

7

WEF HIV – 2015

SECONDO WORKSHOP DI ECONOMIA E FARMACI PER L'HIV



QSe

Quotidiano
Sanità
edizioni

COLLANA

I QUADERNI DI **quotidianosanità.it**

Supplemento a
quotidianosanità.it
Quotidiano online
d'informazione sanitaria.

QS Edizioni srl
Via Boncompagni, 16
00187 - Roma
Tel. (+39) 02.28.17.26.15
info@qsedizioni.it
iscrizione al ROC n. 23387
iscrizione Tribunale di Roma
n. 115/3013 del 22/05/2013

Direttore responsabile
Cesare Fassari

Direttore editoriale
Francesco Maria Avitto

Direttore generale
Ernesto Rodriquez

I diritti di memorizzazione elettronica,
di riproduzione e di adattamento totale
o parziale con qualsiasi mezzo sono
riservati per tutti i Paesi.

Roma, dicembre 2015

QSe **Quotidiano**
Sanità
edizioni

www.qsedizioni.it
www.quotidianosanità.it

**SECONDO
WORKSHOP
DI ECONOMIA
E FARMACI
PER L'HIV**

A cura dei professori
Carosi, Cauda e Cicchetti

5	Introduzione Giampiero Carosi Roberto Cauda Americo Cicchetti
6	HIV/AIDS 1981 – 2015. Una storia eccezionale Giampiero Carosi
15	Valutazione dell'impiego di farmaci equivalenti nella terapia dell'infezione da HIV/AIDS Adriano Lazzarin
20	I farmaci equivalenti Francesco Saverio Mennini
22	Associazione pazienti Lila Massimo Oldrini
24	Outcome dei gruppi di lavoro e conclusioni Roberto Cauda

Introduzione



Giampiero Carosi



Roberto Cauda



Americo Cicchetti

Il Workshop di Economia e Farmaci (WEF) nasce nel 2011 in ambito epatologico, per poi ampliare negli anni successivi i propri scopi ad altre aree terapeutiche, tra cui le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, le malattie da malassorbimento intestinale e l'infezione da HIV/AIDS.

Dal 2014, infatti, il metodo di lavoro WEF ha iniziato a valutare secondo l'approccio tipico dell'Health Technology Assessment anche i farmaci antiretrovirali utilizzati per la terapia contro il virus dell'immunodeficienza umana.

L'infettivologia è un'area terapeutica che sta attualmente vivendo un momento di importante e florida innovazione: numerose sono le nuove molecole in fase di sperimentazione e che si stanno affacciando nel panorama delle opzioni disponibili nell'armamentario terapeutico. L'infettivologo avrà a disposizione nell'immediato futuro diverse alternative di terapia, che possono sì costituire una grande opportunità, ma solo se l'accesso sarà garantito a tutti i pazienti, come stabilisce il nostro ordinamento secondo il principio universalistico di diritto alla salute di tutti gli individui sancito dall'articolo 32 della Costituzione.

Novità metodologica dell'edizione 2015, a cui hanno partecipato i massimi esperti italiani di HIV, è stata la suddivisione dell'audience e dei relatori in cinque distinti gruppi di lavoro, che hanno analizzato e approfondito altrettanti aspetti che, direttamente o indirettamente, interessano la gestione del trattamento dei pazienti affetti da HIV:

- nuovi farmaci anti-HIV
- nuovi farmaci anti-HCV
- strategie di semplificazione LDR e STR
- innovazione e sostenibilità del sistema
- i farmaci equivalenti

Focus del WEF-HIV 2015 è stato sostanzialmente il confronto/scontro tra innovazione e sostenibilità, due fondamentali tematiche dalle svariate sfaccettature, che ricomprendono i summezionati cinque aspetti analizzati dai gruppi di lavoro.

