Le Infezioni in Medicina, n. 2, 118-123, 2014

Articolo originale

Original article

La riduzione del dosaggio giornaliero di efavirenz nella terapia antiretrovirale: impatto sul budget nell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Budget impact analysis of efavirenz daily dose reduction at the Verona University Hospital

Enrico Costa[1], Valeria Biasi[2], Ercole Concia[3], Claudio Jommi[4,5], Emanuela Lattuada[3], Silvia Manfrè[1], Francesca Venturini[1], Massimiliano Lanzafame[3]

[1]Servizio di Farmacia, A.O.U. Integrata di Verona, Verona, Italy;
[2]Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Regione del Veneto, Italy;
[3]U.O. Malattie Infettive, A.O.U. Integrata di Verona, Verona, Italy;
[4]Facoltà di Farmacia, Università del Piemonte Orientale, Italy;
[5]Osservatorio farmaci CERGAS, Università Bocconi, Italy

INTRODUZIONE

La riduzione del dosaggio della terapia HAART

Negli ultimi anni alcuni studi hanno evidenziato i benefici derivanti dalla riduzione di dosaggio di efavirenz, sia sotto il profilo della tollerabilità del trattamento per alcuni pazienti, sia per l'impatto che la riduzione del dosaggio ha sulla spesa farmaceutica [1, 2].

La possibilità di ridurre il dosaggio di una terapia HAART dipende dalla variabilità interindividuale di risposta, che a sua volta può essere causata da fattori ambientali, quali la dieta o trattamenti concomitanti, e da fattori genetici (polimorfismi) in grado di alterare la normale funzionalità di enzimi coinvolti nel metabolismo dei farmaci.

Studi clinici di fase II, ("dose-finding"), spesso documentano profili di efficacia e sicurezza molto simili nell'impiego di diversi dosaggi di uno stesso farmaco; nonostante ciò spesso i farmaci sono commercializzati al dosaggio più alto per cercare di massimizzare l'effetto di efficacia, compromettendo la sicurezza del paziente in termini di gestione degli effetti collaterali farmaco-specifici [3, 4].

Nel caso di efavirenz, il dosaggio standard indicato è 600 mg una volta al giorno e i principali effetti collaterali sono rappresentati dai disturbi a carico del sistema nervoso centrale (insonnia, incubi, stordimento ecc.) [5]. Studi di fase II hanno dimostrato una pari efficacia di efavirenz nel ridurre la viremia a dosi inferiori (400 o 200 mg una volta al giorno) rispetto alla dose di 600 mg una volta al giorno approvata per la commercializzazione [4]. Nell'ultimo decennio studi di farmacogenetica hanno dimostrato come, nei pazienti HIV-positivi in terapia con efavirenz, la presenza di certe varianti alleliche del citocromo CYP2B6 sia associata a livelli plasmatici di efavirenz nettamente più elevati e che i pazienti con livelli ematici più alti di efavirenz siano più a rischio di disturbi a carico del sistema nervoso centrale [5-7].

Lo studio Encore 1, presentato alla IAS Confe-

Corresponding author
Emanuela Lattuada
E-mail: emlattu@tin.it

rence di Kuala Lumpur nel luglio 2013, ha dimostrato la non-inferiorità di efavirenz al dosaggio di 400 mg/die rispetto allo standard di 600 mg/die, nei pazienti HIV-positivi, naïve al trattamento antiretrovirale, per un periodo di osservazione complessivo di 48 settimane. Gli autori concludono che tale dose potrebbe essere considerata nella pratica clinica per la prima linea di terapia; ciò potrebbe abbattere i costi di un terzo e aumentare l'accesso ai farmaci, soprattutto nelle zone con scarse risorse economiche [8].
Il presente lavoro si propone di valutare l'impatto della riduzione della dose giornaliera di efavirenz sulla spesa farmaceutica, in considerazione dell'intero percorso diagnostico-terapeutico, che prevede non solo la quantificazione dei costi riferititi alla terapia farmacologica ma anche degli esami diagnostici necessari per attuarla.

