

2. Terapie dell'infezione da HIV in Italia: farmacoutilizzazione e stima delle necessità terapeutiche appropriate

di *Cristina Bosetti*¹, *Paolo Bonfanti*², *Leonardo Calza*³,
*Antonella Castagna*⁴, *Anna Maria Cattelan*⁵, *Giuliano Rizzardini*⁶
e *Giuseppe Forastieri*⁷

Introduzione

L'assistenza rivolta alle persone con infezione da HIV costituisce un Livello Essenziale di Assistenza (LEA) così come riportato nell'allegato 1 al DPCM 29 novembre 2001 "Definizione dei Livelli essenziali di assistenza".

Questo livello di attenzione costituisce una presa d'atto delle Istituzioni Sanitarie Nazionali che l'infezione da HIV rappresenta e continuerà a rappresentare ancora a lungo un elevato onere socio sanitario.

Il Burden of illness (BOI), termine traducibile in italiano come "onere della malattia", è di solito utilizzato per indicare sia l'onere causato direttamente al singolo paziente (e alla sua famiglia), sia l'onere che la malattia arreca alla comunità di appartenenza del paziente.

Concorrono a determinare il BOI il Burden Clinico (gli aspetti di natura medica finalizzati a fornire un quadro completo della patologia oggetto di valutazione e del suo impatto sul singolo paziente o su una data popolazione), il Burden Umanistico (il carico soggettivo legato a una malattia: generalmente misurato come riduzione della Qualità della Vita Quality of Life, QoL) e il Burden Economico (impatto dei costi diretti e indiretti nei diversi stadi di severità e nelle diverse fasi della malattia).

L'impatto dell'infezione da HIV in Italia per l'anno 2012, in termini diretti di costi a carico del SSN, è compreso tra € 970 milioni e € 1,29 mi-

1. IRCCS, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano.
2. Struttura Complessa di Malattie Infettive Ospedale A. Manzoni, ASST di Lecco.
3. Clinica Malattie Infettive Policlinico S. Orsola-Malpighi, Università di Bologna.
4. Dipartimento di Malattie Infettive Ospedale San Raffaele, Milano.
5. Unità Operativa Complessa Malattie Infettive Azienda Ospedaliera, Università di Padova.
6. Dipartimento di Malattie Infettive Ospedale Luigi Sacco, Milano.
7. Fondazione Smith Kline.

liardi per anno, rispettivamente lo 0,9% e l'1,2% del finanziamento del SSN per il 2012. Lo stesso impatto percentuale si ha sul finanziamento indistinto dei LEA sempre nello stesso periodo (Di Nardo, 2014).

Agli inizi del 2016 la Fondazione Smith Kline ha costituito il gruppo di lavoro "Trattamento dell'infezione da HIV in Italia: farmacoutilizzazione e stima delle necessità terapeutiche appropriate". Composto da un panel di Medici Infettivologi esperti di clinica e ricerca in HIV, il gruppo si propone di analizzare l'utilizzo attuale (attraverso l'analisi delle DDD per classe terapeutica e per molecola) dei farmaci ARV in Italia, e confrontarlo con il bisogno terapeutico teorico calcolato attraverso le stime epidemiologiche e l'utilizzo appropriato per tipologia di paziente e fase di cura, come definito sulla base dei riferimenti disponibili in letteratura e mediante pareri condivisi.

Fase finale dell'attività sarà la costituzione di un Delphi panel composto dalle funzioni professionali coinvolte direttamente e indirettamente nell'assistenza rivolta alle persone con infezione da HIV e da rappresentanti di queste ultime. Il panel, il più possibile rappresentativo delle varie realtà territoriali italiane, discuterà gli argomenti proposti e giungerà alla definizione di statement condivisi a livello nazionale.

Seguirà la comunicazione e la discussione di questi ultimi nell'ambito di una platea allargata di clinici, Patient Advocacy Group (PAG), decisori istituzionali.

Epidemiologia dell'infezione da HIV in Italia

Il Sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione di HIV è stato istituito con il Decreto del Ministero della Salute del 31 marzo 2008 (Gazzetta Ufficiale n. 175, 28 luglio 2008).

In seguito alla pubblicazione del Decreto, molte regioni italiane hanno istituito un sistema di sorveglianza di questa infezione, unendosi ad altre regioni e province che già da vari anni si erano organizzate in modo autonomo e avevano iniziato a raccogliere i dati.

Nel Decreto viene affidato al Centro Operativo AIDS (COA) il compito di raccogliere le segnalazioni, gestire e analizzare i dati e assicurare il ritorno delle informazioni al Ministero della Salute.

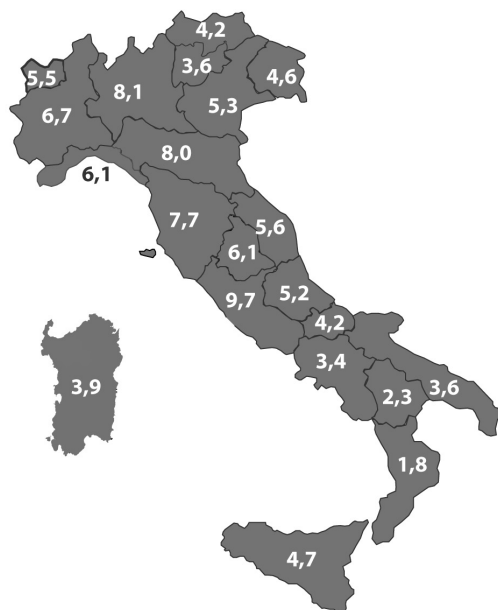
Al Sistema di sorveglianza vengono notificati i casi in cui viene posta per la prima volta la diagnosi di infezione da HIV, a prescindere dalla presenza di sintomi AIDS-correlati. I dati vengono raccolti dalle regioni che, a loro volta, li inviano al COA.

Dal 2012 i dati sulla sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV sono disponibili per tutte le regioni italiane. Nel 2014, sono state ri-

portate 3.695 nuove diagnosi di infezione da HIV pari a 6,1 nuovi casi per 100.000 residenti (Fig. 1). Questa incidenza pone l'Italia al dodicesimo posto tra le nazioni dell'Unione Europea. Negli anni si osserva un aumento dell'età mediana alla diagnosi, nonché un cambiamento delle modalità di trasmissione: diminuisce la proporzione di consumatori di sostanze per via iniettiva, ma aumentano i casi attribuibili a trasmissione sessuale, in particolare tra maschi che fanno sesso con maschi (MSM). Il Registro Nazionale AIDS è attivo sin dall'inizio degli anni '80 e ancora oggi fornisce importanti informazioni utili per monitorare le persone con HIV; nel 2014 sono stati segnalati al COA 858 casi di AIDS, pari a un'incidenza di 1,4 nuovi casi per 100.000 residenti. Oltre il 50% dei casi di AIDS segnalati nel 2014 sono osservati in persone non consapevoli di essere HIV-positive. La maggior parte delle persone con infezione da HIV (92,6%), seguita presso i centri clinici di malattie infettive, è in terapia antiretrovirale (Camoni, 2015).