Particolare enfasi è doverosa sull'utilizzo dei farmaci equivalenti nel paziente HIV, analizzato sotto diversi profili (farmacologico, clinico, farmacoeconomico, sociale). La questione è di estrema attualità, in quanto la perdita della copertura brevettuale di alcuni farmaci brand e di conseguenza l'immissione in commercio di farmaci generici ha posto in essere non pochi quesiti. Nuovi dati messi a disposizione anche dall'esperienza italiana sull'utilizzo dei farmaci equivalenti consentono oggi di analizzare approfonditamente il tema, risaltando gli aspetti positivi che ne scaturiscono. Mantenendo l'ottica della semplificazione schematica e gestionale dei trattamenti quale fil rouge del discorso iniziato nell'edizione 2014, la sostenibilità del sistema può essere raggiunta in primis mediante la liberazione di risorse generata dall'utilizzo dei generici-equivalenti, risorse che possono essere investite per l'utilizzo dei farmaci innovativi, ottimizzando di conseguenza il trattamento dei pazienti e il loro stato di salute generale.

HIV/AIDS 1981 – 2015.

Una storia eccezionale

Giampiero Carosi

Professore Emerito
di Malattie Infettive
Università degli Studi
di Brescia



La storia dell'infezione da HIV/AIDS e della terapia antiretrovirale (ART) merita sicuramente di essere considerata eccezionale, per molti versi unica nella storia della medicina moderna.

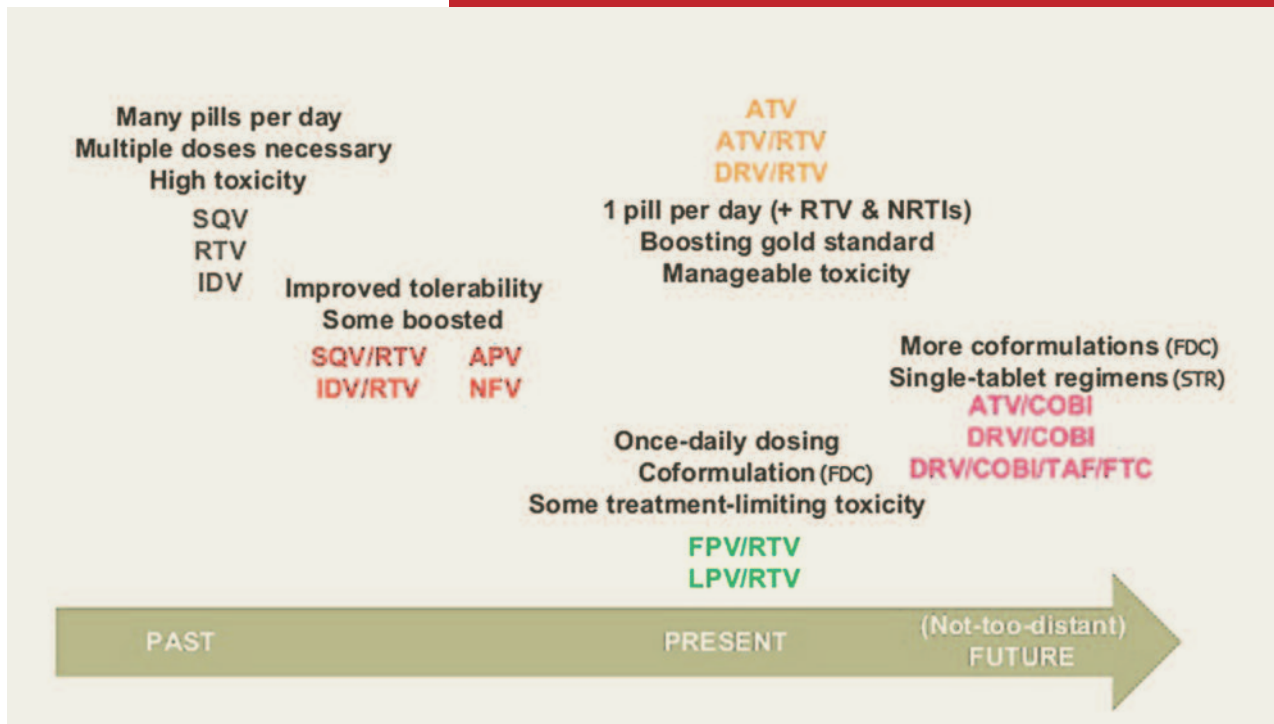
Tutto ebbe inizio ufficialmente nel 1981 con il riscontro di rare infezioni “opportuniste” (polmonite da *Pneumocystis pneumonia* e *Sarcoma di Kaposi*) in giovani omosessuali altrimenti sani, descritti come primi casi negli USA (New York e Los Angeles). Con successive cadenze biennali, già nel 1983 venne riconosciuta l'origine virale dell'AIDS attribuendo, pur dopo una accesa disputa, a L. Montagnier e F. Barré-Sinoussi dell'Institut Pasteur di Parigi la paternità della scoperta dell'HIV (per cui successivamente vennero insigniti del Premio Nobel per la Medicina). Due anni dopo, nel 1985, venne messo a punto il test diagnostico di sieropositività (ELISA) e nel 1987 venne proposto per la cura il primo farmaco antiretrovirale, l'AZT o Zidovudina. La “monoterapia” con AZT si dimostrò peraltro solo temporaneamente efficace, unicamente in grado di rallentare per pochi mesi l'evoluzione dell'infezione da HIV e la comparsa delle infezioni “opportuniste”, causa di morte per AIDS. Successivi studi clinici segnarono, nel 1991, che l'associazione dell'AZT con altri farmaci della famiglia degli inibitori della trascrittasi inversa (NRTI), denominata “duplice terapia” consentiva certamente di ottenere un vantaggio, anche in termini di mortalità, ma ancora una volta questo era solo temporaneo. Venne evidenziato come il problema fosse l'insorgenza di resistenza a questa classe di farmaci, resistenza che insorge quando si colpisce, con farmaci di debole potenza, un unico bersaglio virale, l'enzima trascrittasi inversa. Questo è un concetto classico in infettivologia e si verificò essere trasferibile nel campo della virologia e che anzi le possibilità di replicazione, e quindi di emergenza di mutazioni di resistenza, dei virus sono migliaia di volte superiori rispetto ai batteri.

