

Cristina Bosetti¹, Paolo Bonfanti², Leonardo Calza³, Antonella Castagna⁴,
Anna Maria Cattelan⁵, Giuliano Rizzardini⁶, Giuseppe Forastieri⁷

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

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

¹IRCCS, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano.

²Struttura Complessa di Malattie Infettive Ospedale A. Manzoni, ASST di Lecco.

³Clinica Malattie Infettive Policlinico S. Orsola-Malpighi, Università di Bologna.

⁴Dipartimento di Malattie Infettive, Ospedale San Raffaele, Milano.

⁵Unità Operativa Complessa Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera, Università di Padova.

⁶Dipartimento di Malattie Infettive, Ospedale Luigi Sacco, Milano.

⁷Fondazione Smith Kline.

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 miliardi 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 (defined daily) dose per classe terapeutica e per molecola) dei farmaci antiretrovirali (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 compi-

to 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 riportate 3.695 nuove diagnosi di infezione da HIV pari a 6,1 nuovi casi per 100.000 residenti (*figura 1*). Questa incidenza pone l'Italia al dodice-

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



Fonte: ISS COA

simo 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-positivi. 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 (*figura 2*) (Ferriero, 2014).

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 (*tabella 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).

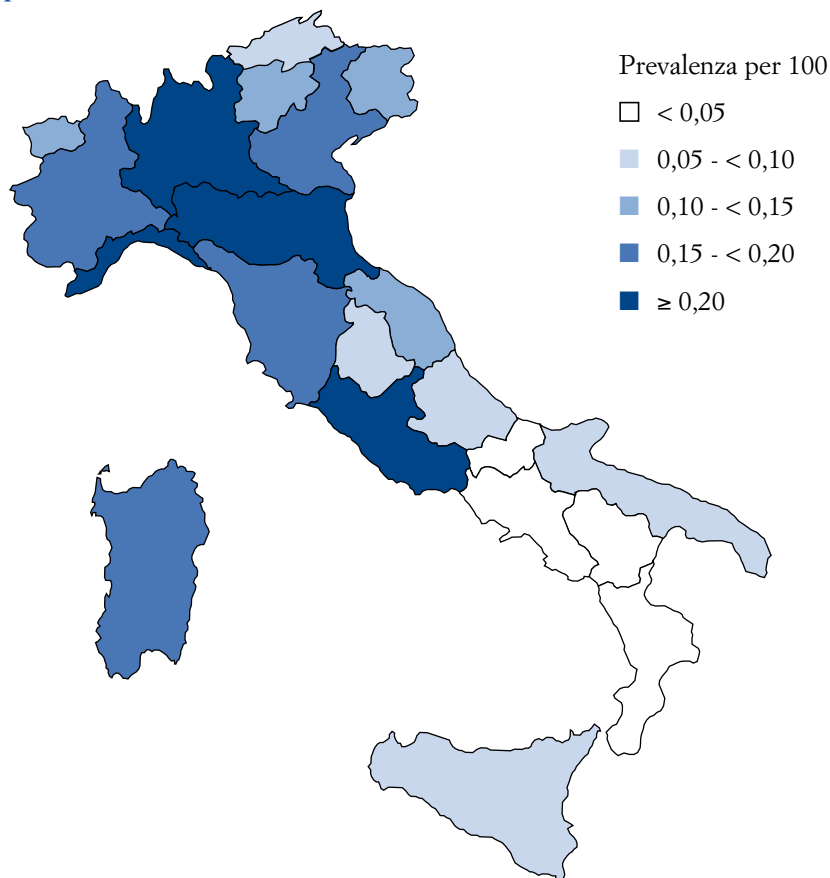
Utilizzando tale valore per stimare il numero di nuove infezioni nel 2015 si arriverebbe a 105.468 soggetti HIV+. Assumendo che la percentuale dei pazienti seguiti e in terapia sia uguale al 2014, quelli in terapia ARV nel 2015 sarebbero dunque 88.776.

Come mostra la *tabella 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.

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



Fonte: ISS COA

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.