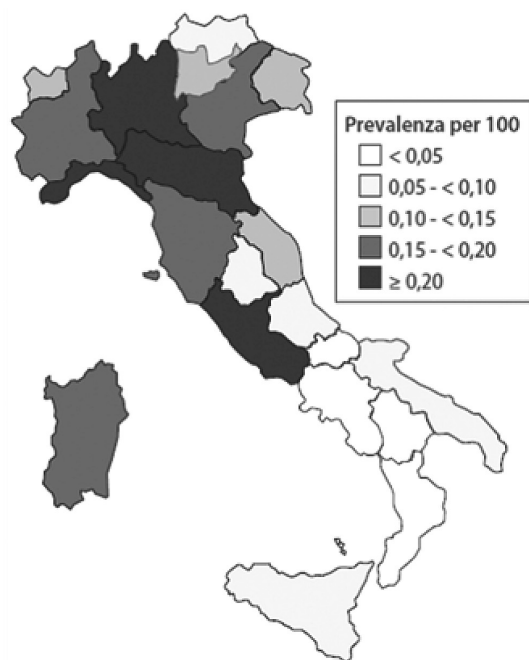
Nel 2013 la prevalenza nazionale dell'infezione da HIV si attestava sullo 0,16%. A livello regionale si andava dallo 0,02% del Molise allo 0,30% della Lombardia (Fig. 2) (Ferriero, 2014).

Fig. 1 - Incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV (per 100.000 residenti) per regione di residenza (2014)



Fonte: ISS COA

Fig. 2 - Prevalenza di infezione da HIV e AIDS in Italia nel 2012 (per 100 residenti)



Fonte: ISS COA

Al 31 dicembre 2012 in Italia i pazienti con infezione da HIV accertata e in follow up presso centri di Malattie Infettive erano 94.146 (*ibidem*).

Negli anni 2013 e 2014 le nuove diagnosi di infezione da HIV sono state rispettivamente 3.811 e 3.695. Il totale pertanto al 31 dicembre 2014 è di 101.652 pazienti con HIV (Tab. 1).

Nel 2014 il 90,9% dei pazienti risultava seguito presso i centri di Malattie Infettive per un totale di 92.403 soggetti.

Nello stesso periodo il 92,6% dei pazienti risultava in terapia ARV per un totale di 85.565 soggetti.

Non è ancora noto il dato delle nuove infezioni per il 2015. Dal 2009 al 2014 però la media delle nuove infezioni è stata di 3.816 (Camoni, 2015).

Utilizzando tale valore per stimare il numero di nuove infezioni nel 2015 si arriverebbe a 105.468 soggetti HIV+. Assumendo che la percentuale dei pazienti seguiti e in terapia sia uguale al 2014, quelli in terapia ARV nel 2015 sarebbero dunque 88.776.

Tab. 1 - Numero di nuove diagnosi di infezione da HIV, per regione di segnalazione e percentuale di copertura del Sistema di sorveglianza (2008-2014)

Regione	Anno inizio raccolta dati	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Totale
Piemonte	1999	354	349	324	295	272	323	277	2.194
Valle d'Aosta	2008	7	11	9	10	9	6	7	59
Liguria	2009	133	119	96	102	108	78	99	735
Lombardia	2009	nd*	806	878	946	1.103	987	845	5.565
Provincia Autonoma di Trento	1985	40	31	33	35	46	23	25	233
Provincia Autonoma di Bolzano	1985	12	17	22	30	17	18	20	136
Veneto	1988	360	292	324	251	314	273	277	2.091
Friuli-Venezia Giulia	1985	37	35	75	52	61	58	61	379
Emilia-Romagna	2006	480	491	443	428	432	354	372	3.000
Toscana	2009	nd*	274	331	279	264	304	283	1.735
Umbria	2009	nd*	46	37	61	68	57	64	333
Marche	2007	111	112	97	74	84	58	83	619
Lazio	1985	605	682	656	693	643	613	598	4.490
Abruzzo	2006	36	31	63	39	48	57	59	333
Molise	2010	nd*	nd*	4	7	3	7	11	32
Campania	2008	167	211	212	194	247	193	179	1.403
Puglia	2007	140	136	150	171	129	133	118	977
Basilicata	2009	nd*	0	14	7	15	5	12	53
Calabria	2009	nd*	20	115	17	9	10	20	191
Sicilia	2009	nd*	162	144	196	186	193	221	1.102
Sardegna	2012	nd*	nd*	nd*	nd*	88	61	64	213
Totale		2.482	3.825	4.027	3.887	4.146	3.811	3.695	25.873
<i>Percentuale di copertura del Sistema di sorveglianza (%)</i>		65,8	90,1	97,8	97,8	100,0	100,0	100,0	
Incidenza per 100.000 residenti (calcolata sui denominatori delle regioni segnalanti)		6,7	6,6	6,8	6,5	7,0	6,4	6,1	

(*) nd = non disponibile

Fonte: ISS COA

Tab. 2 - Distribuzione dei pazienti per linee terapeutiche

	Distribuzione pazienti per linea terapeutica					
	Anno 2104			Anno 2015		
	1 ^a linea	2 ^a linea	≥3 ^a linea	1 ^a linea	2 ^a linea	≥3 ^a linea
IPSOS Scope	49,4%	26,9%	24,7%	49%	26,9%	24,2%
n.	42.269	22.161	21.135	43.500	23.881	21.484
ICONA	48,9%	18,8%	32,4%	52,9%	17,5%	29,6%
n.	43.412	16.690	28.763	46.963	15.536	28.763

Fonte: IPSOS Scope, Fondazione ICONA

Come mostra la Tab. 2, i dati IPSOS Scope 2014 rilevano che il 49,4% dei pazienti si trovava nella 1^a linea di terapia, il 25,9% nella 2^a e il 24,7% nella 3^a e successive.

Si può stimare quindi che nel 2014 i pazienti in 1^a, 2^a e ≥3^a linea fossero rispettivamente 42.269, 22.161 e 21.135 (IPSOS Scope, 2016).

La stessa fonte per il 2015 rileva che il 49% dei pazienti si trova nella 1^a linea di terapia, il 26,9% nella 2^a e il 24,2% nella 3^a e successive.

Si può stimare quindi che nel 2015 i pazienti in 1^a, 2^a e ≥3^a linea siano rispettivamente 43.500, 23.881 e 21.484.

Il rapporto giugno 2016 della Fondazione ICONA ha valori che si discostano, anche marcatamente, da IPSOS.

Per l'anno 2014 la proporzione di pazienti nelle varie linee terapeutiche secondo l'anno di calendario è del 48,9% dei pazienti per la 1^a linea di terapia, il 18,8% nella 2^a e del 32,4% nella 3^a e successive.

