

Farmacoeconomia degli antiretrovirali e ruolo dell'aderenza

The pharmacoeconomics of antiretroviral drugs and the role of adherence

Olivia Bargiacchi^{1,2}, Roberta Brondolo², Giovanni Rizzo¹, Pietro Luigi Garavelli^{*2}

¹SSvD Prevenzione e cura ambulatoriale dell'infezione da HIV e sindromi correlate, A.O.U. "Maggiore della Carità", Novara, Italy;

²S.C. Malattie Infettive, A.O.U. "Maggiore della Carità", Novara, Italy

INTRODUZIONE

In Italia, a partire dagli anni sessanta del secolo scorso, si è osservata una continua crescita della spesa sanitaria totale, sia in termini assoluti - *pro capite* - sia relativi - PIL o Prodotto Interno Lordo - [1].

Il fenomeno, recentemente acuitosi con la media individuale aumentata del 50% nell'ultimo decennio, è riconducibile essenzialmente a tre cause [2]:

1. la disponibilità di nuove tecnologie sanitarie, intese come conoscenza applicata cioè farmaci, presidi, vaccini, ma anche programmi di assistenza e organizzazione sanitaria;
2. l'incremento delle aspettative dei singoli e delle comunità. La disponibilità economica provoca il rifiuto dell'invecchiamento biologico e della condizione di malato, fino allo stato attuale di salutismo come bene di consumo;
3. la globalizzazione abbinata alle tecnologie di intrattenimento e comunicazione determina conoscenza, ma anche disponibilità di informazioni scientifiche più o meno valide sul *web* e sugli altri mezzi di comunicazione di massa.

Su questo scenario di fondo si inseriscono l'incremento dell'età media della popolazione, che sopravvive a patologie una volta letali come le

cardiovascolari, e diviene malata cronica con conseguenze ovvie sul costo complessivo del servizio sanitario negli anni, e, nei Paesi più industrializzati, la crisi tra disponibilità di finanziamenti sanitari, tendenzialmente isorisorse a causa della bassa crescita dell'economia, e la continua richiesta di incremento delle prestazioni e quindi dei costi stessi.

La spesa sanitaria totale di ogni nazione può essere suddivisa in pubblica, in Italia rappresentata dall'esborso dei Servizi Sanitari Regionali, associato a quello centrale e alla Sanità Militare, e privata, ripartita a sua volta in *out-of-pocket*, o costo assistenziale delle famiglie, e polizze assicurative, sia collettive che individuali.

Il *mix* di queste componenti è determinato dal modello sanitario adottato: negli stati con servizi assicurativi - Stati Uniti *in primis* - la spesa sanitaria di questa tipologia è preponderante, mentre in quelli con modello universalistico - Beveridge, come nel Regno Unito e in Italia - o mutualistico - Bismarck come in Germania - lo è la pubblica erogazione [3].

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.

L'Italia ha forse il miglior rapporto al mondo fra risorse impiegate, il finanziamento, e *outcomes* clinici come attesa di vita e copertura vaccinale, ma deve affrontare un problema differente dagli altri paesi cioè la distribuzione della sua popolazione per età che vede una netta pre-

*Corresponding author

Pietro Luigi Garavelli

E-mail: pietro.luigi.garavelli@maggioreosp.novara.it

valenza delle classi nate nel secondo dopoguerra, in futuro prossime grandi consumatrici di servizi sanitari.

Cosa accadrà al nostro Servizio Sanitario Nazionale è facilmente intuibile: lo *stress* da sovrapproduzione e da mancato servizio è alle porte se le condizioni complessive non si modificheranno con un nuovo modello sanitario che tenga conto della necessità di assistenza della crescente popolazione anziana cronica e con comorbidità.

La richiesta di servizi di medio livello disponibili dovrà quindi essere modificata con la necessità di spostamento del baricentro di cura sul territorio.

Si tratta di scelte coraggiose e radicali per mantenere efficace uno tra i migliori servizi sanitari del mondo.

