HIV.

La professoressa **Antonella D'Arminio Monforte** commenta l'aggiornamento a maggio 2011, puntualizzando alcune delle evidenze più importanti, come il progressivo invecchiamento dei pazienti con HIV.

Nel corso degli anni, si sono modificate le caratteristiche dei pazienti: chi è oggi il soggetto con infezione da HIV in Italia? "Analizzando i dati più recenti, il paziente HIV è un paziente sempre più anziano (**figura 1**), in linea non solo con il riconoscimento sempre più tardivo dell'infezione, ma anche per l'invecchiamento della popolazione sieropositiva, per l'aumentata sopravvivenza dopo la diagnosi di HIV.

Le comorbidità non AIDS-correlate hanno indubbiamente un peso rilevante, sia nei pazienti *naive* che nei trattati: in particolare, nei *naive* è possibile notare la maggiore prevalenza di tumori non AIDS-correlati per tutte le classi di età considerate (< 50, 51-60, > 60), seguito da diabete, disturbi cerebrovascolari e deficit della funzione renale, in particolare con un picco negli ultra60enni. Più basse le prevalenza di infarto miocardico e di lipodistrofia. La **figura 2** si riferisce alla prevalenza di eventi tra i soggetti con almeno un evento, suddivisi per fasce di età.

Con il trattamento, però, la situazione clinica si

Fig. 1 I pazienti della coorte ICONA diventano sempre più anziani

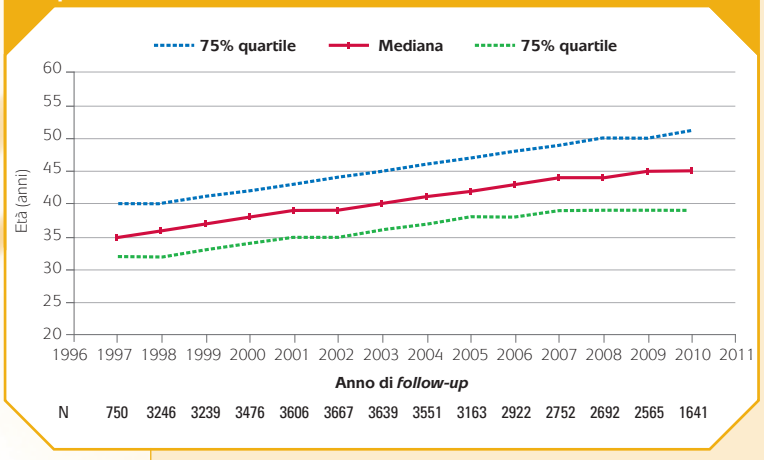


Fig. 2 Prevalenza delle diverse comorbidità non-AIDS correlate, per fascia di età nei pazienti *naive*

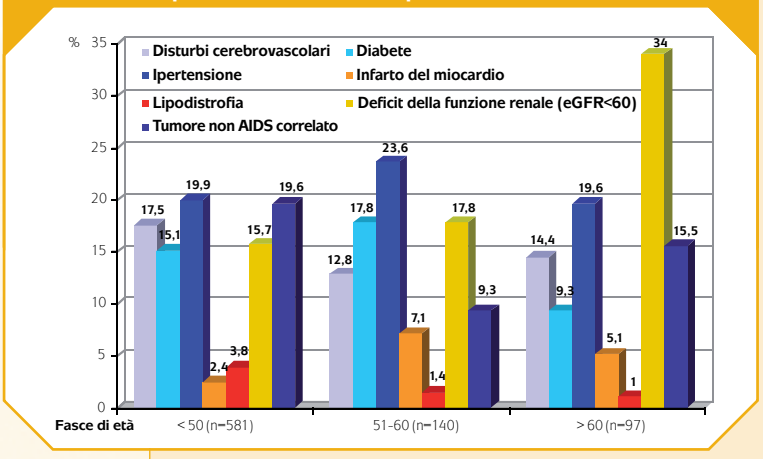
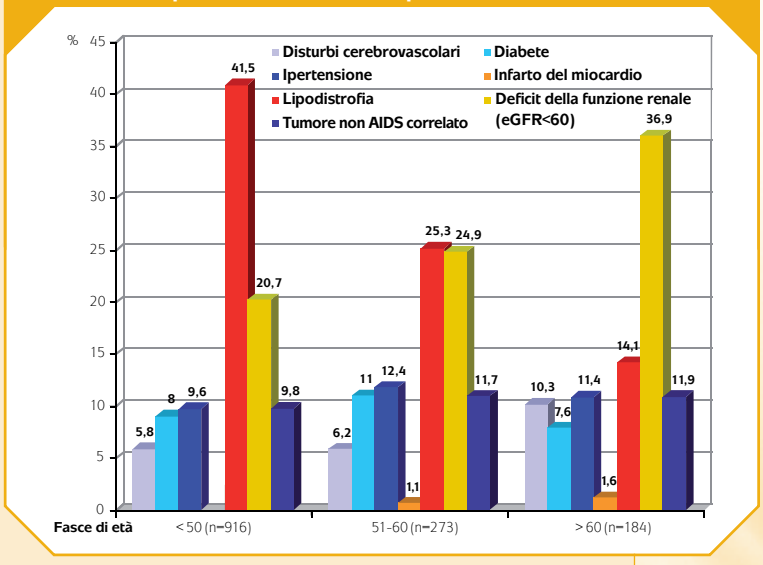


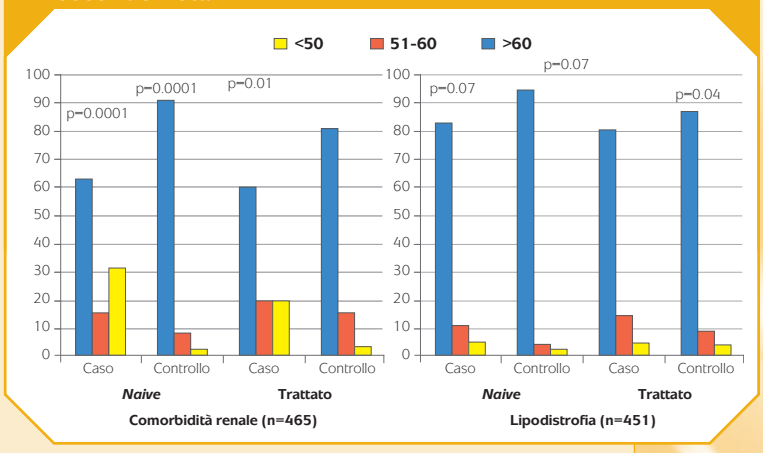
Fig. 3 Prevalenza delle diverse comorbidità non-AIDS correlate, per fascia di età nei pazienti trattati



modifica (**figura 3**) e l'impatto della HAART è evidente sull'aumento della lipodistrofia (soprattutto nei pazienti più giovani), e della disfunzione renale (in quelli più anziani), peraltro elevata anche in pazienti *naive*.

L'impatto dell'età del paziente sulla prognosi è importante: l'analisi caso-controllo mostra che le diverse comorbidità si verificano con frequenza maggiore in fasce di età più elevate rispetto ai controlli, sia nella popolazione non trattata che in quella trattata (**figura 4**). E questo dato si conferma per tutte le comorbidità: tumori non-AIDS correlati, diabete, malattia cerebrovascolare, infarto miocardico, disfunzione renale, osteoporosi, lipodistrofia. Questi nuovi dati confermano quanto già precedentemente segnalato sempre dalla coorte ICONA sulle pagine di *Clinical Infectious Disease* (1): l'età più avanzata rappresenta, insieme alla più bassa conta di CD4, un fattore associato in modo indipendente al rischio di sviluppare tumore. Venendo alle neoplasie non AIDS-definenti più frequenti, infine, nel paziente al di sotto dei 50 anni prevalgono il carcinoma della cervice, *in situ* il tumore dell'utero, l'epatocarcinoma ed il linfoma di Hodgkin, mentre nei pazienti oltre i 60 anni di età prevalgono il tumore polmonare e della mammella; si segnala una bassa prevalenza di tumore allo stomaco. Rispetto al report dello scorso novembre, è aumentata la proporzione di pazienti non italiani arruolati (19.7% vs 17.4% del 2010).

Fig. 4 Analisi caso-controllo di comorbidità renale e lipodistrofia nella popolazione *naive* e in quella trattata secondo l'età



Negli ultimi anni non sono cambiati i motivi per essere *naive* alla terapia: la causa principale è rappresentata dall'infezione di recente diagnosi, evidenziando quindi la necessità di ampliare il ricorso al test e le opportunità di diagnosi precoce. Tra le modalità di trasmissione dell'infezione, il contatto eterosessuale è al primo posto. Anche la causa principale di morte è rimasta invariata rispetto agli anni passati, l'infezione da HIV è al primo posto, seguita dalle epatopatie. Per quanto riguarda i farmaci, lo schema più utilizzato continua ad essere rappresentato da EFV + TDF + FTC, seguito da atazanavir/r + TDF + FCT e da lopinavir/r + TDF + FTC. La tossicità rappresenta ancora la principale causa di modificazione del regime ARV in corso (45.9%)".