Si può stimare quindi che nel 2014 i pazienti in 1^a, 2^a e ≥3^a linea fossero rispettivamente 43.412, 16.690 e 28.763.

Per il 2015 i valori riportati sono rispettivamente 52,9%, 17,5%, e 29,6%.

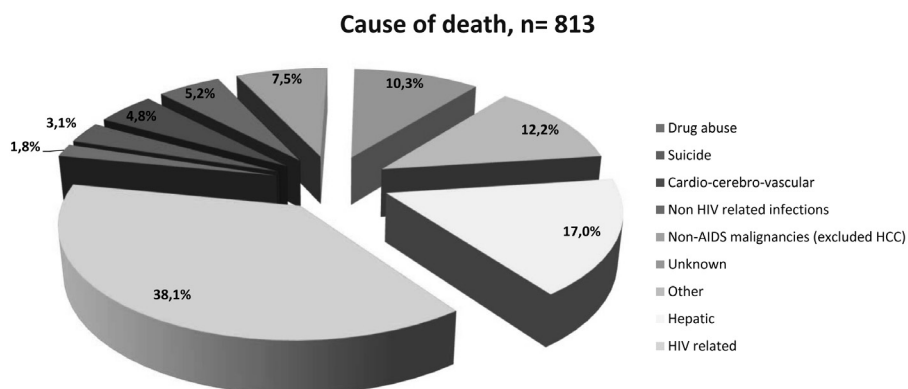
Si può stimare quindi che nel 2015 i pazienti in 1^a, 2^a e ≥3^a linea fossero rispettivamente 46.963, 15.536 e 26.278.

A questi numeri andrebbe sottratto il dato della mortalità, tenendo conto che il dato ufficiale ISTAT dei decessi per AIDS è fermo al 2012.

In tale anno sono stati segnalati 635 decessi per AIDS (Camoni, 2015).

Il Report ICONA gennaio 2016 indica che nell'anno 2015 i decessi per cause HIV correlate abbiano rappresentato il 38,5% del totale delle morti (Fig. 3).

Fig. 3



Fonte: Fondazione ICONA

Questo dato porterebbe ad una stima della mortalità per tutte le cause di circa 1650 decessi l'anno nella popolazione HIV.

Materiali e metodi

Calcolo del consumo di farmaci della classe ATC J05 (antivirali per uso sistemico)

I dati relativi al consumo di farmaci della classe J05 della classificazione Anatomico Chimico-Terapeutica (Anatomical Chemical Classification, ATC) in Italia e nelle diverse Regioni italiane sono stati prodotti dalla società IMS Health, società internazionale che si occupa di indagini di mercato e sono relativi ad un periodo di 24 mesi, dal gennaio 2014 al dicembre 2015.

Per ciascun farmaco appartenente alla classe degli antivirali per uso sistemico (codice ATC J05) il valore della DDD (defined daily dose) – ovvero la dose media giornaliera di mantenimento del farmaco assunta da un paziente adulto per la sua indicazione principale attribuita in base al codice ATC e al principio attivo – è stato ottenuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO, 2015).

È una metodologia sviluppata per convertire e standardizzare i dati relativi ai volumi di vendita o alle diverse formulazioni (numero di compresse, ecc.) in un'unità di misura utile a stimare il numero di persone che ha assunto un determinato farmaco o classe di farmaci. Rappresenta l'unità di

misura utilizzata a livello internazionale, in ambito farmacoepidemiologico, per confrontare l'uso del farmaco tra diverse popolazioni nazionali o regionali, e tra periodi temporali diversi (Hartzema, 1998).

Le DDD sono state espresse in milligrammi (mg), ad eccezione per quei farmaci caratterizzati dall'associazione di più principi attivi (codice ATC J05AR), per i quali si è fatto riferimento al numero di unità di somministrazione (UD, unit dose; generalmente compresse).

Il numero di DDD per unità minime frazionabili (UMF, n. compresse, flaconi) di farmaco è stato ottenuto dividendo la quantità di principio attivo contenuta in ciascuna UMF per la DDD di tale principio attivo.

La stima delle DDD per 1000 abitanti die (negli anni 2014 e 2015) – ossia la frazione di pazienti trattati giornalmente ogni 1000 abitanti – per un determinato farmaco è stata poi ottenuta moltiplicando il numero di UMF di farmaco vendute annualmente (in ciascuna regione e in Italia nel complesso) per il numero di DDD di ciascuna UMF, e dividendo il valore per la popolazione di riferimento, ovvero la popolazione ISTAT italiana o regionale relativa al 1 gennaio 2014/2015 (ISTAT, 2015). Per tener conto della variabilità nelle caratteristiche demografiche (in termini di età e sesso) tra le varie regioni Italiane, la popolazione ISTAT in ogni regione è stata ricalcolata in base a specifici pesi, definiti nei rapporti OSMED dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA, 2016). La quantità ottenuta è stata poi moltiplicata per 1000 (per riportarla a 1000 abitanti) e divisa per 365 (per essere espressa al giorno).

$$\text{DDD per 1000 abitanti/die} = 1000/365 * (\text{totale UMF di farmaco per anno} * \text{DDD per UMF})/\text{popolazione riferimento}$$

Le DDD per 1000 abitanti/die totali per il complesso di tutti farmaci (codice ATC J05) e per ciascuna classe di farmaci

- ATC J05AE - Inibitori della Proteasi (IP)
- ATC J05AF - Inibitori della trascrittasi inversa nucleosidi (NRTI)
- ATC J05AG - Inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidi (NNRTI)
- ATC J05AR - Antivirali per il trattamento dell'infezione da HIV associazioni
- ATC J05AX - Altri antivirali per Inibitori dell'integrasi (INI) e Inibitori dell'Entry (IE)

sono state poi ottenute sommando le DDD per 1000 abitanti/die di ciascun farmaco appartenente alla classe. Inoltre, sono state calcolate le DDD per 1000 abitanti/die per i farmaci appartenenti alla classe degli INI (codici ATC J05AX08, J05AX11, J05AX12 e J05AR09) e per tutti gli altri farmaci della classe J05AX, esclusi gli INI.

Risultati

La Tab. 3 riporta i consumi di farmaci ARV (per classe), espressa in DDD/1000 abitanti/die, in Italia nell'anno 2015.

Tab. 3 - Utilizzatori di farmaci ARV, Italia 2015

	<i>DDD</i>	<i>N. utilizzatori</i>	<i>%</i>
Inibitori Proteasi, da soli o in associazione	0.58	35484	23.8
Inibitori Transcriptasi Inversa, Nucleosidi	0.34	20900	14.0
Inibitori Transcriptasi Inversa, Non Nucleosidi	0.24	14348	9.6
Antivirali HIV, Associazioni	1.03	62441	41.8
Inibitori Integrase	0.28	17216	11.5
Altri Antivirali	0.02	1292	0.9
<i>Totale Farmaci ARV</i>	<i>2.46</i>	<i>149378</i>	

Il valore della DDD più elevato è quello delle associazioni precostituite di farmaci ARV, seguito dagli IP, NRTI, INI, NNRTI, altri farmaci ARV.