MATERIALI E METODI

Disegno e campione
È stata condotta una *budget impact analysis*, adottando la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), su un campione di pazienti affetti da HIV, in trattamento con efavirenz ed afferenti alla Unità Operativa di Malattie Infettive della Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata (AOUI) di Verona, Centro di Riferimento Regionale per la diagnosi e cura dell'AIDS della Regione Veneto a cui afferiscono circa 700-800 pazienti all'anno [9, 10].
Il campione di pazienti in esame è stato suddiviso in 2 coorti: la prima composta dai pazienti in trattamento con efavirenz a dosaggio standard (600 mg/die), la seconda dai pazienti in trattamento con efavirenz a dosaggio ridotto. Quest'ultima coorte è stata ulteriormente suddivisa in 2 sotto-coorti: una efavirenz 400 mg/die, l'altra efavirenz 200 mg/die.

Periodo e analisi dei dati
Lo studio retrospettivo è stato eseguito attraverso l'analisi dei database amministrativi impiegati per l'implementazione del flusso FILE F, includendo tutti i pazienti che nel periodo novembre 2009-ottobre 2011 (24 mesi) hanno ricevuto dal Centro almeno una prescrizione di efavirenz, sia formulato singolarmente (Sustiva®) che co-formulato in combinazione a dosi fisse con altri farmaci HAART (efavirenz/emtricitabina/tenofovir, Atripla®).

Analisi dei costi
L'analisi della spesa farmaceutica ha considerato il prezzo medio ponderato (PMP) di acquisto di efavirenz da parte della AOUI di Verona nel periodo in esame. I costi relativi al processo diagnostico ai fini della riduzione del dosaggio giornaliero hanno considerato i costi aggiuntivi sostenuti direttamente dalla AOUI di Verona rispetto a quelli sostenuti per il processo diagnostico standard, valorizzando le prestazioni come previsto dal tariffario regionale.

Riduzione del dosaggio
Per la riduzione posologica di efavirenz sono stati considerati tutti i pazienti (29 pazienti) che riferivano disturbi del sonno correlati all'assunzione del farmaco oltre ai pazienti naïve che sin dall'inizio hanno utilizzato un trattamento a dosaggio ridotto per una maggiore compliance della terapia rispetto al loro profilo di tollerabilità [11]. Ad un mese dalla riduzione del dosaggio di efavirenz i pazienti sono stati sottoposti a controllo virologico (HIV RNA) al fine di verificare l'eventuale fallimento terapeutico (HIV RNA>50 copie/ml).

Analisi Statistiche
L'analisi statistica è stata effettuata con il software statistico SAS 9.1.
Per confrontare i due gruppi si è utilizzato il test del Chi quadro per le variabili categoriali e l'Anova ad una via per le variabili continue, con un livello di significatività del 5%.

RISULTATI

Nel periodo di osservazione sono stati trattati con efavirenz 132 pazienti. Di questi, 25 non sono stati considerati nell'analisi o perché in fallimento terapeutico, ossia pazienti con replicazione virale rilevabile (HIV RNA>50 copie/ml) (2 pazienti), o perché in trattamento con efavirenz per un tempo inferiore a sei mesi e quindi non ottimale per valutare la risposta virologica in modo da definire il successo o il fallimento terapeutico (23 pazienti).
I 107 pazienti arruolati nell'analisi sono stati suddivisi in 2 coorti: la prima, riferita ai pazienti in trattamento con efavirenz a dosaggio standard (600 mg/die), composta da 68 pazienti; la seconda, riferita ai pazienti in trattamento con efavirenz a dosaggio ridotto, da 39 pazienti (di questi, 36 al dosaggio di 400 mg/die, 3 al dosaggio di 200 mg/die).