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Prosperi MC, Cozzi-Lepri A, Castagna A, et al.** Incidence of malignancies in HIV-infected patients and prognostic role of current CD4 cell count: evidence from a large Italian cohort study. *Clin Infect Dis. 2010; (9):1316-21.*

Roma 17-20 luglio 2011

6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention

IAS 2011

Presentati dati sull'efficacia e la tollerabilità degli inibitori dell'integrasi di nuova generazione

In primo piano all'appuntamento mondiale temi come l'accesso ai farmaci e, in generale, il miglioramento della salute globale. Sono stati presentati 1.100 abstract, di cui oltre il 25% frutto di ricerca di partecipanti provenienti dall'Africa. Ampissimo lo spazio dato alla prevenzione, in termini di controllo dell'epidemia, in tutti gli aspetti legati alla PrEP, allo sviluppo di vaccini, all'applicazione di microbicidi, all'efficacia della circoncisione e ai risultati del *"test to treat"*. Protagoniste anche le nuove molecole e strategie di trattamento, oltre ad un'esamina dettagliata dello stato dell'arte delle coinfezioni e comorbidità emergenti.

Terapia ARV

Circa il 90% dei pazienti può raggiungere la soppressione virale entro un anno di trattamento, ma il recupero di cellule CD4+ fino a livelli normali non sempre si realizza, come affermato dagli sperimentatori del COHERE che, su un totale di 66.147 pazienti in terapia ART e virosoppressi, hanno osservato che il 16% di tali pazienti manteneva la conta dei CD4+ sotto le 200 cellule/mmc e il 26% tra le 200 e le 350 cellule/mmc *(Abs. WELBB01)*. Lo sviluppo di eventi AIDS-correlati o morte era superiore e più rapido nei pazienti con CD4+ < 200 cellule/mmc (30.5/1000 pazienti anno).

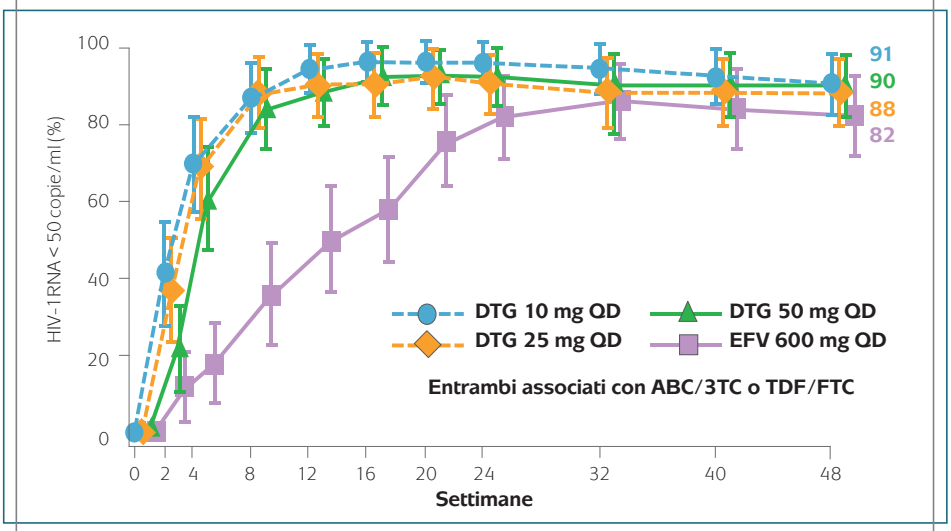
Lo studio 183-0145 ha confrontato in 702 pazienti pretrattati efficacia e tollerabilità di elvitegravir (EVG - INI di nuova generazione) *once-day*, vs raltegravir BID *(Abs. WELBB05)*. EVG e RAL sono risultati ugualmente efficaci a 48 settimane, quando somministrati con un PI/r attivo (tabella 1), rispettivamente col 59% e

Tabella 1 EVG non è inferiore a RAL alla settimana 48

Outcomes (settimana 48)	EVG	RAL
THIV-1 RNA < 50 copie/mL, %		
TLOVR* (soppressione mantenuta e confermata alla settimana 48)	59	58
Per protocollo	75	73
Mediana CD4+, aumento rispetto al basale, cellule/mmc	138	147
Fallimento virologico, %	20	22
Rebound virale	11	16
Mai sotto le < 50 copie/mL	8	5
Interruzione, %		
Eventi avversi	2	3
Altro	19	15
**Differenza: 1.1% (95% CI: -6.0 to 8.2; P = .001)*		

Cohen MS, et al. IAS 2011. Abstract MOAX0102

Figura 1 Studio SPRING-1 (48 settimane): DTG verso EFV in pazienti *naive*



Van Lunzen J, et al. IAS 2011. Abstract TUAB0102

Importanti i risultati del confronto tra efavirenz e i nuovi INI e NNRTI

58% di pazienti che sopprimevano la carica virale sotto le 50 copie/mL.
I fallimenti virologici erano circa il 20% in entrambi i bracci, e circa il 20% dei pazienti in fallimento sviluppava resistenza agli INI.
Lo studio SPRING-1 ha confrontato un altro INI di nuova generazione, dolutegravir (DTG), somministrato QD a 10, 25 o 50 mg, con 600 mg di EFV QD, in 205 pazienti *naive (Abs. TUAB0102)*. I tassi di risposta (VL < 50 copie/mL), a 48 settimane, erano 88-91% nei bracci DTG e 82% nel braccio EFV, ma la soppressione virale indotta da DTG è nettamente più veloce e sostenuta (90-96% per DTG verso 58% per EFV a 16 settimane) (figura 1).
Tale differenza potrebbe essere dovuta alla miglior tollerabilità di DTG, e conseguente minor interruzione del trattamento, come riportato dagli Autori, specialmente per i sintomi a livello centrale (0% e 6% eventi per DTG ed EFV rispettivamente) e il *rash* cutaneo (0% e 4% rispettivamente). Anche il profilo lipidico di DTG risultava migliore, confrontato con un aumento di LDL-colesterolo totale indotto da EFV. La dose di 50 mg di DTG è stata scelta per gli studi di fase III.
Lersivirina (LRV), nuovo NNRTI ed EFV sono stati confrontati in uno studio di fase IIb in 195 pazienti *naive*, senza evidenza di mutazioni agli NNRTI al basale *(Abs. TUAB0101)*. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere 500 mg o 700 mg di LRV o 600 mg di EFV QD e sono stati stratificati secondo VL al basale (sopra o sotto le 100.000 copie/mL) e per Paese. L'analisi ITT a 48 settimane ha mostrato che il 79% pazienti trattati con entrambe le dosi di LRV raggiun-

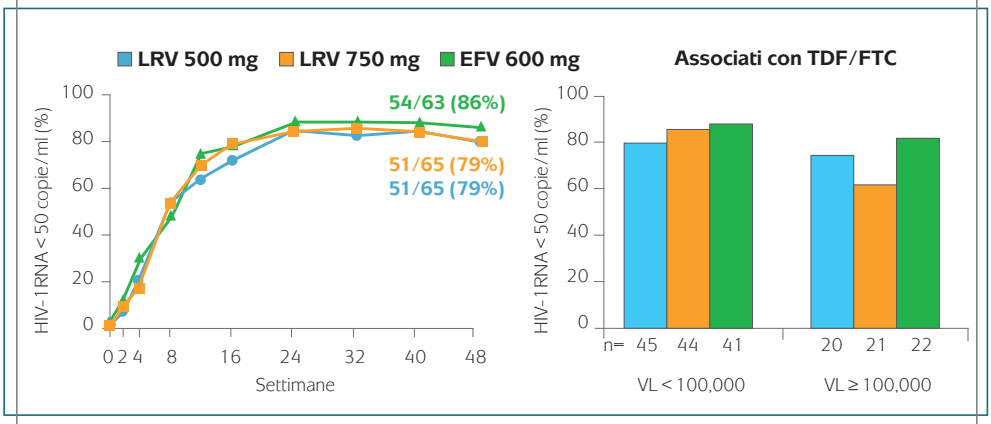
Lersivirina, nuovo NNRTI, ed EFV, sono stati confrontati in uno studio di fase IIb in pazienti *naive*

geva la soppressione della carica virale sotto le 50 copie/mL, contro l'89% nel braccio EFV, l'analisi dei sottogruppi ha dimostrato che entrambe le dosi di LRV performano meno bene di EFV nei pazienti a più alta carica virale al basale (75% vs 62% vs 82% rispettivamente) (figura 2).

Sono stati presentati studi sull'efficacia di regimi NRTI-*sparing*, come lo studio A4001078 di confronto tra MVC e FTC/TDF, entrambi combinati con ATV/r, nei pazienti *naive (Abs. TUAB0103)*. I pazienti con carica virale < 50 copie/mL erano il 75% e l'84% nella duplice vs triplice, tutti i pazienti in fallimento virologico tra la settimana 24 e la 48, trattati con MVC, avevano comunque un basso VL (< 200 copie/ml). Il trial RADAR *(Abs. MOPE214)* ha confrontato l'efficacia di una combinazione di raltegravir e darunavir/r verso TDF/FTC + DRV/r in 80 pazienti *naive*. Dopo 24 settimane di terapia, l'86% e l'87% dei pazienti trattati con RAL e TDF/FTC rispettivamente sopprimevano la carica virale sotto le 50 copie/ml; anche il recupero immunologico, il profilo di tollerabilità e l'impatto sulla funzionalità renale erano simili nei due gruppi.