Questa gerarchia di utilizzo rende conto della natura della terapia ARV, del numero di anni di disponibilità di una classe di farmaci, dalla mole di dati a disposizione e dall'evolversi delle raccomandazioni delle Linee Guida nel tempo.

Il dato relativo al numero di utilizzatori, molto superiore alle stime sopra riportate, è dovuto al fatto che la terapia ARV è classicamente una terapia di associazione (LL GG Italia 2015) e quindi il paziente assume contemporaneamente DDD di farmaci differenti.

Questo fenomeno è meno marcato nella prima linea di terapia, dove l'utilizzo di Fixed Dose Combination (FDC) fa sì che un numero elevato di pazienti assuma una sola UMF che rappresenta l'intera terapia di combinazione.

Una breve precisazione riguarda la categoria degli NRTI, nella quale almeno un principio attivo, il tenofovir disoproxil fumarato ha l'indicazione anche per il trattamento dell'epatite B cronica. Il dato degli utilizzatori in Tab. 3 risente di questo utilizzo aggiuntivo (Viread, RCP).

Il valore relativo agli utilizzatori è la risultante di tutti questi fattori.

Tab. 4 - Regimi raccomandati per l'inizio della cART

REGIME	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Regimi raccomandati		
TDF/FTC+RAL	[A]	[23-24,26,31-32]
TDF/FTC/EVG/COBI	[A]	[27-30,66]
TAF/FTC/EVG/COBI	[A]	[72]
TDF/FTC+DTG	[A]	[31-32,34]
ABC/3TC+DTG	[A]	[31-34]
ABC/3TC/DTG	[A]	[31-35]
TDF/FTC/RPV (in caso di valori di HIV-RNA < 100.000 cp/mL e conta di T CD4+ > 200 cellule/ μ L)	[A]	[12,14,18,19]
Regimi raccomandati in particolari condizioni		
TDF/FTC+ATV+r o TDF/FTC+DRV+r (in caso di condizioni non favorevoli l'aderenza, di necessità di iniziare il trattamento prima della disponibilità del risultato del test di resistenza, di inizio terapia in gravidanza)	[AII]	[7,11,20-22,26,28-29,34,42,69]
TDF/FTC+ATV/COBI o TDF/FTC+DRV/COBI (in caso di condizioni non favorevoli l'aderenza, di necessità di iniziare il trattamento prima della disponibilità del risultato del test di resistenza)	[AII]	[67,68]
<ul style="list-style-type: none"> • I regimi basati su NNRTI sono controindicati in caso di presenza di farmacoresistenza trasmessa relativamente agli NNRTI ed agli NNRTI. • ABC, causa HSR, è da utilizzare solo nei soggetti con negatività dell'allele HLA-B*5701. • COBI da non utilizzare con e-GFR<70 ml/min/1.73m². Dati di follow-up ancora limitati sulla funzione tubulare renale. EVG/COBI/FTC/TAF utilizzabile con eGFR > 50 ml/min • I regimi contenenti TDF/FTC + ATV+r o ATV/COBI o DRV+r o DRV/COBI sono da considerare raccomandati [AII] solo nelle condizioni specifiche riportate. In tutte le altre condizioni vengono considerati alternativi [B]. • DRV/r è da utilizzare al dosaggio 800/100 mg QD. • Nell'utilizzo di ATV/r e ATV/COBI va tenuto conto del rischio di iperbilirubinemia e le potenziali conseguenze di tale effetto collaterale sul paziente. • Il regime contenente TDF/FTC/RPV non è registrato per il trattamento di pazienti con valori di HIV-RNA > 100.000 copie/mL. • I regimi contenenti COBI non devono essere utilizzati al momento nella donna in gravidanza. <p>^{4p} = co-formulato; ⁺ = non co-formulato.</p>		

Fonte: Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1, dicembre 2015

A conferma di quanto l'uso delle FDC sia ampio, nella Tab. 4 possiamo vedere come tre dei cinque regimi disponibili in Italia e raccomandati per l'inizio della terapia ARV siano FDC.

Nelle linee di trattamento successive alla prima, per considerazioni di tipo clinico, virologico e farmacocinetico, non sempre è possibile somministrare regimi terapeutici compatti e l'utilizzo di FDC diminuisce (LL GG Italia 2015).

Per quanto riguarda l'andamento dell'utilizzo di farmaci nel biennio 2014-15, la Tab. 5 mostra come la classe degli INI abbia fatto registrare un incremento del 59%, passando da 0.18 a 0.28 DDD/1000 abitanti/die.

Tab. 5 - Utilizzo di farmaci ARV, ITALIA 2014 e 2015

	<i>DDD_2014</i>	<i>DDD_2015</i>	<i>Delta (%) DDD 2015/2014</i>
Inibitori della proteasi, da soli o in associazione	0.64	0.58	-9.3
Inibitori della transcriptasi inversa, nucleosidi	0.32	0.34	8.1
Inibitori della transcriptasi inversa, non nucleosidi	0.25	0.24	-4.0
Antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV, associazioni	0.99	1.03	3.5
Inibitori integrasi	0.18	0.28	59.3
Altri antivirali	0.02	0.02	-1.9
<i>Totale farmaci ARV</i>	<i>2.39</i>	<i>2.46</i>	<i>2.7</i>

Tab. 6 - Utilizzatori di farmaci ARV, ITALIA 2015

	DDD	N. utilizzatori	%	Delta 2015/2014
<i>Inibitori proteasi, da soli o in associazione</i>	0.58	35484		-9.3
Atazanavir	0.24	14372	40.5	-12.1
Darunavir	0.19	11732	33.1	7.7
Lopinavir/ ritonavir	0.08	4799	13.5	-23.8
Fosamprenavir	0.02	1506	4.2	-31.8
<i>Inibitori transcriptasi inversa, nucleosidi</i>	0.34	20900		8.1
Tenofovir disoproxil	0.22	13599	65.1	6.0
Lamivudina	0.09	5654	27.1	21.9
<i>Inibitori transcriptasi inversa, non nucleosidi</i>	0.24	14348		-4.0
Nevirapina	0.12	7367	51.3	-7.4
Efavirenz	0.05	3195	22.3	-19.6
Etravirina	0.04	2378	16.6	2.9
Rilpivirina	0.02	1408	9.8	99.6
<i>Antivirali HIV, associazioni</i>	1.03	62441		3.5
Emtricitabina /tenofovir disoproxil	0.37	22562	36.1	-9.1
Lamivudina/ abacavir	0.26	15653	25.1	7.6
Emtricitabina/ tenofovir disoproxil/ efavirenz	0.17	10197	16.3	-16.3
Emtricitabina/ tenofovir disoproxil/ rilpivirine	0.15	9000	14.4	87.6
Emtricitabina/ tenofovir disoproxil/ elvitegravir/ cobicistat	0.04	2302	3.7	574.5
<i>Inibitori integrasi</i>	0.28	17216		59.3
Raltegravir	0.18	11058	64.2	6.5
Dolutegravir	0.06	3857	22.4	4437.6
Maraviroc	0.02	1273	7.4	-0.7
<i>Altri antvirali</i>	0.02	1292		-1.9
<i>Totale ARV</i>	2.46	149378		2.7

Se vogliamo analizzare le dinamiche all'interno delle classi, possiamo osservare nella Tab. 6 come due principi attivi abbiano fatto registrare nel biennio di riferimento gli incrementi più ragguardevoli.