■ LA SPESA FARMACEUTICA

Gli anticorpi monoclonali, gli immunosoppressori biologici, i chemioterapici antineoplastici e gli antiretrovirali costituiscono le categorie terapeutiche con la spesa farmaceutica più elevata, che assorbe complessivamente circa un quarto delle risorse destinate alla Sanità nel bilancio dello stato, ammontando globalmente ad oltre 100 miliardi di euro [4-6].

Queste medicine, generalmente innovative, devono essere garantite dal Paese ai propri cittadini, mantenendo nel contempo la compatibilità economica per il loro utilizzo [7].

Per far fronte a questa esigenza è necessario coinvolgere i pazienti, i medici, i farmacisti ospedalieri e di ASL e i referenti regionali e aziendali nella gestione di questi farmaci, per i quali sono indispensabili indicazioni terapeutiche chiare e definite nell'ambito della patologia di riferimento e della fase di trattamento, celebrità dei processi di valutazione e registrazione e contenimento dell'impatto economico sul Sistema Sanitario Nazionale.

Così dal 2007, in seguito ad una rilevante letteratura scientifica sul *Payment by Results*, si sono introdotti anche in Italia i concetti di *Cost Sharing*, *Risk Sharing* e *Payment by Results* appunto, modalità tutte di assunzione di responsabilità degli attori del sistema. Infatti

- *Cost Sharing* è lo sconto sul prezzo dei primi cicli di terapia, per tutti i pazienti eleggibili;
- *Risk Sharing* è lo sconto sul prezzo dei primi cicli di terapia, per pazienti non rispondenti alla terapia stessa alla prima rivalutazione;

- *Payment by Results* è il rimborso totale per i cicli di terapia effettuati, per pazienti non rispondenti.

Queste novità nell'approccio al rimborso del costo dei nuovi prodotti, progressivamente crescente, ha indotto le Aziende ad identificare precocemente i cosiddetti *biomarkers* di risposta, nel tentativo di raggiungere la conoscenza del soggetto rispondente e, quindi, avere il maggior riscontro terapeutico possibile.

Pertanto la migliore tutela della salute del cittadino e la sostenibilità economica per la collettività dei trattamenti innovativi passano attraverso l'uso appropriato dei farmaci innovativi, verificandone sul campo l'efficacia a medio e lungo termine [7].

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 novanta dello scorso secolo ha costituito una storia di successo che, in medicina, ha avuto pochi eguali. 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 questo trattamento venne reso disponibile.

La rivoluzione avvenuta nel campo della ricerca in questi anni è stata davvero sorprendente: la farmacologia dei farmaci antivirali nel 1990 ne includeva otto, di cui uno solo attivo su HIV. Oggi abbiamo a disposizione una trentina di antiretrovirali che vengono utilizzati in combinazione, secondo schemi diversi, per la cura della malattia da HIV/AIDS, trasformatasi ormai in patologia "cronica" rispetto a quella che fino a poco tempo prima era lenta ma inesorabilmente fatale.

Questo mutamento radicale dello scenario terapeutico, tuttavia, apre interrogativi circa la sostenibilità economica di un sistema che recepisca *in toto* l'introduzione di molecole ad alto costo per lunghi periodi [8].

Gli antiretrovirali costituiscono, in Italia, la quarta categoria di medicinali con la spesa più elevata, pari a quasi 400 milioni di euro - meno dell'1,5% della spesa farmaceutica totale e poco più dello 0,3% di quella sanitaria complessiva - e sono sempre stati rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale attraverso i Sistemi Sanitari Regionali, senza fissare limiti di utilizzo anche per i prodotti di più recente introduzione [6].

Quindi ad oggi nel nostro paese non sono ancora stati posti dei vincoli alla libertà prescrittiva del professionista che ha in cura il paziente con questa malattia, difformemente da quanto avvenuto in ambito oncologico con l'arruolamento del malato al trattamento solo se rispondente a determinati criteri di eleggibilità e su meccanismi di compartecipazione da parte dell'industria farmaceutica in caso di fallimento terapeutico (*risk sharing, cost sharing e payment by results*) [8, 9].