Si dovette arrivare al 1996 per avere a disposizione i risultati di trials clinici condotti con l'aggiunta a un *backbone* di 2 NRTI di un terzo farmaco di classe diversa, gli inibitori delle proteasi (PI). Questa “triplice terapia” si dimostrò finalmente capace di azzerare e mantenere a lungo la soppressione della carica virale nel sangue, e con ciò di arrestare l'evoluzione dell'infezione, ricostituire le difese immunitarie (esprese dalla conta dei linfociti CD4+), ridurre fortemente la morbilità (ossia l'emergenza di infezioni “opportuniste”) e la mortalità dell'AIDS. Pertanto la “triplice terapia” venne definita “terapia attiva ad alta efficacia” (HAART). La scoperta, annunciata alla International AIDS Conference di Vancouver (1996), suscitò tali entusiasmi da fare ritenere a portata di mano il conseguimento della vittoria, cioè l'eliminazione dell'HIV dall'organismo. Questa affermazione valse a David Ho la copertina di *Time* come “uomo dell'anno”, ma si rivelò un'illusione che venne presto ridimensionata dalla scoperta che la HAART era sì in grado di sopprimere la replicazione del virus nel sangue circolante ma non di eradicarlo dall'organismo. Il virus persisteva allo stadio latente nelle cellule linfoidi lungo-sopravviventi e in santuari organici non accessibili. Inoltre, anche la soppressione completa nel

sangue della carica virale (*viral load*, da allora misurabile come HIV RNA) era condizionata dall’ottenimento da parte del paziente di una pressoché assoluta (>95%) *compliance* e aderenza alla terapia. Ma l’aderenza alla terapia era fortemente ostacolata dalla tossicità e dalla difficoltà di assunzione (tre volte al giorno, a stomaco vuoto alcuni e a stomaco pieno altri) dei farmaci allora disponibili, in formulazioni tali da necessitare fino a 15-18 compresse al giorno.

Da allora la ricerca farmacologica si è concentrata pertanto (Figura 1) sulla produzione di farmaci più attivi, soprattutto meno tossici e più “convenienti” sotto il profilo posologico, sulla creazione di combinazioni a dosi fisse (*fixe dose combination*, FDC) che consentissero la riduzione del numero di compresse, dotati di caratteristiche farmacocinetiche tali che consentissero la somministrazione in un’unica dose giornaliera, e infine di regimi completi raccolti in una sola pillola (*single tablet regimens*, STR), di cui oggi già disponiamo di quattro esemplari ed una serie di nuovi sono presto attesi. Nella Figura 1 sono illustrate le pietre miliari dell’evoluzione realizzata nell’ambito della classe degli inibitori della proteasi. Per la classe dei NRTI oggi, eliminati per riconosciuta tossicità (in particolare tossicità mitocondriale, causa di lipoatrofia) alcuni fra i primi far-

FIGURA 1 MILESTONES IN THE EVOLUTION OF THE PI CLASS



Farmaci e regimi di ART
Riportiamo in Tabella 1 la lista
aggiornata dei farmaci e regimi di
ART in uso.

maci in uso (didanosina, zalcitabina, stavudina e azidotimidina), disponiamo di 4 farmaci tuttora in uso: epivir (3TC), emtricitabina (FTC), abacavir (ABC) e tenofovir (TDF).