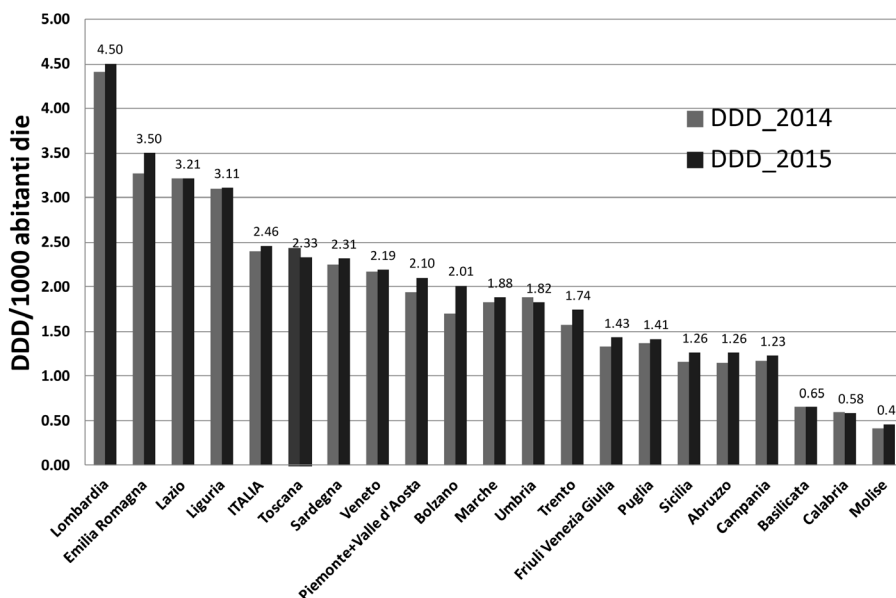
Per gli NNRTI la rilpivirina, sia come principio attivo singolo che coformulata in FDC ha avuto rispettivamente incrementi del 99.6% e dell'87.6%.

Per gli INI, l'elvitegravir coformulato in FDC ha fatto registrare un incremento del 574.5% e il dolutegravir del 4437.6%.

Queste nuove molecole sono giunte alla commercializzazione recentemente e grazie alle raccomandazioni delle Linee Guida hanno dato impulso all'utilizzo della classe.

Vale la pena addentrarsi nei dati relativi all'utilizzo dei farmaci ARV nelle varie Regioni Italiane.

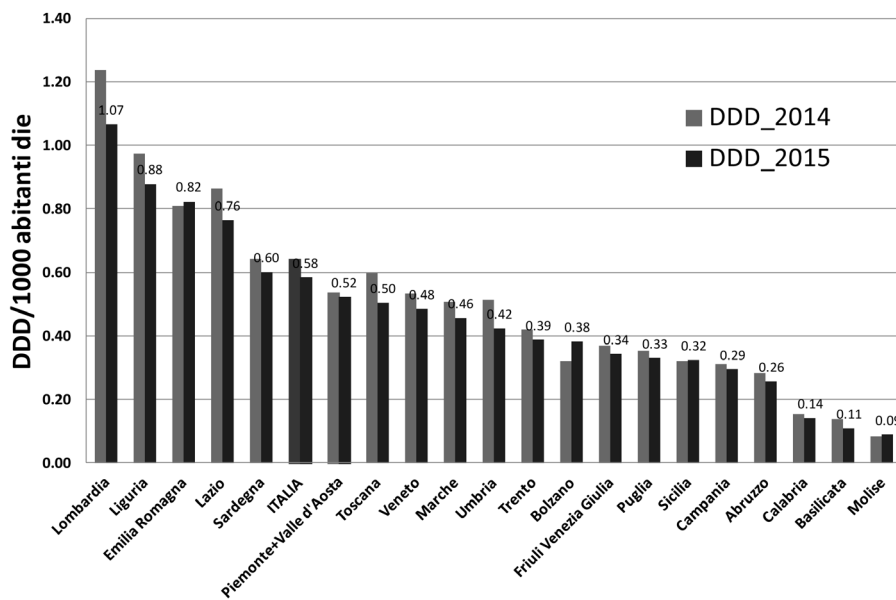
Fig. 4 - Totale farmaci ARV



Nella Fig. 4 possiamo osservare come l'utilizzo di farmaci ARV veda alcune Regioni del Centro-Nord sopra la media Italia, come conseguenza dei dati di prevalenza dell'infezione da HIV.

Se andiamo ad analizzare il consumo di PI, emerge una certa variabilità fra Regioni e si vede per esempio come la Sardegna si posizioni sopra la media Italia e la Liguria superi Emilia Romagna e Lazio (Fig. 5).

Fig. 5 - Inibitori proteasi, da soli o in associazione



Discorso analogo per quanto riguarda gli NRTI che vedono al primo posto per consumo l'Emilia Romagna, seguita dal Veneto (Fig. 6). Il balzo in avanti è dovuto al valore elevato della DDD/1000 ab/die rispettivamente di 0.74 e 0.49, in larga parte frutto del non utilizzo delle FDC in alcune aree di queste Regioni come strategia di ottimizzazione delle risorse (Fig. 6).

La tabella riguardante gli NNRTI mostra la Toscana e il Veneto sopra la media nazionale e la Provincia Autonoma di Bolzano al primo posto. In quest'ultimo caso, l'uso elevato di nevirapina ed efavirenz (rispettivamente 0.53 e 0.23 DDD) giustifica la posizione (Fig. 7).

L'uso delle FDC nelle varie regioni mostra un andamento molto simile a quello del totale dei farmaci ARV, fatto salvo il dato dell'Emilia Romagna che scende al quarto posto per i motivi appena discussi (Fig. 8).