Tabella 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 | 5 | 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 | |
| Percentuale di copertura del Sistema di sorveglianza (%) | | 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

Tabella 2 - Distribuzione dei pazienti per linee terapeutiche

| | 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

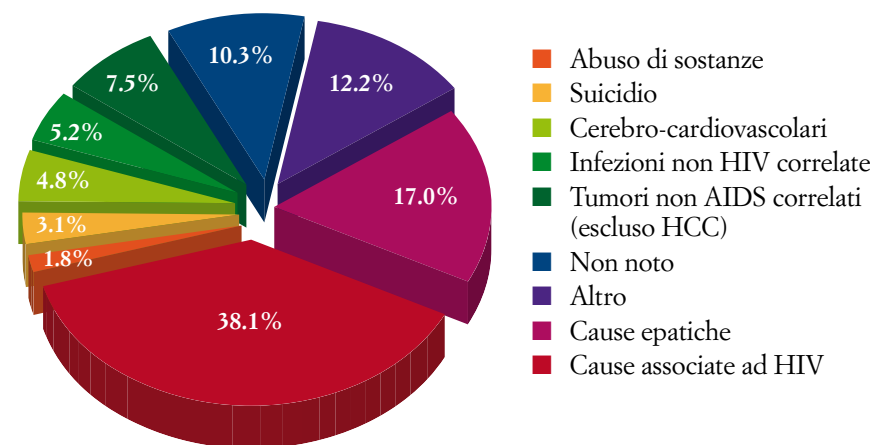
Per il 2015 i valori riportati sono rispettivamente 52,9%, 17,5%, e 29,6%. Si può stimare quindi che nel 2015 i pazienti in 1^a, 2^a e ≥3^a linea fossero rispettivamente 46.963, 15.536 e 26.278.

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 (*figura 3*).

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

Figura 3 - Mortalità secondo il report ICONA



Fonte: Fondazione ICONA

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 - 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 farmaco-epidemiologico, 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 di 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).

$$\text{DDD per 1000 abitanti/die} = 1000/365 *$$

(totale UMF di farmaco per anno * DDD per UMF)/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 *tabella 3* riporta i consumi di farmaci ARV (per classe), espressa in DDD/1000 abitanti/die, in Italia nell'anno 2015.

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 dell'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

Tabella 3 - Utilizzatori di farmaci ARV, Italia 2015

| | DDD | N. utilizzatori | % |
|---|-------------|------------------------|----------|
| 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 integrasi | 0.28 | 17216 | 11.5 |
| Altri antivirali | 0.02 | 1292 | 0.9 |
| Totale farmaci ARV | 2.46 | 149378 | |

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 *tabella 3* risente di questo utilizzo aggiuntivo (Viread, RCP).

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

A conferma di quanto l'uso delle FDC sia ampio, nella *tabella 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 *tabella 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.

Se vogliamo analizzare le dinamiche all'interno delle classi, possiamo osservare nella *tabella 6* come due principi attivi abbiano fatto registrare

Tabella 4 - Regimi raccomandati per l'inizio della cART

| Regime | Raccomandazione (forza/evidenza) | Riferimenti bibliografici |
|--|----------------------------------|--------------------------------|
| Regimi raccomandati | | |
| TDF/FTC+RAL | [AI] | [23-24,26,31-32] |
| TDF/FTC/EVG/COBI | [AI] | [27-30,66] |
| TAF/FTC/EVG/COBI | [AI] | [72] |
| TDF/FTC+DTG | [AI] | [31-32,34] |
| ABC/3TC+DTG | [AI] | [31-34] |
| ABC/3TC/DTG | [AI] | [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) | [AI] | [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] |

- I regimi basati su NNRTI sono controindicati in caso di presenza di farmacoresistenza trasmessa relativamente agli NRTI ed agli NNRTI.
- ABC, causa HSR, è da utilizzare solo nei soggetti con negatività dell'allele HLA-8*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 \geq 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 [BI].
- 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 COSI non devono essere utilizzati al momento nella donna in gravidanza.

"/" = co-formulato; "+" = non co-formulato

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

Tabella 5 - Utilizzo di farmaci ARV, ITALIA 2014 e 2015

| | DDD 2014 | DDD 2015 | Delta (%) DDD 2015/2014 |
|---|-------------|-------------|-------------------------------|
| 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 |
| Totale farmaci ARV | 2.39 | 2.46 | 2.7 |

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.

Nella *figura 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 (*figura 5*).

Discorso analogo per quanto riguarda gli NRTI che vedono al primo posto per consumo l'Emilia Romagna, seguita dal Veneto (*figura 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

Tabella 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/rilpivirina | 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 antivirali</i> | 0.02 | 1292 | | -1.9 |
| <i>Totale ARV</i> | 2.46 | 149378 | | 2.7 |

di queste Regioni come strategia di ottimizzazione delle risorse (*figura 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 (*figura 7*).