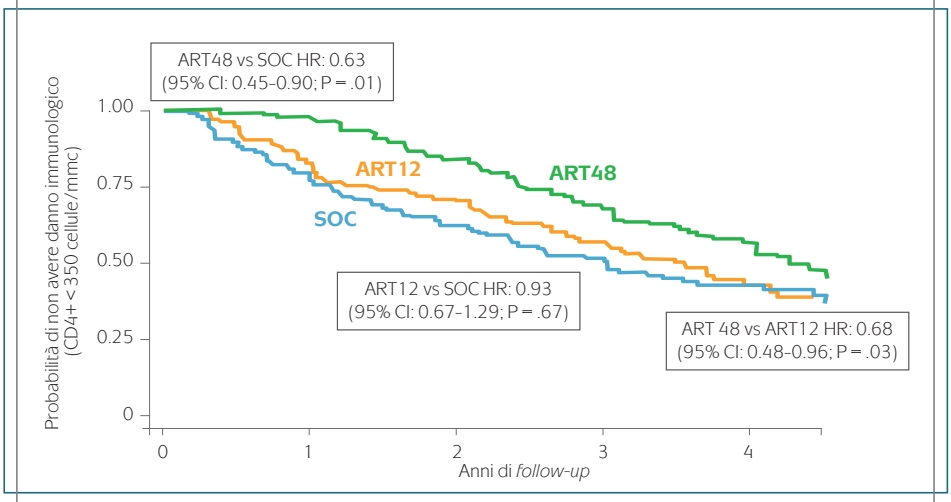
Lo studio SPARTAC *(Abs. WELBX06)* ha confrontato 3 diverse strategie nell'infezione acuta: 48 settimane (braccio ART-48), entro 6 mesi dall'infezione acuta; 12 settimane (braccio ART-12), entro 6 mesi dall'infezione acuta; nessun trattamento, ma monitoraggio del paziente (SOC). I 371 pazienti arruolati sono stati seguiti per una mediana di 4,5 anni, per verificare quale strategia riducesse il rischio di declino dei CD4+ sotto la soglia delle 350 cellule/mmc.

Figura 2 Lersivirina *versus* efavirenz in pazienti *naïve*: risultati a 48 settimane



Vernazza P, et al. IAS 2011. Abstract TUAB0101

Figura 3 **Studio SPARTAC: *Short-Course* ART *versus* No ART nell'infezione primaria da HIV**



Fidler S, et al. IAS 2011. Abstract WELBX06

Lo studio SPARTAC ha confrontato nell'infezione acuta 2 cicli di terapia di durata differente con l'assenza di terapia

Dopo il *follow-up*, nei pazienti ART-48 si riduceva il rischio di CD4 < 350 cellule/mmc o di iniziare il trattamento vs con il gruppo SOC (HR 0,63, 95% CI 0,45-0,90, p = 0.01). Nei soggetti del gruppo ART-12 non si riduceva, invece, il rischio di progressione dell'HIV (figura 3).

Co-morbidità e coinfezioni

E' stata dimostrata la correlazione tra demineralizzazione ossea e aterosclerosi subclinica, tra calcificazione delle arterie coronariche e ridotta densità ossea *(Abs. MOAB0102)*. Lo studio italiano è stato condotto in 812 pazienti, senza malattie cardiovascolari. I pazienti con calcificazione delle arterie coronariche (CAC > 100) erano i più anziani, spesso diabetici e sovrappeso. Viceversa un miglior profilo di rischio CV e maggior *clearence* della creatinina era tipico dei pazienti con CAC < 100. Evidente un'associazione significativa tra CAC e densità ossea femorale, ma non spinale.

Ma la relazione tra terapia HIV e rischio di fratture è lontana dall'essere lineare. Un'analisi condotta in 56.000 soggetti HIV+ tra il 1988 e il 2009 non ha stabilito una correlazione significativa tra fragilità ossea e ART, se non per TDF (HR 1.12, p < 0.001) e LPV/r (HR1.08, p = 0.015) *(Abs. MOAB0101)*.

Viceversa, lo studio PROGRESS ha dimostrato che l'associazione di LPV/r +

Allo IAS la prima presentazione completa dello Studio HPTN 052: l'uso routinario della ART riduce il rischio di trasmissione sessuale di HIV

Tabella 2 HPTN 052: analisi multivariata dei fattori associati alla trasmissione

Variabile	HR	95% CI
Trattamento, immediato vs ritardato	0.04	0.01-0.28
Conta CD4+ al basale, diminuzione di 100 cellule/mmc	1.24	1.00-1.54
HIV-1 RNA al basale, aumento di 1 $\log_{10}$ copie/mL	2.85	1.51-5.41
Uso del preservativo al basale, 100% *vs* < 100%	0.33	0.12-0.91
Sesso del *partner* infetto, uomini *vs* donne	0.73	0.33-1.65

Il 61% di trasmissione avveniva da pazienti infetti con conta di CD4+ > 350 cellule/mmc

Cohen MS, et al. IAS 2011. Abstract MOAX0102

RAL non comporta significative riduzioni di densità ossea a 96 settimane, *vs* TDF/FTC + LPV/r (riduzione del 5% vs 20% rispettivamente) *(Abs. TUL-BPE021)*. Inoltre l'uso di TDF in combinazione a PI è stato associato (HR 2.15) anche a patologia renale cronica in 2.963 soggetti sieropositivi della coorte Aquitaine *(Abs. WEPDB0104)*.

Il danno cognitivo rimane molto comune tra le persone che convivono con HIV ed è sicuramente legato ad un danno immunologico più severo e all'assenza di terapia: queste le conclusioni di uno studio osservazionale italiano, che ha arruolato 1.375 pazienti in terapia ART *(Abs. MOAB0103)*. I disordini neurocognitivi (HAND) sono stati suddivisi in tre categorie: demenza associata ad HIV, disordini neurocognitivi moderati, danni neurologici asintomatici.

In generale, la prevalenza di HAND era diminuita solo leggermente durante il periodo dello studio (1996-2010), dal 46% al 38%; anche la severità della patologia aveva un *trend* negativo (dal 30% al 18%), mentre negli ultimi anni è aumentata la malattia asintomatica. I fattori associati ad HAND sono età più anziana, inferiore livello di educazione, diagnosi di AIDS e bassa conta di CD4+. Sul fronte delle coinfezioni, è stato dimostrato che i pazienti con HCV genotipo 1b, rispondono meglio a boceprevir, rispetto a telaprivir, e sviluppano meno resistenza rispetto a quelli con HCV genotipo 1a *(Abs. WELBX04)*, negli studi di fase III di boceprevir (SPRINT-2/RESPOND-2).

Strategia *"Test to treat"*

Lo studio HPTN 052 ha dimostrato che il rischio di trasmissione sessuale si è ridotto del 96% con la somministrazione precoce di ART (p < 0.001) *(Abs.*

MOAX0102/MOAX0103). I soggetti sieropositivi di 1.763 coppie sierodiscordanti etero- o omosessuali sono stati randomizzati a ricevere ART immediatamente (CD4 compresi tra 350 e 550 cellule/mmc - braccio "immediato") o CD4+ < 250 cellule/mmc (braccio "ritardato"). Il tasso di trasmissione sessuale è stato determinato confrontando le sequenze virali con quelle dei *partner*. I fattori di rischio correlati alla trasmissione sono la diminuzione dei CD4+ di 100 cellule/mmc rispetto al basale e un aumento della carica virale di 1 log $_{10}$ copie/ml rispetto al basale (tabella 2).
Sorprendentemente, la maggioranza delle trasmissioni è stata rilevata quando il *partner* aveva una conta di CD4+ > 350 cellule/mmc, indicando che una strategia di prevenzione potrebbe avere successo solo trattando pazienti con conta di CD4+ superiore a tale soglia, contrariamente a quanto attualmente raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Lo studio ha inoltre raccolto informazioni su molti altri *endpoint.* Un totale di 105 partecipanti ha sviluppato un evento clinico durante i 3.304 anni/paziente (PY) di *follow-up*; 40 eventi sono stati registrati nel braccio "immediato" in confronto ai 65 eventi del braccio "ritardato"; il trattamento precoce non riduce il rischio di sviluppare tubercolosi polmonare, ma riduce significativamente il rischio di TB extrapolmonare, mentre non c'era differenza significativa tra i profili di tollerabilità dei due bracci.

Continuano gli studi sull'efficacia delle profilassi post esposizione con TDF/FTC

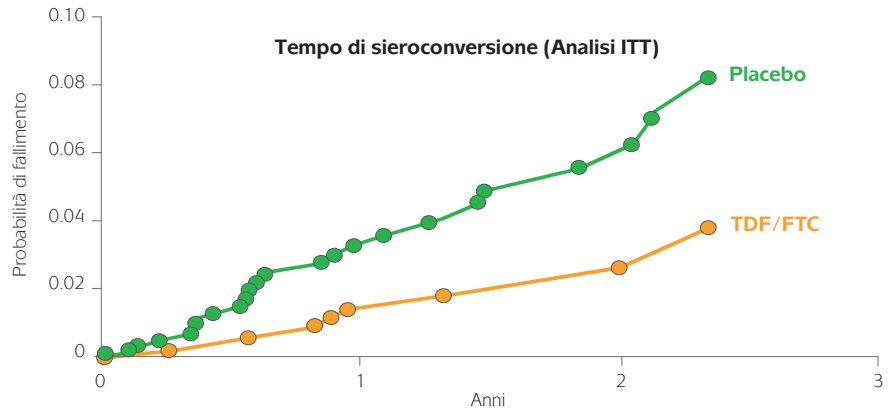
Profilassi pre-esposizione

Lo studio iPrEX ha dimostrato che TDF/FTC orale in soggetti omosessuali riduce il rischio di infezione del 44% *(Abs. WELBC04)*. Lo studio ha altresì sottolineato l'estrema importanza dell'aderenza al trattamento ed in particolare in questo tipo di strategia: in caso di alta aderenza il rischio era infatti ridotto del 73%.
L'efficacia della PrEP è stata studiata anche in soggetti eterosessuali, e sono stati presentati i dati di due studi: il trial *Partners* (efficacia di TDF e TDF/FTC verso placebo in coppie sierodiscordanti - *Abs. TUPE191*) e lo studio TDF2 (TDF/FTC verso placebo in uomini o donne eterosessuali - *Abs. WELBC01*). Nello studio TDF2, il 45% dei 1.200 partecipanti era di sesso femminile e, malgrado lo studio non fosse stato disegnato per avere una potenza sufficiente a dimostrare efficacia, e il tasso di infezioni fosse basso sia nei trattati che nel braccio placebo, l'efficacia nel braccio trattato con TDF/FTC era del 63% ed era statisticamente significativa verso placebo (figura 4).