Fig. 6 - Inibitori transcriptasi inversa, nucleosidi

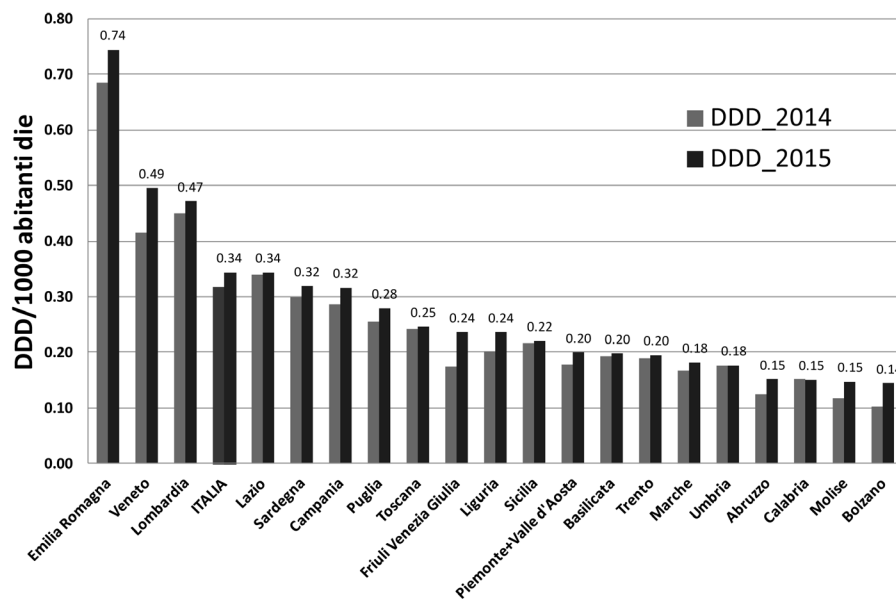


Fig. 7 - Inibitori transcriptasi inversa, non nucleosidi

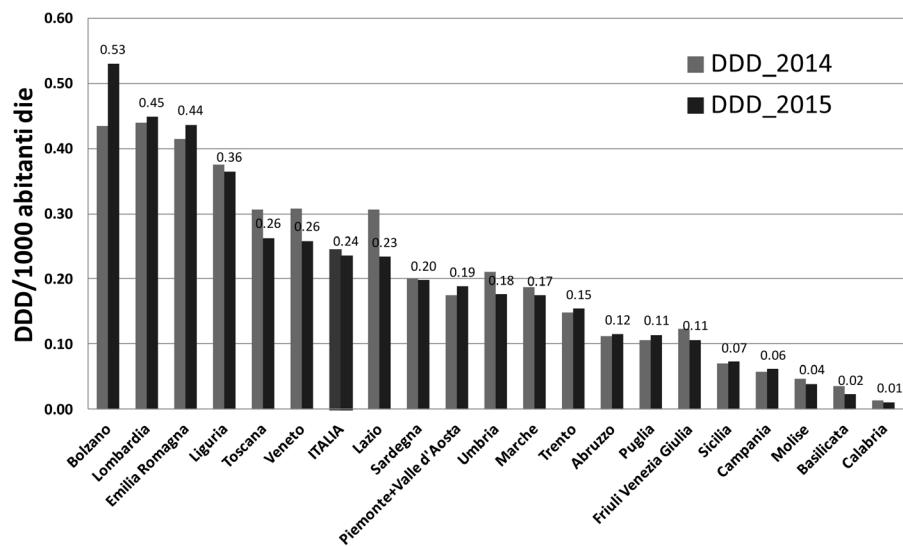


Fig. 8 - Antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV, associazioni

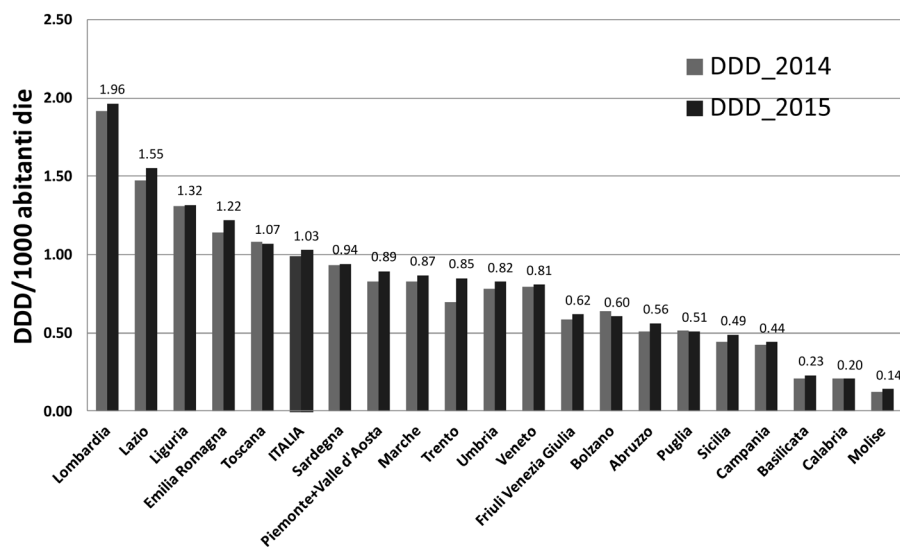
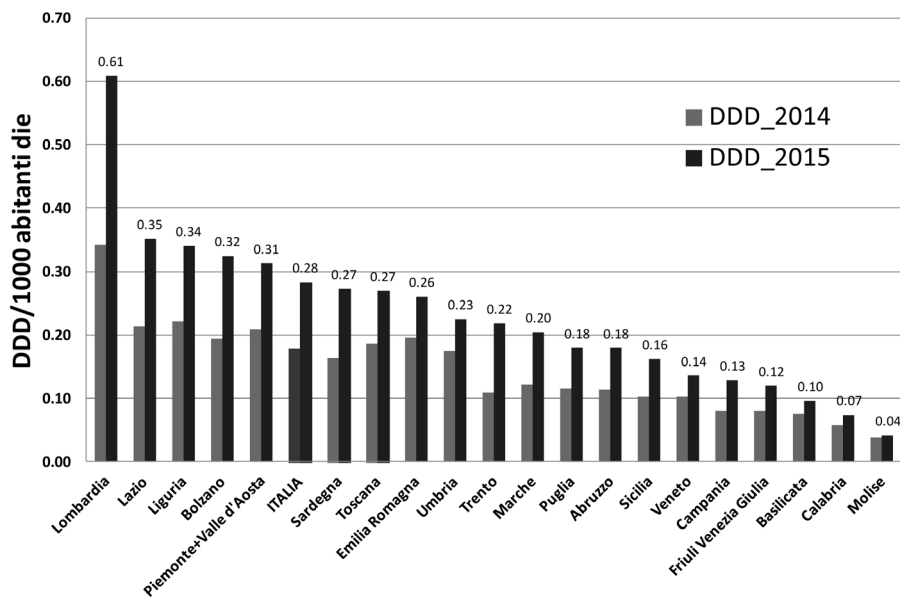


Fig. 9 - Inibitori integrasi



La classe degli INI è quella che ha fatto registrare il maggiore incremento di utilizzo nel biennio 2014-15. Nella Fig. 9 possiamo osservare come Regioni che nel 2014 erano al di sopra del dato Italia, nel 2015 scendano al di sotto. Il fatto è parzialmente spiegabile con tempi differenti di accesso alle nuove molecole della classe dopo l'immissione in commercio, dovuti alle procedure regionali (Fig. 9).