Il sottogruppo dei pazienti con dosaggio 200 mg/die (3 pazienti) è stato evidenziato *ex post*, su ammissione degli stessi pazienti dopo anni di trattamento antiretrovirale, i quali hanno riferito di aver assunto una sola compressa/die anzichè tre al giorno.
In ciascuna coorte i pazienti assumono efavirenz in associazione con altri HAART o in combinazione a dosi fisse (Figura 1).
Nella coorte dei pazienti a dosaggio ridotto 400 mg/die, 18 pazienti riducono il dosaggio di efavirenz mantenendo lo schema dell'associazione, 9 pazienti passano dalla combinazione a dosi fisse (1 cpr/die) alla riduzione di efavirenz e alla contemporanea associazione con altri farmaci HAART, 9 pazienti sono *naïve* al trattamento.
Mentre le coorti dei pazienti a dosaggio standard e dosaggio ridotto differiscono nella numerosità, non si evidenziano particolari differenze relativamente alla composizione delle coorti per età, sesso e durata dei trattamenti ricevuti. Tutti i pazienti analizzati registrano il successo terapeutico (HIV RNA<50 copie/ml) (Tabella 1).
Il prezzo per mg di efavirenz è lo stesso sia che venga riferito alla formulazione di 400 mg, sia che si consideri il dosaggio di 600 mg (Sustiva®), sia che si consideri la combinazione a dosi fisse (Atripla®): 0.0119 euro.

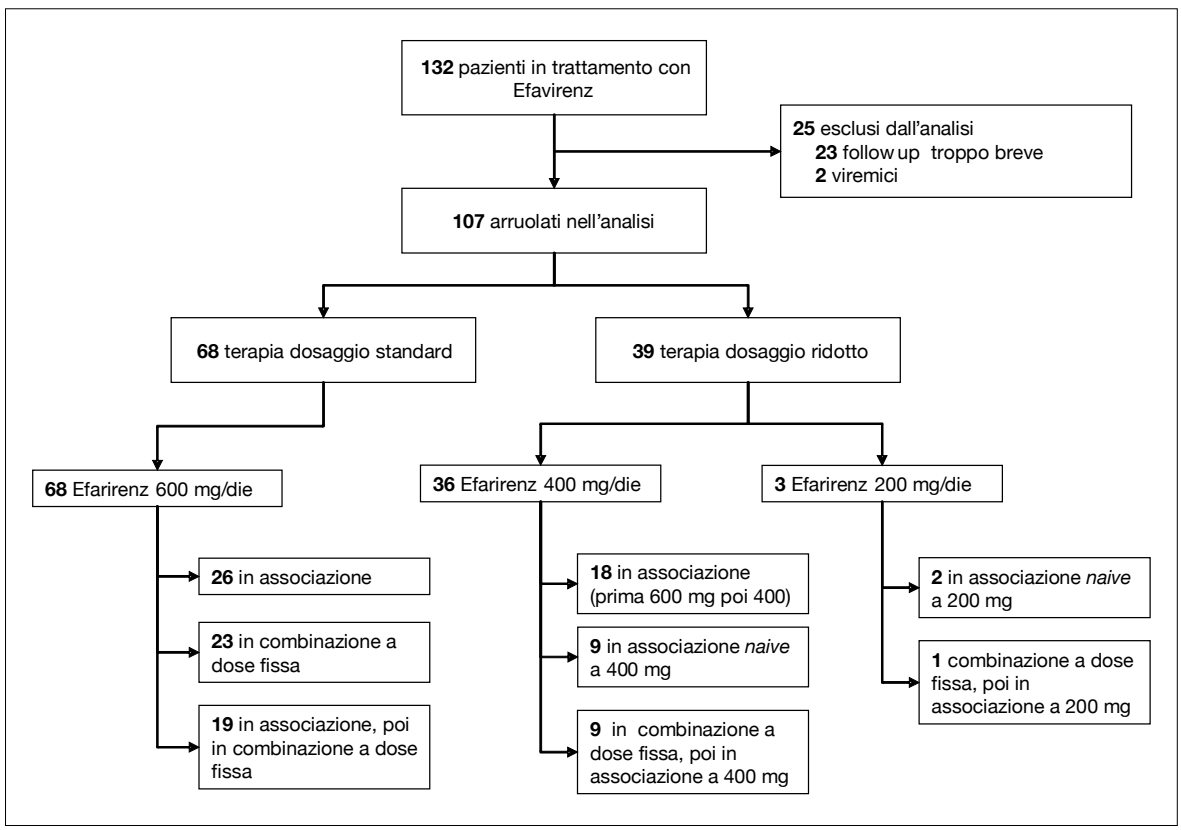

Figura 1 - Schema dell'arruolamento dei pazienti in trattamento con efavirenz.