A Roma sono stati presentati i risultati ottenuti nella riduzione della trasmissione verticale di HIV

Figura 4 TDF2: la PrEP con TDF/FTC riduce significativamente l'acquisizione di HIV

- *9 vs 24 pazienti hanno sieroconvertito nel braccio TDF/FTC vs il braccio placebo rispettivamente*
- *Efficacia protettiva generale di TDF/FTC: 62.6% (95% CI: 21.5-83.4; P = .0133)*



Thigpen MC, et al. IAS 2011. Abstract WELBC01

Profilassi durante l'allattamento e riduzione della trasmissione verticale

La metanalisi di 3 studi (SWEN, PEPI e BAN) ha dimostrato che l'uso esteso di nevirapina o zidovudina più nevirapina ai bambini riduce del 70% la trasmissione attraverso l'allattamento al seno *(Abs. WELBC03)*. Diversi gli schemi terapeutici, le modalità di trattamento di mamme e neonati e i tempi di trattamento, ma in tutti gli studi in oggetto è stato dimostrato che la soppressione della trasmissione attraverso l'allattamento non è più solo una speranza, considerando comunque che più prolungato è il tempo di trattamento e maggiore è la riduzione del rischio legato al trattamento.

PER ACCEDERE AD ABSTRACT/POSTER/WEBCAST DELLA 6TH IAS CONFERENCE L'INDIRIZZO WEB È:
HTTP://WWW.IAS2011.ORG

Efficacia e sicurezza di tenofovir nella pratica clinica: studio multicentrico europeo in 302 pazienti naïve con epatite cronica B

Pietro Lampertico, UO di Gastroenterologia I, Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano

Lo studio ha dimostrato per la prima volta l'efficacia e la sicurezza di tenofovir per la terapia dell'epatite cronica B in condizioni di pratica clinica

Gli studi registrativi hanno dimostrato l'efficacia e sicurezza di 4 anni di tenofovir (TDF) in pazienti *naïve* ad analoghi (1-3). Dei 176 pazienti HBeAg positivi, 96% ha ottenuto una soppressione virologica completa (HBV DNA < 69 UI/ml), 31% ha sieroconvertito ad anti-HBe e 10% è diventato HBsAg negativo.

Dei 250 pazienti HBeAg negativi, 99% è diventato HBV DNA negativo, ma nessuno ha perso l'HBsAg. L'analisi molecolare condotta sui pazienti viremici durante la terapia non ha dimostrato l'insorgenza di ceppi virali resistenti in alcun caso. I 4 anni di terapia con TDF sono stati ben tollerati, < 1% dei pazienti trattati ha avuto un aumento della creatinina sierica o una riduzione della fosforemia. Questi dati così incoraggianti e promettenti sono stati però generati in un gruppo di pazienti molto selezionati, con caratteristiche cliniche diverse da quelle dei pazienti con epatite cronica B che afferiscono ai centri epatologici italiani. Studi precedenti di pratica clinica hanno infatti dimostrato che i pazienti italiani con epatite cronica B che iniziano il trattamento con analoghi sono più anziani di quelli arruolati negli studi registrativi, hanno una malattia epatica più avanzata e sono affetti da altre patologie che richiedono spesso un trattamento farmacologico.

In uno studio retrospettivo/prospettico condotto in 19 centri europei, di cui molti italiani, ab-

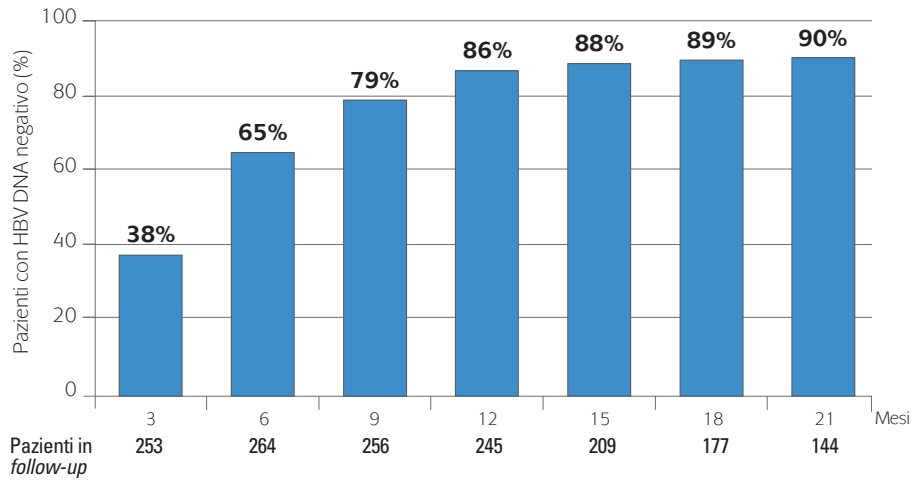
Tabella 1 Caratteristiche demografiche, cliniche e virologiche dei pazienti arruolati nello studio

Numero pazienti arruolati	302
Età, anni*	55 (19 - 80)
Maschi	222 (74%)
HBeAg negativi	241 (80%)
HBV DNA, log IU/ml*	5,9 (1,4 - > 9,0)
ALT, IU/L*	88 (11 - 3733)
Cirrosi	105 (35%)
HCC	28 (10%)
Malattie concomitanti	129 (43%)
Dose ridotta di TDF	6 (2%)
Durata della terapia con TDF, mesi*	21 (0 - 39)

*media *(range)*

Le percentuali di risposta virologica sono progressivamente aumentate durante il trattamento con tenofovir dal 65% al 90%

Figura 1 Risposta virologica, definita come HBV DNA indeterminabile, durante il trattamento con TDF



biamo arruolato tutti i pazienti con epatite cronica B, mai trattati i precedenza con analoghi, che hanno iniziato TDF dal Dicembre 2008 ad oggi (4). Scopo dello studio era valutare la risposta virologica, definita come HBV DNA non determinabile con metodiche PCR, sierologica, definita come sieroconversione ad anti-HBe e ad anti-HBs, e la sicurezza, definita soprattutto dalla funzione glomerulare e tubulare, in un gruppo di pazienti consecutivi non selezionati.

Sono stati arruolati 302 pazienti, la maggior parte erano pazienti maschi, HBeAg negativi senza cirrosi, con viremia e livelli di ALT moderatamente elevati (tabella 1) che sono stati seguiti in terapia per 21 mesi (0-39).

L'età (55 anni), la percentuale di pazienti con cirrosi (35%) e con malattie concomitanti (43%) erano molto maggiori di quanto osservato negli studi registrativi. Durante il trattamento le percentuali di risposta virologica sono progressivamente aumentate, dal 65% al mese 6 al 86% al mese 12 e 90% al mese 21 (figura 1).

I pazienti HBeAg negativi e quelli con viremie basali più basse (inferiori a 5 log IU/ml) hanno risposto più rapidamente dei pazienti HBeAg positivi e di quelli con viremie maggiori (figure 2 e 3). I tassi di sieroconversione ad anti-HBe e di normalizzazione delle transaminasi sono progressivamente aumentati durante la terapia fino a 23% e 84%, rispettivamente.

I fallimenti terapeutici sono stati pochi. Il 2% dei pazienti ha avuto una "non risposta primaria" definita come riduzione inferiore a 1 log della viremia alla settimana 12 (5), il 16% ha avuto una "risposta virologica parziale", cioè HBV DNA ancora determinabile alla settimana 48, e solo < 1% ha avuto un *breakthrough* virologico, definito come aumento

Figura 2 **Risposta virologica, definita come HBV DNA indeterminabile, in pazienti HBeAg positivi e HBeAg negativi**