La classe dei NNRTI è oggi rappresentata da nevirapina (NVP), efavirenz (EFV), etravirina (ETV) e rilpivirina (RPV).

Nella classe dei PI sono tuttora in uso lopinavir (LPV), atazanavir (ATZ) e darunavir (DRV), usati in associazione con piccole dosi di ritonavir (r) che funziona come booster per elevarne la concentrazione e quindi la potenza (salvo atazanavir usato anche come singolo principio a dosi più elevate). Due nuove classi sono state introdotte: inibitori della fusione: enfuvirtide (penalizzato dalla necessità di somministrazione per iniezione) e inibitori del co-recettore CCR5: maraviroc (che richiede per dimostrazione di efficacia un test di tropismo preliminare all'impiego). Ma è soprattutto alla classe degli inibitori dell'integrasi che guardiamo con il mag-

TABELLA 1 ANTIRETROVIRAL AGENTS APPROVED IN EUROPE

Drug Classes	Generic Name	Abbreviations	Trade Name
Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs/NtRTIs), also called nucleoside or nucleotide analogues	lamivudine abacavir abacavir/lamivudine FDC emtricitabine tenofovir (NtRTI) tenofovir/emtricitabine FDC	3TCABCABC/3TCFT CTDFTDF/FTC	Epivir Ziagen Kivexa Emtriva Viread Truvada
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)	efavirenz nevirapine etravirine rilpivirine tenofovir/emtricitabine/efavirenz tenofovir/emtricitabina/rilpivirina	EFVNVPETVRPVDF /FTC/EFVTDF/FTC/ RPV	Sustiva Viramune Intelece Edurant Atripla Eviplera
Protease inhibitors (PIs)	atazanavir darunavir lopinavir/ritonavir ritonavir, used as a boosting agent darunavir/cobicistat	ATVDRVLPV/rrDRV/c	Reyataz Prezista Kaletra Norvir Prezcobix
Integrase Strand Transfer Inhibitor (INSTI)	raltegravir elvitegravir dolutegravir cobicistat, used as a boosting agent tenofovir/emtricitabine/elvitegravir/ cabacavir/lamivudine/dolutegravir	RALEVGDTGcTDF/F TC/EVG/cABC/3TC/ DTG	Isentress Vitekta Tivicay Tybost Stribild Triumeq
Fusion Inhibitors	enfuvirtide	ENF	Fuzeon
CCR5 Inhibitor	maraviroc	MVC	Censenti

giore interesse. Rappresentata oggi da Raltegravir (RAL), Elvitegravir (EVG) e Dolutegravir (DTG), questa classe si segnala per elevata e rapida potenza d'azione, ridotta tossicità e rare interazioni farmacologiche e, almeno per quanto riguarda DTG, efficace barriera genetica ossia resistenza all'insorgenza di mutazioni.

Esempi di FDC sono rappresentati da Kivexa® (ABC + 3TC) e da Truvada® (TDF + FTC), che tuttora rappresentano i backbone alternativi di ogni regime HAART.

Esempi di STR disponibili sono Atripla® (Truvada® + EFV), Eviplera® (Truvada® + RPV), Stribild® (Truvada® + EVT/cobicistat) e Triumeq (Kivexa®+DTG).

Riportiamo dalle recenti linee-guida EACS (*European AIDS Clinical Society*) le raccomandazioni di impiego in 1° linea di questi farmaci e regimi (Figura 2).