Questa sfida coraggiosa di affidarsi alla responsabilità del prescrittore ha determinato risultati positivi sia dal punto di vista dell'efficienza, con il contenimento della spesa per tali farmaci, che dell'*outcome* con la pronta disponibilità delle cure innovative, evitandone inoltre il razionamento se non nella sola ottica di appropriatezza clinica. In questa logica lo sviluppo di un modello di *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM), consentendo il dosaggio sul singolo paziente, potrebbe contribuire al contenimento dei costi [9]. Mentre in alcune realtà si sta verificando la possibilità di erogare direttamente a domicilio la terapia antiretrovirale, sarà sempre più fondamentale la ricerca di sinergie con le aziende produttrici, alcune delle quali hanno già ridotto il prezzo dei loro medicinali [8, 10]. Non a caso alcuni brevetti di farmaci antiretrovirali sono in scadenza, determinando la messa in commercio di "generici" per la cura della malattia da HIV/AIDS, ovviamente a prezzi ancora più abbordabili. È anche possibile utilizzare dei regimi terapeutici alternativi, quale la monoterapia, che siano di tipo integrativo addizionale o sostitutivo rispetto a quelli standard esistenti ma altrettanto efficaci con un ulteriore risparmio complessivo [11]. Pertanto i costi diretti di questa patologia sono rimasti sostanzialmente costanti negli ultimi anni, in media *pro capite* attorno ai 9.500 euro/anno, con un lieve progressivo incremento per i medicinali a circa 8.000 euro/anno, compensato, però, da una diminuzione delle spese per le visite ambulatoriali e i ricoveri ospedalieri [12].

Questo costo medio/anno italiano pare essere sovrapponibile, se non inferiore, a quello canadese ed inglese [12].

Ultimo indicatore rilevante è rappresentato dalla qualità di vita connessa alla sopravvivenza attesa. I farmaci disponibili permettono di ipotizzare per i pazienti sieropositivi per HIV una durata di vita simile a quella della popolazione "normale": oggi, a chi viene diagnosticata l'infezione a venti anni di età, ha una prospettiva di

vita fino ai settanta. Quindi, a parità di efficacia, è preferibile una terapia che garantisca anche minori effetti collaterali, con positivi riflessi occupazionali, diminuendo le assenze per malattia col contenimento della riduzione dell'attività produttiva [13]. Ovviamente il trattamento anti-retrovirale deve essere assunto in modo puntuale: una scarsa aderenza ne riduce l'efficacia e di conseguenza aumenta i costi sociali e sanitari per una patologia mal controllata [13].

■ L'ESPERIENZA DELL'OSPEDALE "MAGGIORE DELLA CARITÀ" DI NOVARA

All'inizio della malattia da HIV/AIDS il paziente poteva solo essere ospedalizzato per la cura delle patologie correlate [14]. Successivamente, con l'introduzione della terapia antiretrovirale e la conseguente "cronicizzazione" dell'infezione, il soggetto sieropositivo per HIV è gestito prevalentemente in regime ambulatoriale. Attualmente, pur trattandosi di un malato sottoposto ad un prolungato trattamento farmacologico, ha però un'esistenza simile a quella della popolazione generale, non solo in termini di longevità, ma anche di qualità e stile di vita. In quest'ottica di gestione a lungo termine, l'aderenza è un fattore da monitorare e ottimizzare continuamente. Così l'alta adesione terapeutica del paziente determina, dal punto di vista clinico, controllo della replicazione virale, recupero immunitario, prevenzione della selezione delle resistenze, progressione rallentata della malattia e maggiore sopravvivenza, da quello assistenziale, minor ricorso ai servizi sanitari e riduzione dei costi di gestione ospedaliera ed ambulatoriale e da quello sociale esistenza "normale" e proficua attività lavorativa [15, 16]. Per converso, la scarsa aderenza con assunzione discontinua degli antiretrovirali espone al rischio di fallimenti terapeutici ed implica il ricorso ad interventi costosi relativamente ai farmaci di "salvataggio" e alle pratiche di cura nosocomiali.