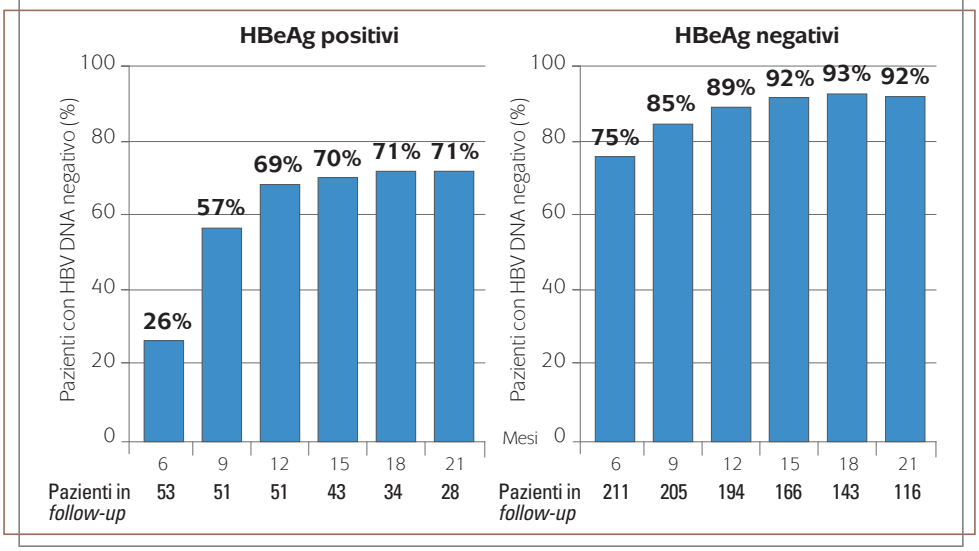
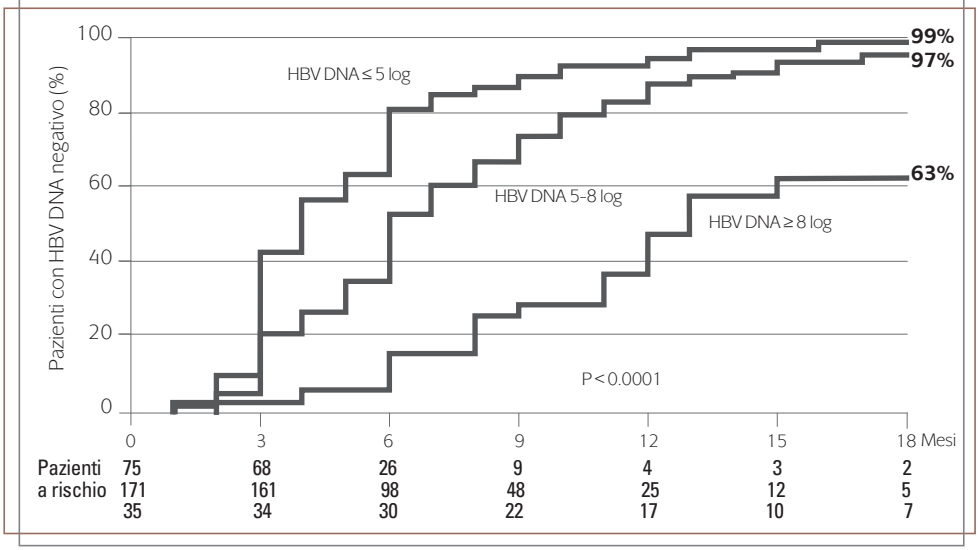


Figura 3 **Probabilità cumulativa di risposta virologica in funzione dei livelli basali di viremia**



L'elevata efficacia virologica di tenofovir è più rapida nei pazienti HBeAg negativi e con viremie basali più basse (< 5 log IU/ml)

della viremia > 1 log IU/ml in corso di terapia. La terapia è stata ben tollerata, non si sono verificati casi di sindrome di Fanconi o di tubulopatia acuta o cronica.

I risultati clinici ottenuti rendono tenofovir uno dei farmaci di prima scelta anche nel trattamento dei pazienti NUC-*naive*

Tabella 2 Sicurezza in pazienti trattati con TDF per 21 mesi

Caratteristiche dei pazienti	
Creatinina sierica, basale*	0.90 (0,4 - 5,2)
Creatinina sierica, ultima visita*	0.94 (0,4 - 8,2)
Aumento creatinina (> 0,5 mg/dl) vs basale	2/255 (0,8%)
Fosforemia < 2,0 mg/dl **	0/220 (0%)
Proteinuria (> 30 mg)**	1/106 (1%)
TMpo4/GFR ≤ 0.7 mmol/L**§	23/82 (28%)
Stop TDF x effetti collaterali	5 (2%)
Riduzione dose TDF x effetti collaterali	9 (3%)

*media *(range)*; ** ultima visita; § stima del riassorbimento tubulare del fosforo

Pochi pazienti hanno ridotto la dose di TDF per una riduzione di filtrato glomerulare, eGFR, probabilmente da attribuire alle patologie o i farmaci concomitanti e < 1% dei pazienti ha avuto proteinuria o glicosuria clinicamente rilevante (tabella 2).

In conclusione, questo studio europeo dimostra per la prima volta l'efficacia e la sicurezza di TDF per la terapia dell'epatite cronica B in pratica clinica. Elevati tassi di risposta virologica e sierologica associati a ottimo profilo di tollerabilità rendono TDF uno dei farmaci di prima scelta nel trattamento non solo dei pazienti resistenti alla lamivudina o gia esposti alla lamivudina, come dimostrato da molti studi, ma anche dei pazienti NUC-*naive*.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Heathcote E, Gane EJ, deMan RA, et al.** 3 Long Term (4 Year) Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment in HBeAg-positive patients (HBeAg+) with chronic hepatitis B (Study 103): Preliminary Analysis. *Hepatology 2010; Vol 52, N. 4 (Suppl): pag 556A, abstract 477.*
2. **Marcellin P, Buti M, Krastev Z, et al.** Continued efficacy and safety through 4 years of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B (study 102): preliminary analysis. *Hepatology 2010; Vol 52, N. 4 (Suppl): pag 555A, abstract 476.*
3. **Snow-Lampart A, Kitrinos KM, Chappell BJ, et al.** No resistance to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) detected following up to 192 weeks of treatment in subjects monoinfected with chronic hepatitis B virus. *Hepatology 2010; Vol 52, N. 4 (Suppl): pag 977A, abstract 1365.*
4. **Lampertico P, Soffredini R, Viganò M, et al.** Effectiveness and safety of tenofovir disoproxil fumarate in field practice: a multicenter European cohort study of 302 nuc-naive patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol 2011; Vol. 54, Supplement 1: S293-S294, abstract 731.*
5. **EASL Clinical Practice Guidelines**: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol 2009; 50:227-242.*

La gestione della tossicità nei pazienti HIV-positivi

Roberto Gulminetti Dipartimento di Malattie Infettive, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia

I pazienti in terapia antiretrovirale combinata (cART) presentano un maggior rischio di sviluppare una serie di complicanze, tipicamente associate all'invecchiamento fisiologico, come le malattie cardiovascolari, le neoplasie, l'osteoporosi, le patologie renali e altre patologie d'organo e la stessa cART non sembrerebbe in grado di ripristinare completamente la salute.

Il potenziale effetto di HIV sulla salute è probabilmente indotto da una serie di anomalie immunologiche che persistono nonostante la soppressione della replicazione dell'HIV. Questi cambiamenti sono in linea con alcune delle modifiche al sistema immunitario adattativo che si osservano in persone molto anziane ("immunosenescenza") e sono probabilmente legate anche alla persistente infiammazione.

L'infiammazione-HIV correlata e immunosenescenza sono state a loro volta correlate all'insorgenza precoce di altre patologie d'organo (1).

In attesa di nuove strategie terapeutiche, volte a prevenire o invertire tali difetti immunologici che ostacolano il raggiungimento di vita normale (immunomodulatori, vaccini, ecc.), la scelta di cART ottimale acquista importanza strategica progressiva, diventando sempre più un processo complesso, che deve trovare un suo equilibrio tra la sicurezza, l'efficacia e la tollerabilità e che è proteso alla ricerca dei farmaci ARV che mostrano la relativa miglior *performance* di sicurezza.

Le comorbidità emergenti sono associate all'accelerato processo di *aging* indotto dalle alterazioni immuni HIV-correlate

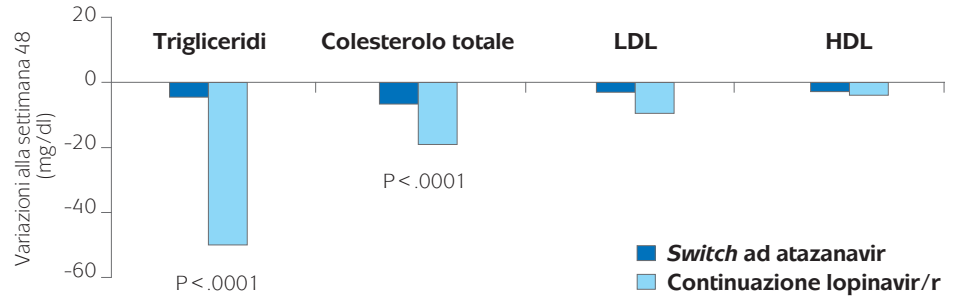
Patologie d'organo e gestione terapeutica

Tra le patologie che trovano maggior risalto nelle problematiche sulla gestione della cART troviamo:

- **la sindrome dismetabolica**

Una percentuale considerevole di pazienti HIV in cART (45-50%) mostra alterazioni della distribuzione del tessuto adiposo (lipodistrofia), associate a complicanze metaboliche come insulino-resistenza e dislipidemia. Diverse classi di ARV sono state in vario modo associate alla sindrome metabolica

Figura 1 **Studio ATAZIP: variazioni del profilo lipidico dopo *switch* ad atazanavir**



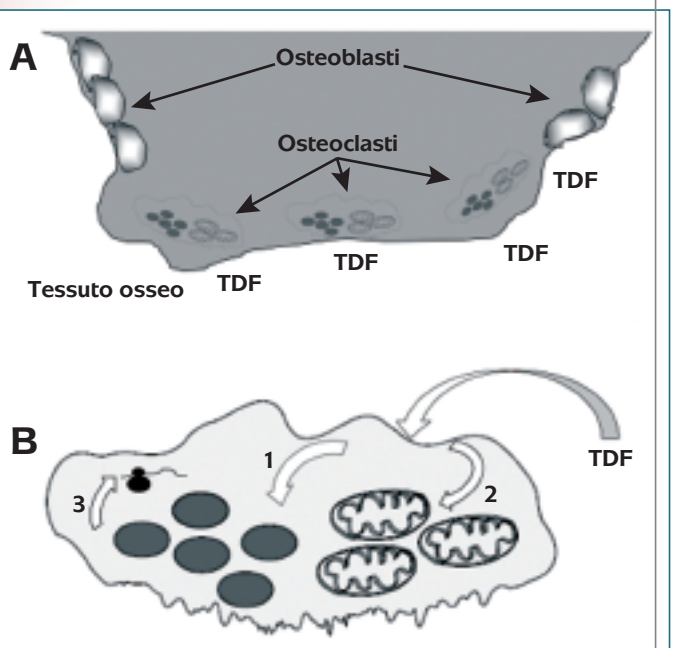
Mallolas J, et al. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 51(1), 29-36 (2009)

Malattie cardiovascolari, neoplasie, osteoporosi e patologie renali sono emerse in associazione all'esposizione a lungo termine alla cART

HIV-correlata. L'uso di inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) (analoghi della timidina e d-*drugs* di vecchia generazione) è stato associato alla lipodistrofia, mentre inibitori della proteasi (PI) sono stati considerati i principali responsabili di lipo-ipertrofia (2).