A) Recommended regimens
(one of the following to be
selected) *, **

FIGURA 2 REGIMI RACCOMANDATI PER L'IMPIEGO IN 1° LINEA

Regimen	Dosing	Food requirement	Caution
2 NRTIs + INSTI			
ABC/3TC/DTG ^(i, ii)	ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg, 1 tablet qd	None	Al/Ca/Mg-containing antacids
TDF/FTC ^(iii, iv) + DTG	TDF/FTC 300 ^(viii) /200 mg, 1 tablet qd + DTG 50 mg, 1 tablet qd	None	should be taken well separated in time (minimum 2h after or 6h before).
TDF/FTC/EVG/c ^(iii, iv)	TDF/FTC/EVG/c 300 ^(viii) /200/150/150 mg, 1 tablet qd	With food	Al/Ca/Mg-containing antacids should be taken well separated in time (minimum 2h after or 6h before).
TDF/FTC ^(iii, iv) + RAL	TDF/FTC 300 ^(viii) /200 mg, 1 tablet qd + RAL 400 mg, 1 tablet bid	None	Al/Ca/Mg-containing antacids should be taken well separated in time (minimum 2h after or 6h before).
2 NRTIs + NNRTI			
TDF/FTC/RPV ⁽ⁱⁱⁱ⁾	TDF/FTC/RPV 300 ^(viii) /200/25 mg, 1 tablet qd	With food (min 390 Kcal required)	Only if CD4 count >200 cells/ μ L and HIV VL <100,000 copies/mL. PPI contraindicated; H2 antagonists to be taken 12h before or 4h after RPV.
2 NRTIs + PI/r			
TDF/FTC ^(iii, iv) + DRV/r	TDF/FTC 300 ^(viii) /200 mg, 1 tablet qd + DRV 800 mg, 1 tablet qd + RTV 100 mg, 1 tablet qd	With food	Monitor in persons with a known sulfonamide allergy.

EACS GUIDELINES, 2015

Quando iniziare?

La terapia antiretrovirale, che all'inizio della storia era riservata ai soli pazienti con AIDS a causa della sua tossicità (che ne sconsigliava l'impiego nel lungo periodo), ha potuto essere estesa anche ai pazienti asintomatici, progressivamente selezionati in funzione dei livelli di immunocompromissione (livelli di conta dei linfociti T CD4+: <200, <350, <500 cell/ml).

Ma riguardo al *timing* di inizio della ART un vero *turning point* è rappresentato dai risultati dello studio START (*Strategic Timing of AntiRetroviral Therapy*). Questo trial clinico ha arruolato pazienti con CD4 >500 e ha messo a confronto in un braccio quanti iniziavano la terapia "immediatamente" e quanti "differivano" l'inizio attendendo la discesa dei CD4 fino <350. Il trial è stato interrotto dal DSMB (*Data Safety Monitoring Board*) per motivi etici poiché nel braccio "differito" si riscontrò una significativa maggioranza di emergenza di infezioni "opportuniste" e di comorbilità in generale. Pertanto oggi, a seguito dei risultati del trial START, l'inizio della terapia antiretrovirale è raccomandato per tutti i soggetti diagnosticati sieropositivi HIV, indipendentemente dalla fase di immunocompromissione indicata dal livello dei CD4 (*test and treat*). Questa raccomandazione, pienamente recepita dalle linee-guida USA, è recepita con alcune cautele dalle linee-guida EACS, che tengono maggiore conto di valutazioni costo/beneficio dovendo riguardare anche i Paesi dell'Est Europa dove, a causa delle minori risorse, il *coverage* è tuttora ridotto. La Figura 3 evidenzia il *timing* di inizio della ART secondo le linee-guida EACS.

FIGURA 3 RACCOMANDAZIONI PER IL TIMING DI INIZIO DELLA ART

Symptomatic HIV disease (CDC B or C conditions, incl. tuberculosis)	Asymptomatic HIV infection	
	Current CD4 count	
Any CD4 count	< 350	≥ 350
SR	SR	R

EACS GUIDELINES, 2015

Verso l'eliminazione della trasmissione dell'HIV

Attualmente la vicenda dell'infezione da HIV ha assunto nuovi connotati. Disponiamo di ampi mezzi di cura, di regimi HAART potenti al punto di minimizzare il problema delle resistenze assicurando la rapida e completa soppressione virale, ben tollerati e scarsamente tossici per la più parte dei pazienti. Ma un nuovo obiettivo strategico si è affacciato: la non "eradicazione" dell'HIV continua a sostenere una immunoattivazione e una infiammazione cronica che rappresenta il movente patogenetico di una serie di co-morbidità: danno cardiovascolare, epatico, renale, osseo e cerebrale, tanto più manifesti in una popolazione che invecchia, anche più precocemente dell'età biologica (*inflammaging*). Per cui è necessario rivolgersi a sfruttare le potenzialità della ART oltre che dal punto di vista clinico, cioè della salute del paziente, anche in un panorama di sanità pubblica: ossia porsi l'obiettivo della eliminazione nella popolazione attraverso il blocco della trasmissione dell'HIV.