Figura 4 - Totale farmaci ARV

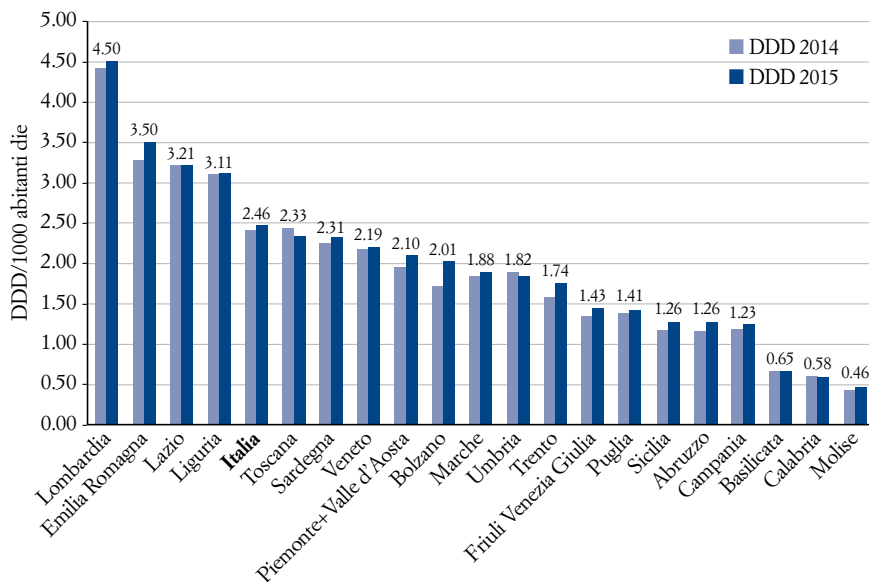


Figura 5 - Inibitori proteasi, da soli o in associazione

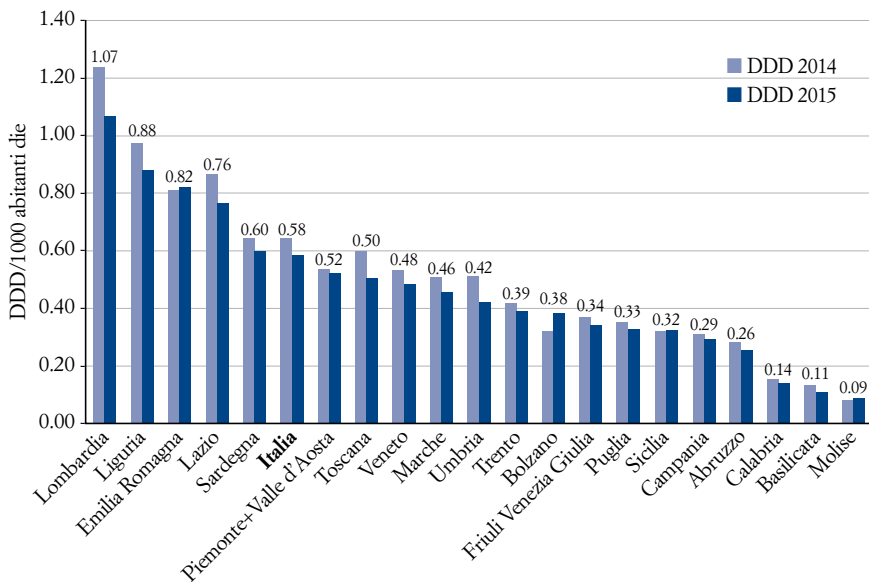


Figura 6 - Inibitori transcriptasi inversa, nucleosidi

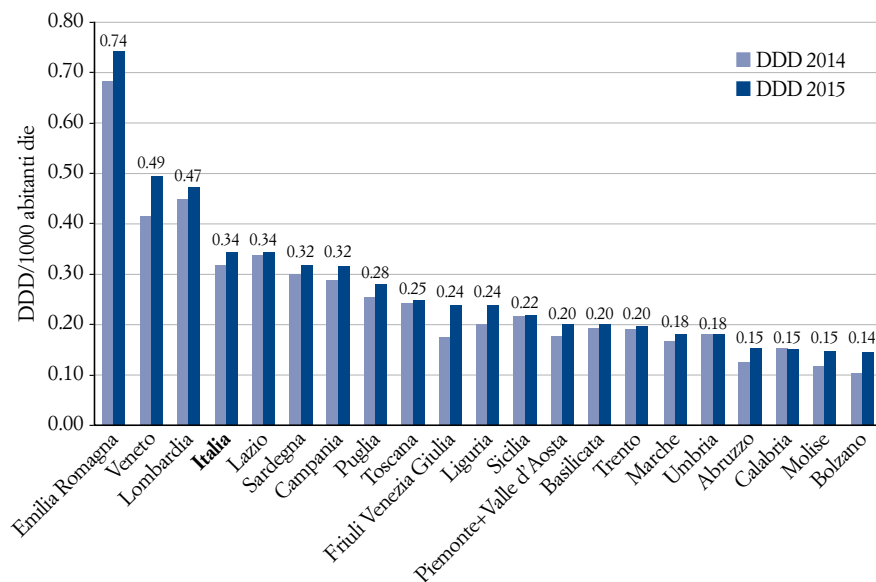