Con l'eccezione di atazanavir (ATV), che vanta anche un recupero del profilo lipidico nelle strategie di *switch* (3) (figura 1), gli altri PI sono stati anche associati alla resistenza periferica all'insulina.

Figura 2 Perdita di densità minerale ossea associata a tenofovir



A: *Uptake preferenziale di TDF (fosfato) da parte degli osteoclasti durante il riassorbimento osseo*

B: *Il nucleo e/o i mitocondri diventano bersaglio di TDF, che interferisce direttamente o indirettamente con la sintesi di DNA, alterandone l'espressione genica*

Grigsby F, et al. Therapeutic and Clinical Risk Management 6, 41-47 (2010)

■ il rischio cardiovascolare

Nel complesso, i dati hanno dimostrato un effetto cumulativo di utilizzo dei PI sul rischio cardiovascolare (studio DAD) (4). Tuttavia, considerando l'eterogeneità degli effetti metabolici intra-classe dei PI, si resta in attesa di nuovi e più limpidi dati, specialmente per i PI con un profilo metabolico più favorevole, come ATV e DRV.

La *Food and Drug Administration* (FDA), rivalutando i dati di 26 RCT condotti dal 1996 al 2010 (tra cui cinque studi ACTG) (5), ha recentemente escluso l'associazione tra uso di abacavir (ABC) e rischio cardiovascolare (rilevata nella coorte DAD), annunciandone anche una revisione delle indicazioni di sicurezza (6).

■ le alterazioni dell'omeostasi ossea

La prevalenza di osteopenia e osteoporosi è nettamente superiore nei soggetti in trattamento piuttosto che nei pazienti mai trattati con antiretrovirali.

La densità minerale ossea (BMD) diminuisce comunque dopo l'inizio cART e stabilizza in seguito, con differenze sostanziali a seconda dei farmaci utilizzati.

In tutti i principali studi di confronto, tenofovir (TDF) è stato comunque indicato come maggior responsabile del declino della BMD da cART (7, 8) (figura 2).

■ il danno renale

La nefropatia (HIVAN) è un reperto comune nei pazienti HIV e richiede una maggiore sorveglianza e attenta valutazione sulla selezione di farmaci ARV più favorevoli (9).

Il TDF è stato associato a danno renale sia di tipo tubulare che glomerulare (10); inoltre, è stata evidenziata (coorte EuroSIDA) un correlazione tra la sua esposizione cumulativa e un maggior rischio di sviluppare una nefropatia cronica (CKD), con un rischio relativo che tende a persistere a lungo dopo la sospensione del farmaco (11). Tra i PI, sono stati invece segnalati casi di cristalluria associata all'uso di IDV e ATV (12) ed anche l'associazione tra esposizione cumulativa a ATV/r, IDV/r e LPV/r e CKD, con un rischio che comunque rapidamente rientra con la sospensione del farmaci (11).

L'utilizzo concomitante di PI e TDF aumenterebbe il rischio di CKD (13). Negli ultimi anni l'armamentario ARV si è ampliato in modo significativo attraverso l'introduzione di nuove classi di farmaci, in particolare gli inibitori dell'integrasi e del CCR5, farmaci che possiedono profili metabolici favorevoli, caratteristiche farmacodinamiche e meccanismi di azione che li rendono possibili opzioni terapeutiche per i pazienti affetti da gravi comorbidità (14).

Dimostrata la correlazione tra esposizione cumulativa a tenofovir e nefropatia cronica

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Deeks S.** HIV infection, inflammation, immunosesescence and aging. *Annu. Rev. Med. 2011. 62:141-55.*
2. **Haubrich R, Riddler S, Di Rienzo G, et al.** Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment. *AIDS 23(9), 1109-1118 (2009). (Sottostudio metabolico dell'ACTG 5142).*
3. **Mallolas J, Podzamczer D, Milinkovic A, et al.** Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virological suppression receiving a LPV/r-containing HAART: the ATAZIP study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 51(1), 29-36 (2009).*
4. **Worm S, Sabin C, Weber R, et al.** Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J. Infect. Dis. 201(3), 318-330 (2010).*
5. **Ribaudo H, Benson C.A, Zheng E, et al.** No risk of myocardial infarction associated with initial antiretroviral treatment containing abacavir: short and long-term results from ACTG A5001-ALLRT. *Clin. Infect. Dis. 52(7), 929-940 (2011).*
6. **FDA Drug Safety Podcast for Healthcare Professionals.** Safety Review update of Abacavir and possible increased risk of heart attack: /Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm245452.htm
7. **McComsey G, Kitch D, Daar E, et al.** Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomised to recive abacavir-lamivudine od tenofovir disoproxil fumarate-entricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: ACTG 5224s a substudy of ACTG 5202. *J. Infect. Dis. 203(12), 1792-1801 (2011).*
8. **Grigsby F, Pharm L, Mansky L.M, et al.** Tenofovir-associated bone density loss. *Therapeutic and Clinical Risk Management 6, 41-47 (2010).*
9. **Röling J, Schmid H, Fischereder M, Draenert R, Goebel F.** HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin. Infect. Dis. 42(10), 1488-1495 (2006).*
10. **Peyrière H, Reynes J, Rouanet I, et al.** Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 35(3), 269-273 (2004).*
11. **Mocroft A, Kirk O, Reiss P, et al.** Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS. 24(11), 1667-1678 (2010). (EUROSIDA).*
12. **Anderson PL, Lichtenstein KA, Gerig NE, Kiser JJ, Bushman LR.** Atazanavir-containing renal calculi in an HIV-infected patient. *AIDS. 21(8), 1060-1062 (2007).*
13. **Morlat P, Vivot A, Dauchy F, et al.** Antiretroviral drugs and incidence of chronic kidney disease, ANRS CO3 Aquitaine cohort (2004-2008) *IAS 2011 Rome, Poster # WEPDB0104.*
14. **Corbeau P, Reynes J.** CCR5 antagonism in HIV infection: ways, effects, and side effects. *AIDS 23(15), 1931-1943 (2009).*

Monoterapia con PI/r e terapie standard a confronto: quale impatto per Regione Lombardia?

E. Foglia[5], D. Croce[1], A. Lazzarin[2], M. Galli[3], G. Rizzardini[4], F. Scolari[5], A. Vanzago[5], U. Restelli[5]
[1] Direttore del CREMS (Centro di Ricerca in Economia e *Management* in Sanità e nel Sociale) Università Carlo Cattaneo - LIUC, Castellanza
[2] Direttore della Divisione di Malattie Infettive - IRCCS San Raffaele, Milano
[3] Direttore della Terza Divisione di Malattie Infettive e Tropicali - Ospedale "L. Sacco", Milano
[4] Direttore della Prima e Seconda Divisione di Malattie Infettive e Tropicali - Ospedale "L. Sacco", Milano
[5] Ricercatore CREMS (Centro di Ricerca in Economia e *Management* in Sanità e nel Sociale) Università Carlo Cattaneo - LIUC, Castellanza

Partendo dallo studio MOLO (MOnoterapia LOpinavir) è stato sviluppato un metodo predittivo per analizzare l'impatto sul SSN di una strategia di ottimizzazione a monoterapia

Quali obiettivi e prospettive per *un impact assessment*

La malattia acuta è un fatto episodico. La malattia cronica domina la scena della cura e richiede un elevato assorbimento di risorse da parte dei Servizi Sanitari Nazionali e Regionali: rientra in questa seconda categoria anche l'infezione da HIV.

Se, da una parte, il quadro epidemiologico sopra descritto è reso ancora più complesso da moltissime variabili individuali, legate ai pazienti presi in carico, sotto un profilo meramente gestionale, gli imperativi per i *decision maker* che governano il mondo della salute sono la razionalizzazione e il monitoraggio delle risorse.

Cosa è possibile fare, dunque, per trovare delle soluzioni all'interno di una realtà che sembra completamente schizofrenica?

Con l'obiettivo di fornire delle evidenze utili sia per il miglioramento del percorso diagnostico, terapeutico e assistenziale dei pazienti HIV positivi, sia per il supporto al processo decisionale da parte degli enti regolatori e istituzionali che operano all'interno dei Servizi Sanitari Regionali, si è pensato di proporre uno studio che affrontasse il tema dell'innovazione tecnologica e delle possibili terapie innovative, attraverso tre strumenti di governo propri delle Regioni: (i) la normativa, (ii) la ricerca e (iii) la valutazione delle tecnologie sanitarie tramite applicazione dell'*Impact Assessment*.

Partendo, quindi, dalle evidenze scientifiche internazionali relative alle sperimentazioni condotte in tema di semplificazione a monoterapia *(Pulido et al., 2008; Delfraissy et al., 2008)* e dalle esperienze italiane al riguardo, principalmente il Progetto **MOLO** (**MO**noterapia **LO**pinavir) di Regione Lombardia, questa analisi vuole sviluppare un modello metodologico predittivo in grado di analizzare l'impatto sui sistemi sanitari regionali della proposta e implementazione di una alternativa farmacologica differente rispetto alle terapie standard nell'ottica di un'ottimizzazione, per la cura dei pazienti HIV-positivi. Tale argomento è di attualità e di interesse a tal punto che alcune Regioni italiane, tra le quali Lazio e Lombardia, hanno già prodotto documenti e raccomandazioni in materia.