Tabella 1 - Caratteristiche delle due coorti in studio.

	Dosaggio standard (n=68)	*Dosaggio ridotto (n=39)*	*p*
Sesso M (%)	51 (75,0%)	29 (74,3%)	0,9414
Età media (DS)	44,4 (7,7)	46,0 (10,3)	0,3746
HIV RNA <50 copie/mL	68 (100%)	39 (100%)	-
Mesi in trattamento (media/DS)	18,4 (6,8)	20,4 (4,8)	0,0564

Tabella 2 - Analisi di budget impact.

	Dosaggio standard	*Dosaggio ridotto*	*Totale*
Spesa effettiva Efavirenz	256.929	139.897	396.826
Spesa Efavirenz a dosaggio standard	256.929	197.629	454.558
Risparmio lordo	0	57.732	57.732
Drug Therapeutic Monitoring Efavirenz	0	1.560	1.560
Trasporto campioni	0	98	98
HIV RNA di controllo ad un mese	0	1.410	1.410
Risparmio netto	0	54.664	54.664

La spesa complessiva di efarivenz attribuita ai 107 pazienti arruolati nei 24 mesi dell'analisi ammonta a 386.826 euro (Tabella 2). Se i 39 pazienti trattati con efavirenz a dosaggio ridotto fossero stati trattati a dosaggio standard, la spesa sarebbe ammontata a 454.558 euro. La riduzione di dosaggio ha generato un risparmio lordo di 57.732 euro. Al risparmio lordo devono essere sottratti i costi aggiuntivi, ossia il trasporto dei campioni, il monitoraggio farmacocinetico e l'HIV RNA ad un mese dall'inizio della riduzione per controllo. Il risparmio netto ammonta quindi a 54.664 euro, equivalente ad una riduzione dei costi di circa il 30% della spesa di efavirenz utilizzato nella coorte oggetto della riduzione posologica.

DISCUSSIONE

Quest'analisi esplorativa, sebbene espressione di una singola realtà locale, ha permesso di evidenziare le potenzialità che la riduzione del dosaggio farmacologico può avere rispetto al tema della sostenibilità economica della HAART.
In un contesto epidemiologico, economico e di evoluzione del mercato farmaceutico globale, in cui i costi della HAART sono destinati ad aumentare nei prossimi anni, a causa della cronicizzazione dei trattamenti unitamente all'alto costo dei nuovi farmaci immessi in commercio, risulta essenziale valutare la trasferibilità di questa metodica su scala più ampia.
Nella Regione Veneto, nel 2010, sono stati calcolati 13.190 casi di AIDS dal 1984 [12].
Un recente studio di sorveglianza sulle attività cliniche dei Centri di Malattie Infettive della Regione Veneto ha evidenziato che nel 2011 sono stati seguiti complessivamente 6.487 pazienti HIV positivi, di cui 384 diagnosticati nel corso dello stesso anno: 5.397 erano già in HAART, 328 hanno iniziato la terapia nel 2011 [13].
Per questi 6.487 pazienti, la spesa riferita ai farmaci antiretrovirali ammonta a circa 45 milioni di euro/anno (6.487 pz x 7.000 euro/anno).
È del tutto evidente che non si può applicare la riduzione di dosaggio *tout court* a tutti i pazienti in trattamento ma se, anziché confinare questa metodica a un solo farmaco e a un solo centro, applicassimo la riduzione di dosaggio a più farmaci antiretrovirali e su scala regionale o nazionale, il risparmio per il Servizio Sanitario sarebbe di ben altra portata; nella sola Regione Veneto un risparmio annuo del 10% equivarrebbe a 4,5 milioni di euro, un risparmio del 20% a 9 milioni di euro.
Benché in Italia sia attivo un sistema di raccolta dati riferiti ai pazienti con diagnosi di HIV, o AIDS conclamato, non esiste un dato sul numero di pazienti in trattamento con farmaci antiretrovirali [14]. Se consideriamo la popolazione della Regione Veneto, pari all'8% della popolazione nazionale, pur con la variabilità di incidenza delle infezioni esistente tra regioni, la proiezione di risparmio su scala nazionale potrebbe essere tra i 50 e i 100 milioni di euro.
Questa analisi non tiene conto dell'impatto favorevole che la riduzione di dosaggio di farmaci antiretrovirali ha sulla diminuzione degli effetti collaterali, sia da un punto di vista clinico sia da un punto di vista dei costi evitati. Clinicamente, i pazienti riferivano una netta riduzione dei noti effetti collaterali a livello neurologico associati all'assunzione di efavirenz: in particolar modo la difficoltà di concentrazione e di attenzione e i disturbi del sonno (insonnia e incubi notturni). Diretta conseguenza di ciò, era una maggiore *compliance* e un mantenimento dell'efficacia, con duratura soppressione virologica.