Pertanto, presso la SSvD "Prevenzione e cura ambulatoriale dell'infezione da HIV e sindromi correlate" dell'AOU "Maggiore della Carità" di Novara si è proceduto ad una analisi retrospettiva con la quale si è valutato come vari gradi di aderenza alla terapia antiretrovirale possano ripercuotersi anche sui costi farmaceutici nella gestione a lungo termine del sieropositivo per HIV [17]. A questa struttura afferiscono regolarmente più di 500 malati dal novarese e zone

Tabella 1 - Caratteristiche dei pazienti suddivisi per classi di aderenza Ida (17) modificata

<i>Caratteristiche pazienti</i>	<i>Alta aderenza</i>	<i>Media aderenza</i>	<i>Scarsa aderenza</i>	<i>Totale</i>
Numero pazienti	49	17	34	100
Maschi/Femmine	27/22	10/7	23/11	60/40
Età media (anni)	49	45	46	47
Anno inizio HAART	2002	2001	1999	2001
Numero regimi assunti	2,7	2,3	4,6	3,3
Numero cambi per fallimento	0,6	0,6	2,4	1,25
Nadir linfociti T CD4+ (cell/mm ³)	164	150	93	138
Valore attuale linfociti T CD4+ (cell/mm ³)	570	535	344	487
Incremento medio linfociti T CD4+ (cell/mm ³)	406	385	250	349
Percentuale pazienti con HIV-RNA <50 copie/ml (%)	100	58	82	86
Costo mensile attuale terapia (€)	786,43	776,66	1053,85	875,69

limitrofe, 400 dei quali sono in trattamento specifico con una spesa annua stabilizzatasi a 3.200.000 euro. Recentemente, dal 2011, 100 pazienti consecutivi in cura da almeno un anno sono stati intervistati, durante il controllo ambulatoriale, in merito al numero di assunzioni di terapia specifica non effettuate nell'ultimo mese. Questo dato è stato confrontato con la conta della rimanenza dei medicinali dalla precedente fornitura. Gli stessi malati sono poi stati rivalutati dal punto di vista della passata aderenza e dell'attuale andamento clinico e di laboratorio con il controllo della viremia HIV correlata (andamento dell'infezione) e dei linfociti T CD4+ (recupero immunitario). La Farmacia Ospedaliera ha poi fornito i costi dei regimi terapeutici in corso. I pazienti sono stati quindi suddivisi in tre categorie in funzione della corretta assunzione farmacologica cioè "altamente aderenti" con una aderenza >95 % al regime terapeutico in corso, "mediamente aderenti" dal 95% all'85% e "scarsamente aderenti" <85%. Dai dati riportati nella Tabella 1 si desume che i soggetti con alta e media adesione hanno cambiato un minor numero di regimi terapeutici e anzi, alcuni fra loro, seguono lo stesso da oltre un decennio.

I medesimi necessitano solamente di una visita ogni 6-12 mesi con poche analisi bioumorali senza i costosi test di resistenza per HIV. Al contrario, i malati con scarsa aderenza, pratica foriera di fallimento farmacologico, sono ricorsi a trattamenti subentranti e/o di "salvataggio"

più costosi, non solo in termini di molecole ma anche di assistenza, con frequenti valutazioni ambulatoriali e talvolta ospedalizzazioni. In ogni caso, il costo medio *pro capite* mensile degli antiretrovirali nei pazienti ad alta aderenza è stato di 786,43 euro contro i 1.053,85 euro negli scarsamente aderenti [17].

Secondo poi le più recenti linee guida, un paziente con buona *compliance* senza precedenti fallimenti terapeutici può usufruire di alcuni schemi di semplificazione quali la monoterapia oppure la somministrazione per cinque giorni alla settimana di medicinali a lunga emivita [18, 19]. In entrambi i casi, riducendosi anche il rischio di tossicità iatrogene, si contengono ulteriormente le spese. Va segnalato inoltre che oltre la metà della popolazione studiata è passata da una pessima ad un'ottima adesione nel corso degli anni, in virtù della maggiore consapevolezza e accettazione della propria condizione e della disponibilità di prodotti coformulati a somministrazione giornaliera, resi attualmente disponibili dall'industria farmaceutica. L'accessibilità oggi di semplici regimi terapeutici potenti ed efficaci facilita ulteriormente il malato a raggiungere alti livelli di aderenza, garanzia dell'attività a lungo termine della terapia antiretrovirale con positive ricadute farmaco-economiche.