Metodologie utilizzate

Dal punto di vista metodologico, al fine di determinare in modo analitico i possibili impatti dell'utilizzo del trattamento farmacologico con monoterapia con PI/r vs terapia standard, nello studio qui proposto è stata condotta una valutazione attraverso l'utilizzo degli *step* tipici dell'*Impact Assessment*, metodologia sempre più diffusa e accettata in ambito sanitario internazionale.

La valutazione di impatto è una metodica volta ad analizzare, sotto diverse prospettive (clinica, economica, sociale, legale, etica, politica, psicologica, etc...), l'impiego delle tecnologie in ambito sanitario, dove nella categoria di "tecnologia sanitaria" rientrano non soltanto le attrezzature sanitarie, ma anche i dispositivi medici, i farmaci, i sistemi diagnostici, le procedure mediche e chirurgiche, i percorsi assistenziali e gli assetti strutturali e organizzativi, attraverso i quali viene erogata l'assistenza sanitaria *(Carta di Trento, 2006; Battista, 2003; Banta, 2006)*, pertanto anche i regimi terapeutici.

Sono sei i momenti che devono essere presi in considerazione al fine di effettuare una indagine completa: per prima cosa la scelta delle alternative da studiare (monoterapia vs terapie standard), la conduzione di una valutazione economico-sanitaria completa (nel presente studio si tratta di una indagine di costo-efficacia), una valutazione di impatto sul *budget* (stima dei costi e risparmi per il Sistema Sanitario Regionale), impatto organizzativo, di etica ed equità, assumendo il punto di vista del paziente e, infine, sulla generalizzabilità dei risultati.

La popolazione di riferimento e i dati economici che sono stati utilizzati per popolare il modello sono relativi alla pubblicazione di Rizzardini e colleghi (2011) e fanno riferimento a una coorte di pazienti presi in carico tra il 2004 e il 2010 dalla Divisione I Malattie Infettive dell'A.O. Sacco di Milano (popolazione di età superiore ai 18 anni, con infezione da HIV, residente in Regione Lombardia).

Partendo da questa popolazione iniziale si sono stimate le percentuali di soggetti possibilmente eleggibili a monoterapia, in coerenza anche con quanto previsto all'interno dello Studio MOLO di Regione Lombardia (come criteri di inclusione: trattamento stabile con PI e analoghi nucleosidici da almeno 6 mesi, HIV-RNA < 50 copie/ml da almeno 6 mesi; linfociti CD4+ > 350/µl allo *screening*. Mentre come criteri di esclusione: nadir linfociti CD4+ < 100/µl; precedenti fallimenti a PI, se effettuati genotipi precedenti, presenza di una o più delle seguenti mutazioni: 32I, 33F, 46I/L, 47A/V, 50V, 54A/L/M/S/T/V, 76V, 82A/F/S/T, 84V, 90M; gravidanza o allattamento, HBsAg+); è utile rammentare come la monoterapia con PI/r rappresenti la massima semplificazione della strategia Less Drug Regimen (LDR), con l'obiettivo di ridurre il carico di farmaci e i costi per il SSN. Una volta individuati, all'interno del campione, composto da 1.576 soggetti, la percentuale di pazienti idonei a essere sottoposti a un regime di monoterapia farmacologica, secondo i criteri precedentemente elencati, nonché la percentuale di pazienti che possono proseguire il trattamento con regimi standard, si è proceduto ad applicare le percentuali riscontrate dall'indagine sul campione oggetto di studio, all'intero numero di pazienti HIV positivi trattati dalle strutture ospedaliere lombarde, nel loro complesso: pari a un totale di 23.721 pazienti (come da dati SIMIT - Direzione Generale Sanità, Regione Lombardia).

Tale approccio è stato utilizzato con la finalità di studiare l'impatto complessivo delle due alternative a confronto al fine di individuare

La stima dei soggetti eleggibili a monoterapia e a terapia standard è stata applicata al totale dei pazienti HIV lombardi, valutando l'impatto dell'utilizzo della monoterapia ad un anno (metodo storico) e l'evoluzione a 5 anni (metodo dinamico)

Secondo il modello statico, ad un anno è possibile ottenere una riduzione delle spese tra 10 e 22,6 milioni di euro, con un risparmio percentuale del 4-8%

le strategie di possibile ottimizzazione della cura dell'infezione da HIV sull'intera popolazione regionale. Importante sottolineare, a tal proposito, come alla base di tale modello vi sia un'ipotesi di tipo conservativo (efficacia minima, pari a 64% per monoterapia e 75% per terapie standard) e una ipotesi di tipo più flessibile (efficacia massima pari a 94% per monoterapia e 90% per gli altri regimi), che dipendono dall'efficacia e dalle ipotesi che sono sottostanti il modello statico (orizzonte temporale di un anno dopo l'introduzione della nuova terapia) e dinamico (evoluzione a 5 anni del sistema, dall'implementazione del nuovo regime terapeutico) così creati (complessivamente 6.468 pazienti o 3.220 pazienti di Regione Lombardia potenzialmente eleggibili, a seconda delle due ipotesi).

Risultati dei modelli

La valutazione di impatto a un anno (modello statico) propone un quadro complessivo di riduzione delle spese che può essere compreso tra i 10 milioni di euro, nei casi di minima efficacia, fino ad arrivare a 22,6 milioni di euro, nei casi di massima efficacia. Il risparmio percentuale che è possibile ipotizzare va dal 4% all'8% circa.

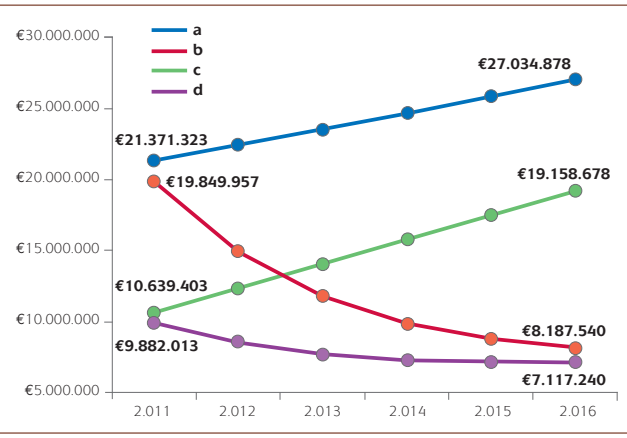
I margini di risparmio e l'ampliamento della gamma di terapie entro le quali il clinico può effettuare una scelta, spingono a fare pensare che sia una scelta valida quella di poter implementare, al tempo "0", la monoterapia con PI/r come ulteriore regime terapeutico. Ciò in quanto non si genererebbero maggiori spese per il sistema, bensì dei risparmi significativi. Ovviamente l'impatto complessivo di questi risparmi dipenderà dalla reale efficacia della monoterapia, elemento che sarà possibile riscontrare esclusivamente alla conclusione dello studio clinico di riferimento.

Il modello markoviano (dinamico) nasce dall'esigenza di cogliere la medesima problematica oggetto di indagine, ma con le caratteristiche aggiuntive di dinamicità, soprattutto in tema di condizioni cliniche e terapeutiche. Per il modello markoviano, infatti, a ogni ciclo (quindi a ogni anno aggiuntivo, fino ad arrivare ai 5 anni) corrisponde l'entrata di nuovi pazienti HIV positivi, pari al 5% in più dell'intero campione.

Essi, in controllo virologico, sono suddivisi in percentuali differenti tra pazienti in monoterapia e terapia standard. L'1% dei pazienti, a ogni ciclo, esce dal modello, in quanto deceduto. Dopo ogni ciclo una percentuale di pazienti pari all'efficacia sia per monoterapia sia per terapia standard permangono all'interno del modello, mentre una ulteriore percentuale pari a 1 meno l'efficacia, escono, effettuando *switch* a favore di altra terapia. Incrociando, quindi, queste informazioni con quelle relative ai valori minimi (64% vs 75%) e massimi (94% vs 90%) di efficacia e i costi pro-capite per paziente (7.076 euro per i pazienti in monoterapia e 10.427 euro per i pazienti in trattamento standard), si è giunti a creare quattro scenari principali, che dipendono proprio da come si incrociano queste informazioni (scenari a, b, c, d), come si può evincere dalla figura 1.

Analizzando i 4 scenari supposti all'interno del modello dinamico, diviene rilevante sottolineare come, in tutte le ipotesi, si delinei un dato di significativo risparmio, compreso tra i 9,8 milioni di euro e i 21,3 milioni di euro, arrivando, nel tempo, tra i 7,1 e i 27 milioni di euro. Anche nel modello markoviano a 5 anni, dunque, come avveniva per il modello statico, i risultati con efficacia maggiore forniscono un quadro di sempre migliore vantaggio e prospettiva per il sistema, in caso di implementazione della monoterapia, arrivando ad avere

Figura 1 Sintesi dei risultati del modello dinamico



Rielaborazione CREMS dei dati della ricerca

dei risparmi cumulati nei cinque anni compresi tra i 78,5 milioni e i 123,3 milioni di euro. Negli scenari che presentano dati di efficacia inferiori, pur presentando un continuo risparmio nei 5 anni presi in considerazione, si converge a un avanzo, al quinto anno dall'implementazione della nuova tecnologia, a 7-8 milioni di euro. Pur presentando tale situazione congiunturale, anche gli scenari più conservativi palesano un risultato che garantirebbe un *trend* di risparmi cumulati che si può stimare tra i 37,7 e i 53,3 milioni di euro.