Le proiezioni di risparmio possono essere quindi considerate approssimate per difetto.

CONCLUSIONI

Negli ultimi anni, l'aumento della spesa farmaceutica, unitamente alla riduzione dei tetti assegnati impone di pensare a formule di sostenibilità del sistema, che consentano l'accessibilità al farmaco secondo un principio di bisogno e di equità [15]. Considerando che, nonostante le imminenti scadenze brevettuali di alcuni farmaci (tra cui efavirenz), la spesa per i farmaci antiretrovirali sarà destinata ad aumentare per l'ingresso in terapia di nuovi pazienti e la riduzione di mortalità di quelli già in trattamento, nonchè per la disponibilità di nuove terapie, poter disporre di un protocollo in grado di personalizzare il dosaggio della terapia, con i benefici clinici che ad esso collegati ed una riduzione dei costi di tale portata, può davvero essere uno strumento concreto di razionalizzazione della spesa.

Keywords: HAART, dose reduction, cost reduction

RIASSUNTO

Efavirenz è un inibitore non nucleosidico della transcrittasi inversa utilizzato come parte della terapia antiretrovirale per il trattamento del virus dell'immunodeficienza (HIV) di tipo 1. Il presente lavoro si propone di descrivere l'impatto della riduzione del dosaggio di efavirenz sulla spesa farmacologica all'ospedale Universitario di Verona. É stata condotta un'analisi economica di budget paragonando due diversi schemi prescrittivi: tutti i pazienti trattati con efavirenz a dose piena (600 mg/die) vs un gruppo di pazienti trattati con una dose ridotta (200-400 mg/die). Sono stati selezionati tutti i pazienti afferenti alla Clinica di Malattie Infettive nel periodo novembre2009-ottobre 2011; dei 132 pazienti trattati con efavirenz, 25 non sono stati valutati, soprattutto per la brevità del periodo di terapia. Dei rimanenti 107 pazienti, 68 assumevano la dose piena e 39 un dosaggio ridotto. L'analisi ha incluso i costi dei farmaci e dei test diagnostici. La riduzione giornaliera del dosaggio di efavirenz ha permesso di risparmiare 54664 euro (riduzione della spesa del 30%). Sono necessarie nuove strategie per garantire la sostenibilità della spesa farmacologica; infatti, nonostante la scadenza del brevetto di alcuni farmaci antiretrovirali, la spesa è destinata a crescere.

SUMMARY

Efavirenz is a non-nucleoside-reverse-transcriptase-inhibitor used as part of highly-active-antiretroviral-therapy for the treatment of the human immunodeficiency virus (HIV) type 1 infection. The present paper aims to describing the impact of efavirenz dose reduction on the pharmaceutical budget at the Verona University Hospital. A budget impact analysis comparing two prescribing scenarios was conducted: all patients treated with the efavirenz full dose (600 mg per day) vs. a proportion of patients treated with a reduced dose (200-400 mg per day). All outpatients referring to the Infectious Disease Clinic in the period November 2009-October 2011 were selected. Out of 132 patients treated with efavirenz, 25 were not considered, mainly due to a too short treatment period. Of the remaining 107 patients, 68 received the full dose, while 39 received a reduced dosage. The analysis included the cost of the drug and of diagnostic tests, from the National Health Service perspective. The daily dose reduction of efavirenz saved 54,664 euros (a 30% expenditure reduction). In sum, new strategies for pharmaceutical system sustainability are necessary; despite forthcoming expiring patents of several drugs, spending on antiretroviral drugs is expected to rise. This paper suggests a way of linking clinical benefits and cost reduction.