Infine, la conoscenza degli aspetti economici sull'utilizzo delle terapie farmacologiche, comprese anche quelle per la cura dell'infezione da HIV, deve costituire oggi più che mai, in piena epoca di *spending review*, un elemento ormai

fondamentale del bagaglio culturale degli infettivologi. Fortunatamente, da diversi anni, alcuni colleghi, veri e propri "pionieri", stanno coltivando la farmacoeconomia prima relativamente all'uso degli antibiotici poi a quello degli

stessi antiretrovirali, con l'auspicio che il loro esempio "contagi" tutto il settore [20-22].

Keywords: pharmacoconomics, antiretroviral drugs, adherence.

RIASSUNTO

Nell'ultimo decennio, la spesa sanitaria media *pro capite* in Italia è aumentata del 50% con una popolazione prevalente di età superiore ai cinquanta anni e quindi ad alto "consumo" dei servizi assistenziali. Voce importante di tali costi è quella farmaceutica: gli anticorpi monoclonali, gli immunosoppressori biologici, i chemioterapici antineoplastici e gli antiretrovirali sono i farmaci più costosi. La spesa per la gestione della malattia da HIV/AIDS è rimasta pressoché costante negli ultimi anni in quanto, nonostante un aumento per i medicinali che hanno indotto la "cronicizzazione" della patologia, si sono ridotti le visite e i ricoveri dei pazienti. Nell'ottica di uno sviluppo economico sostenibile soprattutto in prospettive future, è comunque necessario un sistema di *clinical gover-*

nance che consideri accessibilità, sostenibilità e appropriatezza dei trattamenti antiretrovirali: così la scarsa aderenza a queste terapie provoca la riduzione della loro efficacia ed il consensuale aumento dei costi assistenziali e comunitari. Recentemente, presso la SSvD "Prevenzione e cura ambulatoriale dell'infezione da HIV e sindromi correlate" dell'AOU "Maggiore della Carità" di Novara è stata studiata e stratificata in alta, media e scarsa, l'aderenza di 100 pazienti sieropositivi per HIV in trattamento antiretrovirale da almeno un anno. Dai risultati si evince che i soggetti ad alta aderenza assumono una terapia meno dispendiosa con un miglior controllo dell'infezione e del recupero immunitario e quindi con minore incidenza dei costi sanitari e sociali.

SUMMARY

In the past decade health care expenses have increased by 50% in Italy, a country whose population mostly consists of people aged over 50 years old, the main users of health care services. Pharmaceutical expenditure is the main issue: monoclonal antibodies, biological immunosuppressants, antitumorals and antiretrovirals are the most expensive drugs.

The cost of HIV/AIDS has remained constant during the last four years. Despite the increase in pharmaceutical costs, which made the infection chronic, hospitalization costs have been reduced. With sustainable economic development as a chiefly long-term target, a clinical governance system is nonetheless needed which al-

so takes account of the adherence to antiretroviral therapy: thus poor adherence leads to a reduction in efficacy and at the same time an increase in welfare and community costs. Recently in SSvD "Prevention and cure of HIV infection and related syndromes" of "Maggiore della Carità" University Hospital, Novara, adherence to antiretroviral therapy in 100 consecutive patients was evaluated.