Appropriatezza clinica e mondo reale

Le *Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1* del dicembre 2015 indicano chiaramente gli obiettivi della terapia ARV e contengono raccomandazioni molto precise riguardo ai regimi farmacologici. Questo documento rappresenta la fonte più aggiornata di appropriatezza clinica, basandosi sull'analisi della letteratura internazionale e di pareri condivisi tra panel di esperti.

Nel corso dei lavori del gruppo sono stati identificati i seguenti setting clinici:

1. paziente naive con HIV-RNA < 100.000 copie/ml;
2. paziente naive con HIV-RNA > 100.000 copie/ml;
3. paziente in soppressione virologica;
4. paziente in soppressione virologica con infezione da virus epatitici;
5. paziente viremico.

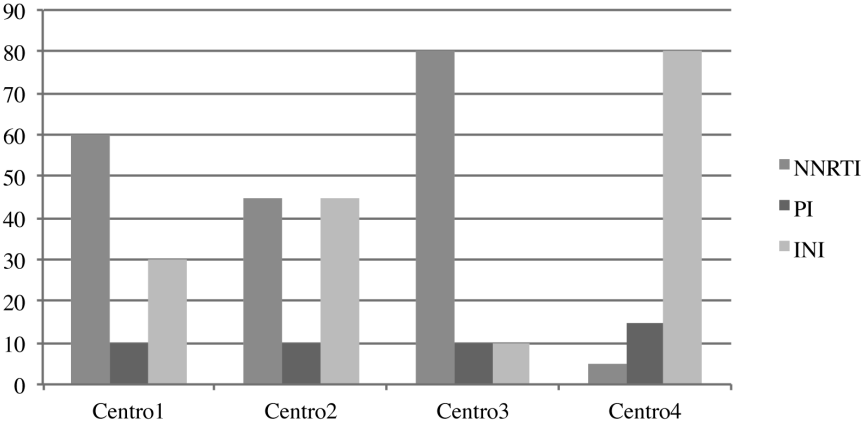
Allo scopo di verificare quanta parte delle evidenze e raccomandazioni si traducesse in pratica clinica quotidiana e quanto potesse differire il concetto di appropriatezza in Centri di Malattie Infettive dell'Italia del Nord, è stato elaborato un questionario atto a mappare l'utilizzo delle seguenti classi di farmaci ARV per ognuno dei setting clinici sopra riportati:

- NNRTI;
- IP;
- INI;
- IE.

Sono stati elaborati i dati relativi a quattro centri appartenenti al Nord Italia.

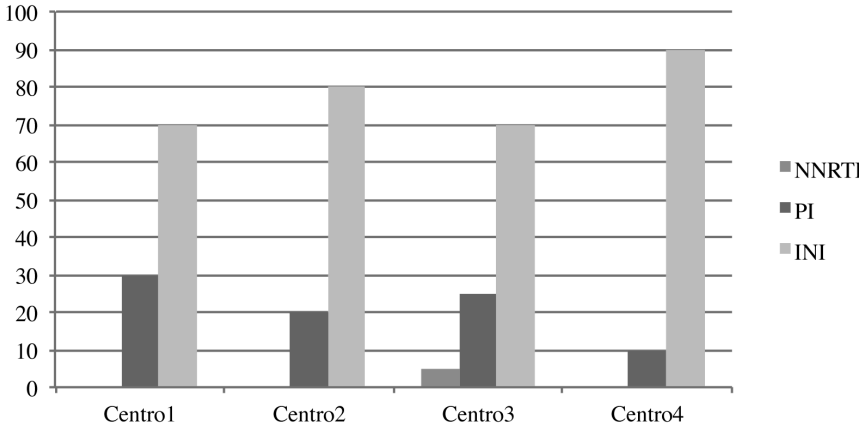
L'analisi delle risposte al questionario ha evidenziato come ci sia un'apprezzabile variabilità nell'utilizzo dei farmaci ARV.

Fig. 10 - Paziente naive con HIV-RNA < 100.000 copie/ml



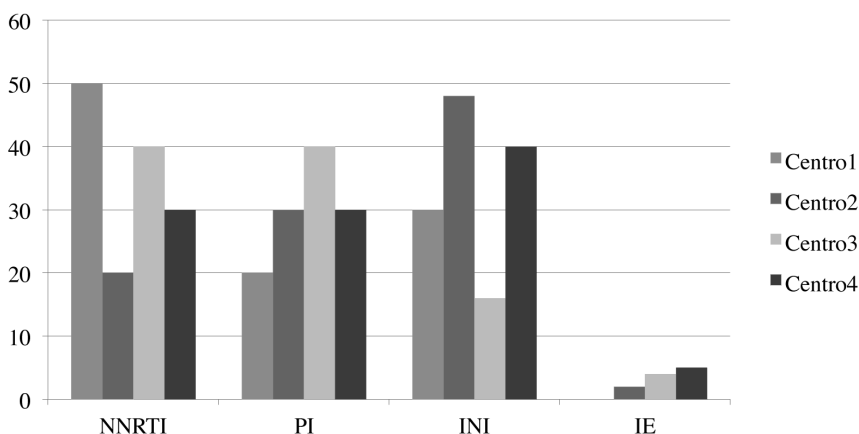
Come mostra la Fig. 10, nel setting clinico 1 si è evidenziata una notevole differenza nell'utilizzo della classe degli INI e degli NNRTI tra i vari centri. Il board ha riconosciuto la presenza di forti pressioni al contenimento della spesa farmaceutica in un'ottica di appropriatezza amministrativo-economica che spesso fa da contraltare all'appropriatezza clinica. Inoltre questo setting viene considerato a minor intensità di cura anche se è da dibattere quanto sia utile ai fini dell'impedire la trasmissione dell'infezione il conseguimento precoce della non rilevabilità della carica virale nel paziente in trattamento.

Fig. 11 - Paziente naive con HIV-RNA > 100.000 copie/ml



Nel setting clinico 2 (Fig. 11) la variabilità diminuisce drasticamente e la discussione all'interno del board ha identificato la causa nel prevalere di considerazioni puramente cliniche che guidano l'orientamento terapeutico.

Fig. 12 - Paziente in soppressione virologica



La Fig. 12 mostra come anche nel setting clinico 3 ci sia una variabilità nell'uso dei farmaci antiretrovirali in una popolazione che, pur essendo almeno alla seconda linea di trattamento, non presenta coinfezione da virus dell'Epatite C (HCV). Anche qui le considerazioni di appropriatezza economico/organizzativa si affiancano, per ammissione del board, a quelle puramente cliniche.

La popolazione appartenente al setting 4 è caratterizzata dalla coinfezione HIV/HCV (Fig. 13). La complessità del paziente richiede una maggiore intensità di cura e la necessità di coniugare il recente utilizzo di nuovi farmaci capaci di portare all'eradicazione dell'HCV e la terapia ARV, può parzialmente spiegare la discreta variabilità nell'utilizzo dei PI e degli INI.