BIBLIOGRAFIA

[1] Cabrera Figueroa S., Iglesias Gómez A., Sánchez Martín A., de la Paz Valverde Merino M., Domínguez-Gil Hurlé A., Cordero Sánchez M. Long-term efficacy and safety of efavirenz dose reduction to 200 mg once daily in a Caucasian patient with HIV. *Clin. Drug Investig.* 30, 6, 405-411, 2010.

[2] Lanzafame M., Bonora S., Lattuada E., Vento S. Efavirenz dose reduction in HIV-infected patients. *HIV Med.* 13, 4, 252-253, 2012.

[3] Murphy R.L., Brun S., Hicks C., et al. ABT-378/ri-

tonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48-week results. *AIDS* 15, 1, F1-F9, 2001.
[4] Haas D., Hicks C., Seekins D., et al. A Phase II, double blind, placebo controlled, dose-ranging study to assess the antiretroviral activity and safety of efavirenz (DMP-266) in combination with open-label zidovudine with lamivudine at 24 weeks (DMP 266-005). In Program and Abstracts of the 5th *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, Chicago 1998, Abstract 698.
[5] Gorowara M., Burger D., Hill A., Ruxrungtham K. Pharmacokinetics of low-dose protease inhibitors and efavirenz in low- and middle-income countries. *Curr. Opin. HIV AIDS* 5, 1, 90-96, 2010.
[6] Haas D., Ribaudo H., Kim R., et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *AIDS* 18, 2391-2400, 2004.
[7] Marzolini C., Telenti A., Decosterd L.A., et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1 infected patients. *AIDS* 15, 71-75, 2001.
[8] Puls R., Encore 1 Study Group. A daily dose of 400 mg efavirenz (EFV) is non-inferior to the standard 600 mg dose: week 48 data from Encore 1 study, a randomised, double-bind, placebo controlled, non-inferiority trial. In Programs and Abstracts of the 7th IAS *Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention*, Kuala Lumpur 2013, Abstract WELBB01.
[9] Mauskopf J.A., Sullivan S.D., Annemons L., et al. Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Budget Impact Analysis. *Value in Health* 10, 5, 337-347, 2007.
[10] Fantelli V., Van de Vooren, Garattini L. Budget Impact Analysis: stato dell'arte in letteratura e proposta per una definizione in Italia. *Quaderni di Farmacoeconomia* 15, 7-14, 2011.
[11] Gutierrez F., Navarro A., Padilla S., et al. Prediction of neuropsychiatric adverse events associated with long-term efavirenz therapy, using plasma drug level monitoring. *Clin. Infect. Dis*. 41, 11, 1648-1653, 2005.
[12] Regione del Veneto: Registro HIV 2010 Disponibile in rete all'indirizzo http://www.regione.veneto.it/NR/rdonlyres/5548DA7F-12E3-4CE8-824C-A3410E637153/0/RapportoHIV2010.pdf (Ultimo accesso 25 marzo 2013).
[13] Manfrin V. Presentazione dei risultati della survey delle attività cliniche dei centri di Malattie Infettive del Veneto nei riguardi della gestione dei pazienti con infezione da HIV, in Convegno "*Le terapie antiretrovirali nella Regione Veneto: presente e futuro*". Vicenza 28 maggio 2012.
[14] Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2011. Supplemento al Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità. Volume 25 - Numero 10, Supplemento 1 - 2012. Disponibile in rete all'indirizzo http://www.iss.it/binary/ccoa/cont/Report_COA_2012_corretto.pdf (Ultimo accesso 12 maggio 2014)
[15] Legge n.135 del 7 agosto 2012, pubblicata in G.U. 189 del 14 Agosto 2012.