Conclusioni e discussione

Attraverso tale studio pilota, si è quindi giunti a un'importante conclusione: è possibile garantire dei regimi terapeutici alternativi che siano di tipo integrativo addizionale o sostitutivo rispetto a quelli esistenti, non aumentando la spesa complessiva del sistema, anzi, addirittura giungendo a un risparmio complessivo per il Servizio Sanitario Regionale, consolidando questo dato non solo nel primo anno di implementazione della nuova terapia, ma con un impatto di lungo periodo. Ciò sta a significare che gli scenari proposti rappresentano un sicuro vantaggio nei confronti della possibilità di garantire ai clinici e ai pazienti una elevata presenza di alternative terapeutiche sul mercato, non perseguendo una specializzazione o una assenza di mercato, pur nella condizione di una riduzione delle spese per il sistema.

Tali considerazioni sono ulteriormente confortate dai risultati di costo-efficacia, che prefigurano un valore di costo-efficacia sempre inferiore e, quindi, sempre potenzialmente a vantaggio della monoterapia (tra i 7 e gli 11 mila euro, contro gli 11,6 o i 14 mila euro dei regimi standard). Inoltre dalle indagini organizzative e di impatto di equità, assumendo il punto di vista dei pazienti, si evidenziano delle buone percezioni e l'assenza di eventuali resistenze al cambiamento, sotto il profilo di prassi clinica.

Il risultato finale ipotizzabile, a fronte dell'indagine condotta, fa supporre, dunque, che la sperimentazione e l'implementazione di un simile regime terapeutico non abbia un impatto complessivamente negativo sui Sistemi Sanitari Regionali, anzi.

Già in uno scenario di parità di efficacia tra monoterapia e regimi standard, infatti, l'ipotesi di implementazione fa intravedere dei vantaggi; laddove si verifichi un dato di efficacia addirittura superiore, non sussisterebbe alcun dubbio sulla dominanza di un simile trattamento, rispetto agli altri fruibili.

Poiché non esiste ancora uno specifico risultato *real life* o relativo alla popolazione italiana, in merito ai regimi studiati, non è ancora saggio prendere definitivamente una posizione, soprattutto da parte dei *decision*

Gli scenari creati nel modello dinamico mostrano il vantaggio della sperimentazione e implementazione della nuova alternativa terapeutica in termini di costo-efficacia e di percezione del paziente

maker regionali, ma è opportuno essere oggettivi. Si evidenzia, infatti, soprattutto in questo momento di generale *austerity* per il mondo della Pubblica Amministrazione e a livello istituzionale/regolatorio, una forte necessità strutturale: effettuare delle scelte razionali, ma che possano garantire, al tempo stesso, una ottimizzazione dell'utilizzo delle risorse, garantendo, però, un buon livello dei servizi alla cittadinanza.

In questo caso, quindi, diviene elemento essenziale garantire una certa eterogeneità delle alternative terapeutiche, ma, al tempo stesso, non elevare le spese correlate ai File F, non solo a livello regionale, ma anche per i *budget* delle singole aziende sanitarie.

In questo contesto è evidente come fornire una garanzia di differenziazione non provochi dei maggiori costi gestionali per il Sistema, presentandosi, infatti, la possibilità di inserire tale regime tra quelli potenzialmente utilizzabili. Elemento quest'ultimo che consentirebbe un significativo risultato: una maggiore possibilità di scelta da parte del clinico prescrittore e dunque una più ampia disponibilità di alternative terapeutiche per i pazienti, con una riduzione delle spese complessive per il Servizio Sanitario Regionale o Nazionale di riferimento. La malattia cronica domina la scena della cura: l'infezione da HIV è una patologia cronica che richiede e assorbe un elevatissimo livello di risorse, siano esse materiali, ma anche immateriali, psicologiche o di qualità della vita.

È importante trovare il maggior numero di alternative e soluzioni, al fine di assicurare che siano compiute le migliori scelte possibili a livello economico-gestionale, con occhio e mente vigili alla qualità delle cure che viene garantita ai pazienti. Un'evoluzione degli scenari sanitari è possibile: si deve solo avere la forza di perseguire quelle strade che sono fondate sulle evidenze.

Si evidenzia, infatti, soprattutto in questo momento di generale *austerity* per il mondo della Pubblica Amministrazione e a livello istituzionale/regolatorio, una forte necessità strutturale: effettuare delle scelte razionali ma che possano garantire, al tempo stesso, una ottimizzazione dell'utilizzo di risorse, garantendo, però, un buon livello dei servizi alla cittadinanza, riducendo il carico farmacologico e quindi anche il livello di tossicità per il paziente.

E' stato evidenziato che con regimi terapeutici alternativi è possibile giungere ad un risparmio complessivo per il Servizio Sanitario Regionale anche nel lungo periodo garantendo la qualità delle cure ai pazienti

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Banta D.** (2003), The development of health technology assessment, *Health Policy 2003, 63(2): 121-132.*
2. **Battista RN.** (2006), Expanding the scientific basis of health technology assessment: a research agenda for the next decade, *Int J Technol Assess Health Care, 22(3): 275-280.*
3. **Carta di Trento.** 2006. Disponibile su: URL: *http://www.apss.tn.it*
4. **Impact Assessment Guidelines.** (2009), *15 Gennaio 2009, SEC(2009)92.*
5. **Delfraissy JF, Flandre P, Delaugerre C, et al.** (2008), Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naive HIV-infected patients, *AIDS, 22: 385-393.*
6. **Pulido F, Arribas JR, Delgado R, et al.** (2008), Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV, *AIDS, 22: F1-F9.*
7. **Pulido F, Delgado R, Perez-Valero I, et al.** (2008), Long-term (4 years) efficacy of lopinavir/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression, *J Antimicrob Chemother, 61:1359-1361.*
8. **Rizzardini G, Restelli U, Porazzi E, Ricci E, Casartelli L, Foglia E, Carenzi L, Citterio P, Orkando G, Maselli C, Croce D.** (2011), The Cost Of Hiv Disease In Northern Italy: The Payer's Perspective, JAIDS, *J Acquir Immune Defic Syndr 57(3).*

Faculty

ReAd files
Resistenza e Adesione alle terapie nella cura dell'AIDS

direttore scientifico
M. Moroni, Milano

comitato di redazione
A. Antinori, Roma
C. Balotta, Milano
T. Bini, Milano
S. Bonora, Torino
M. Borderi, Bologna
R. Bruno, Pavia
A. Castagna, Milano
S. Fagiuoli, Bergamo
A. Gori, Monza
S. Lo Caputo, Firenze
F. Maggiolo, Bergamo
G.C. Marchetti, Milano
L. Meroni, Milano
L. Milazzo, Milano
L. Monno, Bari
C. Mussini, Modena
L. Palmisano, Roma
D. Prati, Lecco
M. Puoti, Brescia
S. Rusconi, Milano
V. Svicher, Roma
M. Viganò, Milano

comitato scientifico
M. Andreoni, Roma
G. Angarano, Foggia
A. Antinori, Roma
S. Antinori, Milano
G. Antonelli, Roma
C. Balotta, Milano
S. Bonora, Torino
C. Boucher, Utrecht (NL)
L. Calza, Bologna
G. Carosi, Brescia
A. Castagna, Milano
R. Cauda, Roma
M. Clementi, Milano
R.T. D'Aquila, Nashville (USA)
A. d'Arminio Monforte, Milano
A. De Luca, Roma
A. De Rossi, Padova
G. Di Perri, Torino
R. Esposito, Modena
S. Fagiuoli, Bergamo
G. Filice, Pavia
M. Galli, Milano
J. Gatell, Barcellona (ES)
C. Giaquinto, Padova
G. Ippolito, Roma
C. Katlama, Parigi (FR)
D.R. Kuritzkes, Boston (USA)
J. Lange, Amsterdam (NL)
B. Larder, Cambridge (UK)
A. Lazzarin, Milano
S. Lo Caputo, Firenze
F. Maggiolo, Bergamo
F. Mazzotta, Firenze
L. Meroni, Milano
L. Minoli, Pavia
L. Monno, Bari
J.S.G. Montaner, Vancouver (CA)
C. Mussini, Modena
L. Palmisano, Roma
C.F. Perno, Roma
D. Prati, Lecco
M.B. Regazzi, Pavia
G. Rezza, Roma
D.D. Richman, San Diego (USA)
S. Rusconi, Milano
F. Starace, Roma
F. Suter, Bergamo
C. Torti, Brescia
S. Vella, Roma
C. Viscoli, Genova
V. Vullo, Roma
M. Zazzi, Siena

norme per gli autori

Gli articoli, di lunghezza massima di 5.500 battute, corredati da elementi iconografici e dai riferimenti bibliografici essenziali (massimo 10), dovranno essere inviati esclusivamente via e-mail, alla Redazione di **ReAd files** a Claudia Balotta o a Luca Meroni (readfiles@effetti.it).
Il Comitato di Redazione si riserva di valutarne la pubblicazione sulla testata.

editore

Editore: effetti © srl
Via Gallarate, 106 - 20151 Milano
www.effetti.it - www.readfiles.it
tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105
Direttore Responsabile: F. Tacconi
Coordinamento editoriale: C. Balotta, L. Meroni
Coordinamento redazionale: A. Invernizzi, M. Luciani
Impaginazione: M. Compostini
Segreteria di Redazione: E. Valli
Stampa: Magicgraph srl - Via Galvani, 2 - 21052 Busto Arsizio (VA)

ReAd files

ReAd files

Resistenza e Adesione alle terapie nella cura dell'AIDS

Major Sponsor:

Abbott Virology

Bristol-Myers Squibb Company

GILEAD

MSD

Altri Sponsor:

Boehringer Ingelheim