L'obiettivo strategico dell'eliminazione globale dell'HIV/AIDS, è stato lanciato dall'UNAIDS con l'iniziativa 90/90/90:

- 1) screenare il 90% di persone nelle popolazioni a rischio (individuate negli omosessuali maschili, trans gender e prostitute, tossicodipendenti i.v., carcerati e migranti) che rappresentano i *core groups* per la diffusione alla popolazione generale;
- 2) mettere in trattamento il 90% delle persone riscontrate sieropositive;
- 3) ottenere la soppressione virologica nel 90% dei trattati.

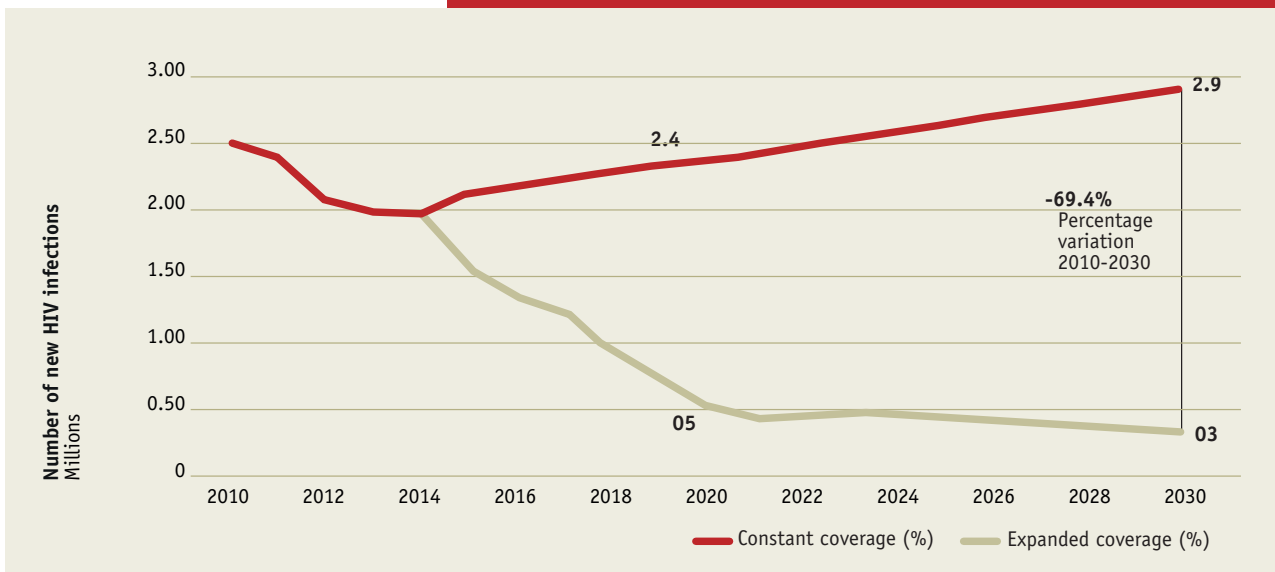
Adottando questa iniziativa si stima la possibilità di ottenere nel 2030, un decremento del 70% delle nuove infezioni e di oltre il 60% dei morti per AIDS (Figura 4a, 4b).

Questo obiettivo è divenuto almeno teoricamente perseguibile su scala globale in ragione della disponibilità di farmaci generici/equivalenti ottenibili, tramite accordi commerciali e sulle licenze a prezzi fino a 50-100 volte inferiori rispetto ai farmaci di marca commercializzati in Europa, negli USA e in Australia.