Nel setting clinico 5 sono presenti i pazienti con la più alta intensità di cura (Fig. 14).

La storia clinica del paziente, le classi di farmaci alle quali il virus HIV è resistente dettano le scelte terapeutiche con assoluta prevalenza delle considerazioni cliniche. Le disparità fra centri sono altresì generate dalla diversa prevalenza di pazienti in questo avanzato stadio della malattia.

Fig. 13 - Paziente in soppressione virologica con confezione da virus epatitici

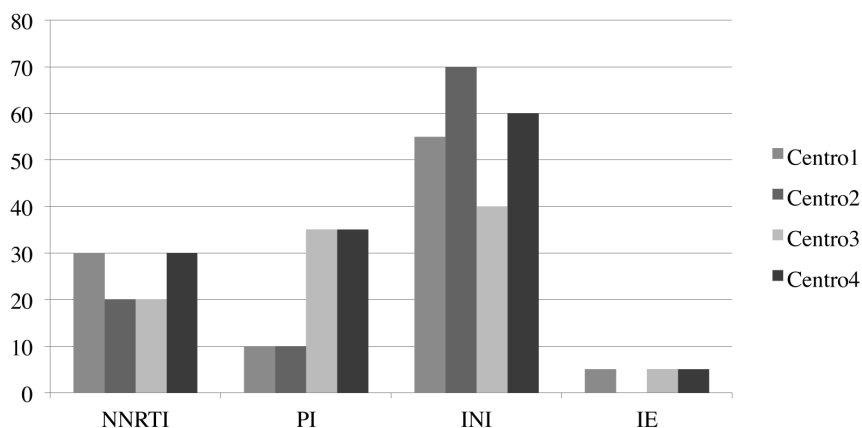
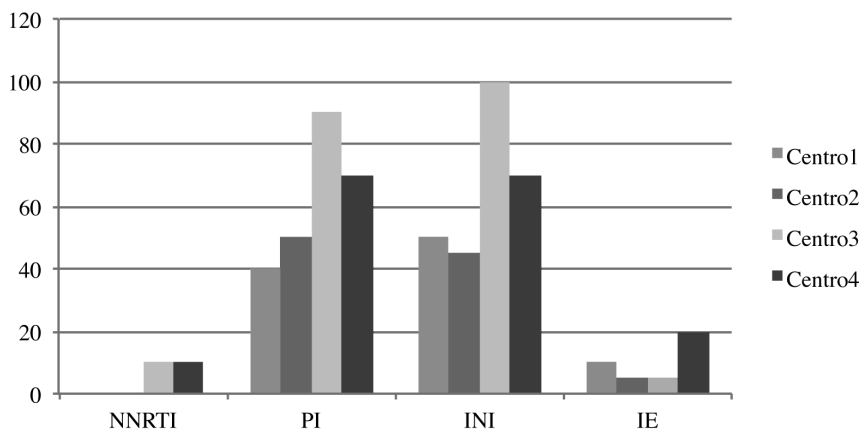


Fig. 14 - Paziente viremico



I risultati del questionario e i dati di utilizzo saranno la base per elaborare un documento strutturato, contenente quesiti sui trattamenti considerati ottimali nei diversi setting clinici dell'infezione da HIV, che verrà inviato a un panel di 25-30 esperti nei vari ambiti dell'assistenza alle persone con infezione da HIV rappresentativi del territorio nazionale.

Ciascun componente del panel riceverà dapprima una spiegazione del progetto e della metodologia impiegata, per poi proseguire nei round di generazione del consenso allargato secondo la metodologia del Delphi Panel (Jones, 1995).

Conclusioni

I dati analizzati mostrano come ci siano forti differenze nell'utilizzo dei farmaci ARV nelle varie Regioni Italiane. A fronte di Linee Guida e dati clinici robusti nel raccomandare strategie terapeutiche nei vari setting clinici, si assiste a forti divaricazioni nella declinazione del concetto di appropriatezza. Situazioni locali di richiesta di contenimento della spesa farmaceutica, spesso non corroborate da adeguate analisi di Outcomes Research e di Health Technology Assessment, fanno sì che si osservino anche in aree territoriali epidemiologicamente ed economicamente omogenee forti differenze nell'impiego dei farmaci ARV.

L'azione del gruppo di lavoro, una volta portate a termini tutte le attività previste, auspicabilmente potrà contribuire ad approfondire la conoscenza dei dati e generare pareri condivisi utili a una migliore comprensione delle dinamiche dell'utilizzo dei farmaci ARV in Italia e fornire ulteriori elementi conoscitivi per intraprendere azioni finalizzate a coniugare sempre meglio appropriatezza clinica e ottimizzazione delle risorse.

Riferimenti bibliografici

- AIFA, *L'uso dei farmaci in Italia*, Rapporto OsMed 2015-2016.
- Camoni L, Boros S, Regine V, Santaquilani M, Ferri M, Pugliese L, Suligoi B, "Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2014", *Not Ist Super Sanità*, 2015, 28(9, Suppl. 1): 3-47.
- Di Nardo F, Cadeddu C, Bonfanti P, Bernasconi De Luca D, Restelli U, Bonfanti M, Croce D, "HTA di Dolutegravir (DTG) nel Trattamento dei Pazienti HIV Positivi Burden of Illness", *QIIPH*, 2014, vol. 3, n. 6.
- DPCM 29 novembre 2001 "Definizione dei Livelli essenziali di assistenza", allegato 1.
- Ferriero AM, Kheiraoui F, Bonfanti P, Bernasconi De Luca D, "HTA di Dolutegravir (DTG) nel Trattamento dei Pazienti HIV Positivi Inquadramento della patologia di riferimento", *QIIPH*, 2014, vol. 3, n. 6.
- Fondazione ICONA, *Update of the the ICONA Foundation Cohort*, June 2016. Disponibile a: www.fondazioneicona.org/_new/pages/areaRiservata/index.php.
- Hartzema AG, Porta M, Tilson HH, *Pharmacoepidemiology: an introduction*, third edition, Cincinnati, OH, USA, Harvey Whitney Books Company 1998, pp. 134-136.
- IPSOS Scope, *Segmentazione pazienti HIV per linea, periodo di riferimento gennaio 2014 - febbraio 2016*, www.ipsos.it.
- Istituto Nazionale di Statistica. Demografia in Cifre. Available at: <http://demo.istat.it/> Last accessed October 15, 2015.
- Jones J, Hunter D., "Consensus methods for medical and health services research", *BMJ*, 1995, 311: 376-380.

Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1, dicembre 2015. Available at: www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2442_allegato.pdf.

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, *ATC classification index including defined doses for plain substances*. Available at: www.whocc.no/atc_ddd_index/ Last accessed October 15, 2015.

Viread RCP, *Banca dati Farmaci AIFA*. Disponibile a: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/> ultimo accesso 16 settembre 2016.