Figura 7 - Inibitori transcriptasi inversa, non nucleosidi

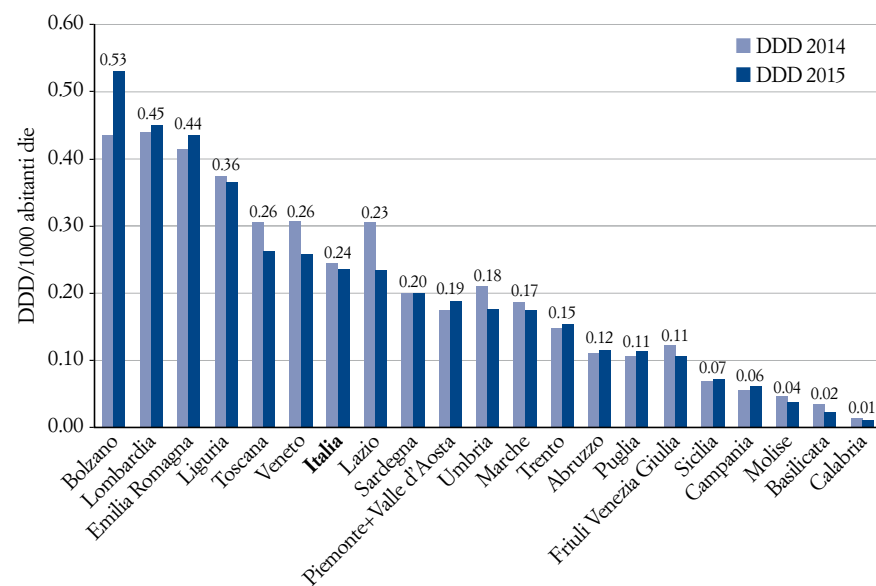


Figura 8 - Antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV, associazioni

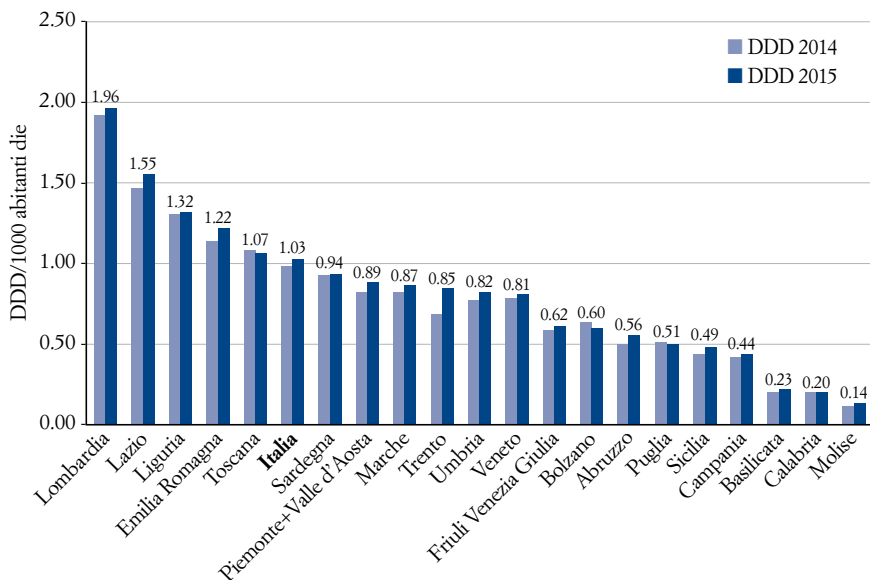
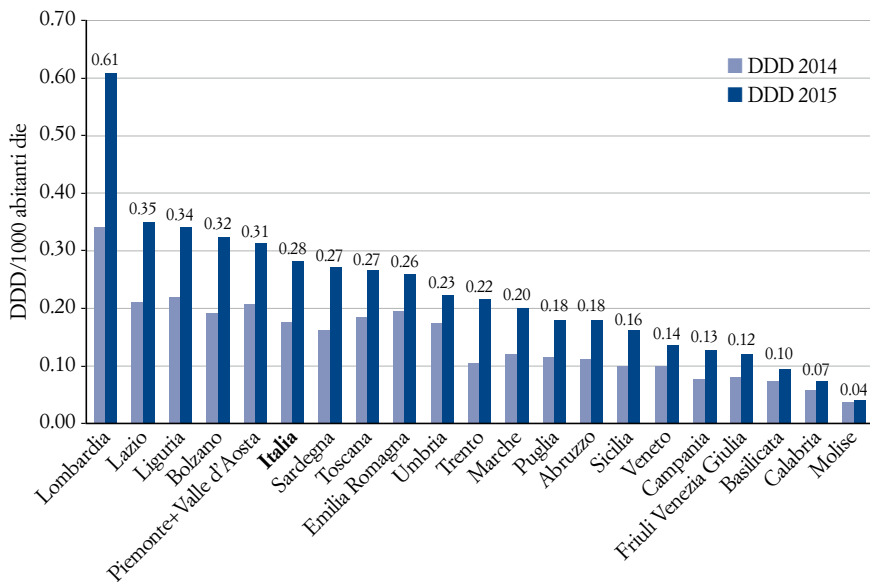