The results show that patients with high adherence to the treatment prescribed have a less expensive drug combination. Moreover, with better infection control and a higher immune recovery, they have less impact on social and health care costs.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organisation. National Health Accounts 2009. Disponibile in rete all'indirizzo <http://www.who.int/nha/country/en/>
2. Organisation for Economic Cooperation and Development. Health at a Glance 2009. OECD Indicators 2009, 1-200. Paris, OECD Publishing.
3. World Health Organisation. Achieving Universal Health Coverage: developing the health financing system Technical Briefs for Policy-Makers 2005, 1-8, Geneve, World Health Organisation, Department of Health Systems Financing, Health Financing Policy.
4. Gruppo di Lavoro OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2009, 2010, 1-314, Roma, Il Pensiero Scientifico Editore.
5. Ministero dell'Economia e delle Finanze. Relazione Generale sulla Situazione Economica del Paese nel 2009. Disponibile in rete all'indirizzo <http://www.tesoro.it/doc-finanza-pubblica/>
6. Gruppo di Lavoro OsMed. L'uso dei farmaci in

- Italia. Rapporto nazionale anno 2010, 2011, 1-326, Roma, Il Pensiero Scientifico Editore.
7. Tomino C. Strategie dell'AIFA per il controllo della spesa farmaceutica. *ReAdfiles*. 12, 1-4, 2011.
 8. Bravi C., Agnello M. L'impatto economico degli antiretrovirali: il punto di vista della Direzione Strategica. *ReAdfiles*. 12, 12-13, 2011.
 9. Costa E. L'impatto economico degli antiretrovirali: il punto di vista della Farmacia Ospedaliera. *ReAdfiles*. 12, 14-16, 2011.
 10. Disponibile in rete all'indirizzo <http://www.infosan.org>
 11. Foglia E., Croce D., Lazzarin A., et al. Monoterapia con PI/r e terapie standard a confronto: quale impatto per Regione Lombardia? *ReAdfiles*. 12, 54-58, 2011.
 12. Rizzardini G. L'impatto economico degli antiretrovirali: l'esperienza dell'Ospedale Sacco. *ReAdfiles*. 12, 20-22, 2011.
 13. Lazzaro C. Elementi di valutazione economica dei programmi sanitari. *ReAdfiles*. 12, 5-7, 2011.
 14. Rietmeijer C.A., Davidson A.J., Foster C.T., Cohn D.L. Cost of care for patients with Human Immunodeficiency Virus infection. Patterns of utilization and charges in a public health care system. *Arch. Int. Med.* 153, 219-225, 1993.
 15. Nachega J.B., Hislop M., Dowdy D.W., Chaisson R.E., Regensberg L., Maartens G. Adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HIV therapy and virologic outcomes. *Ann. Intern. Med.* 146, 564-573, 2007.
 16. Gardner E.M., Maravi M.E., Rietmeijer C.A., Davidson A.J., Burman W.J. The association of adherence to antiretroviral therapy with health-care utilization and costs for medical care. *Appl. Health Econ. Health Policy* 6, 145-155, 2008.
 17. Bargiacchi O., Brondolo R., Rizzo G. Ottimizzazione dell'aderenza come strategia per il contenimento dei costi della terapia antiretrovirale. *Acta Biomedica*. 82, 35-39, 2011.
 18. Arribas J.R., Horban A., Gerstoft J., et al. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues for patients with HIV-RNA below 50 copies/ml. *AIDS*. 24, 223-230, 2010.
 19. Cohen CJ, Colson AE, Sheble-Hall AG, Mc Laughlin KA, Morse GD. Pilot study of a novel short-cycle antiretroviral treatment interruption strategy: 48-weeks results of the five-days-on, two-days-off (FOTO) study. *HIV Clin. Trials*. 8, 19-23, 2007.
 20. Sabbatani S., Cannella B., Fulgaro C., Pipitone E., Cesari R. Pharmaco-economic evaluation of antibiotic therapy in a ward for infectious diseases. *Infez. Med.* 3, 156-166, 2000.
 21. Manfredi R., Calza L. HIV infection and AIDS in advanced age. Epidemiological and clinical issues, and therapeutic and management problems. *Infez. Med.* 3, 152-173, 2004.
 22. Bonora S., Calcagno A., Gonzalez de Requena D., Bargiacchi O., Di Perri G. Clinical pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors. *Infez. Med.* 2, 61-70, 2006.