Figura 9 - Inibitori integrasi



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 (*figura 8*).

La classe degli INI è quella che ha fatto registrare il maggiore incremento di utilizzo nel biennio 2014-15. Nella *figura 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 (*figura 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 naïve con HIV-RNA < 100.000 copie/ml;
2. paziente naïve con HIV-RNA > 100.000 copie/ml;
3. paziente in soppressione virologica;
4. paziente in soppressione virologica con co-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.

Come mostra la *figura 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.

Nel *setting* clinico 2 (*figura 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.

La *figura 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 co-infezione 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 co-infezione HIV/HCV (*figura 13*). La complessità del paziente richiede una maggiore intensità di cura e la necessità di coniugare il recente uti-

Figura 10 - Paziente naïve con HIV-RNA < 100.000 copie/ml

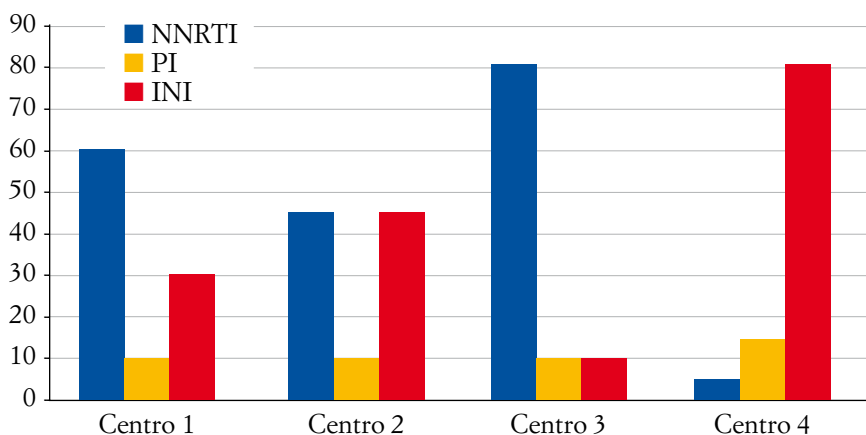


Figura 11 - Paziente naïve con HIV-RNA > 100.000 copie/ml

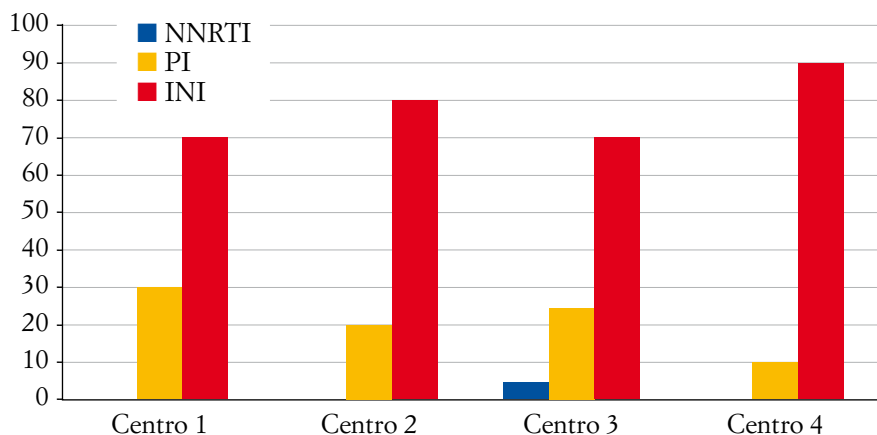
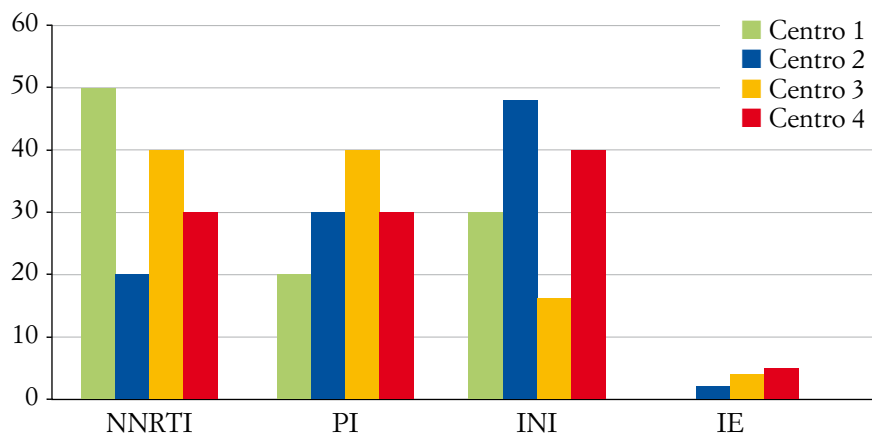


Figura 12 - Paziente in soppressione virologica



lizzo 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 (*figura 14*).

Figura 13 - Paziente in soppressione virologica con co-infezione da virus epatitici

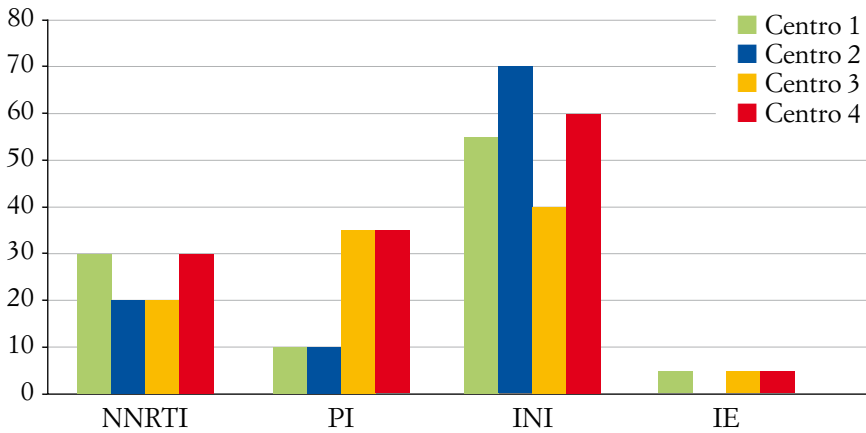
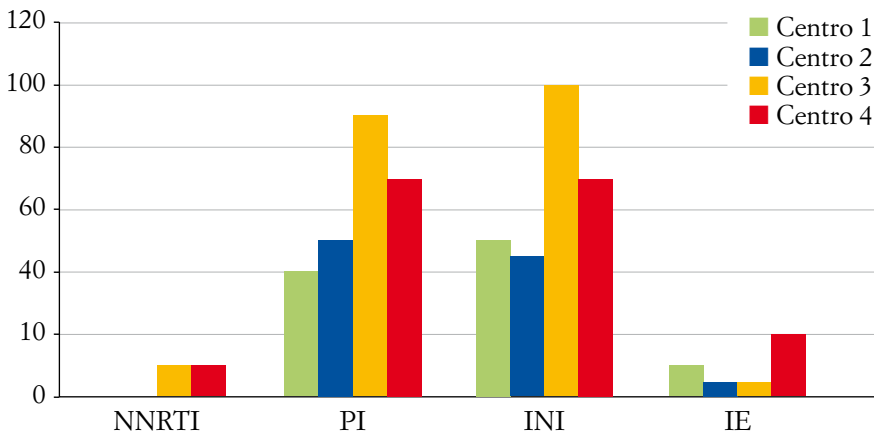


Figura 14 - Paziente viremico



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.

I risultati del questionario e i dati di utilizzo saranno la base per elabo-

rare 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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.