Si tratta tuttavia di un obiettivo realisticamente improbabile da raggiungere nel breve periodo (nel 2030 secondo il 3° *Sustainable Development Goal*, SDG) poiché formidabili ostacoli tuttora vi si frappongono. E' difficile pensare che l'obiettivo si possa raggiungere senza la scoperta di un vaccino almeno parzialmente efficace, senza risolvere i problemi infrastrutturali della decentralizzazione che si frappongono all'estensione delle strategie di *test-and-treat* nei Paesi in Via di Sviluppo (PVS), in particolare nell'Africa sub-sahariana ove sono concentrati i 2/3 degli affetti da HIV. Ma il principale ostacolo è politico: fare riconoscere la salute come priorità alla comunità internazionale e destinare all'obiettivo salute i fondi necessari, in concorrenza con problemi epocali quali lotta alla povertà, educazione paritaria fra i sessi, acqua pulita e cibo per tutti, emergenza climatica, migrazioni globali, tutti indicati nei 17 obiettivi dei S.D.G. fra cui 1 solo è strettamente sanitario!

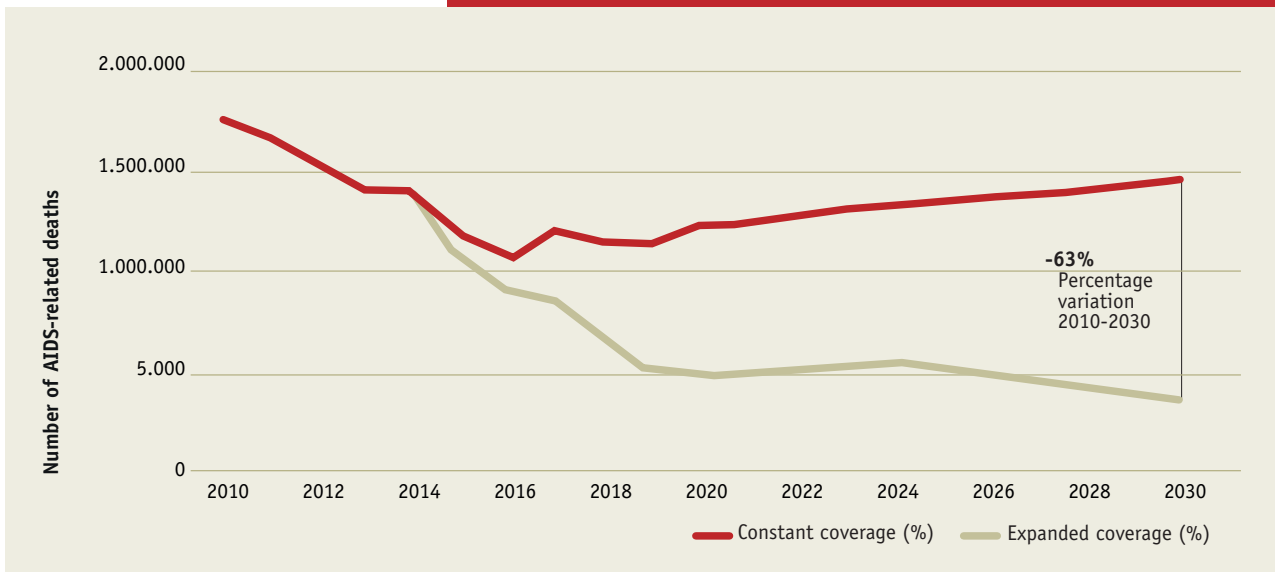
Per questo è ancora presto per abbandonarsi al trionfalismo e invece è

FIGURA 4A ENDING AIDS: SCENARIO NEW HIV INFECTIONS



SOURCE: UNAIDS 2014 ESTIMATES

FIGURA 4B ENDING AIDS: SCENARIO AIDS-RELATED DEATHS (2010-2030)



SOURCE: UNAIDS 2014 ESTIMATES

importante riconoscere la necessità di continuare questa battaglia perché la lotta all'AIDS rappresenta uno straordinario modello per la salute globale, che non deve fallire. Abbiamo già riscontrato vari esempi sull'importanza delle sue ricadute in vari settori. La storia eccezionale dell'AIDS ha innanzitutto additato e finalmente portato alla ribalta la negazione dello stigma e della discriminazione che avvolge da sempre le malattie infettive. D'altra parte l'assistenza ai pazienti con AIDS ha portato all'innovazione dei sistemi di assistenza in generale (istituzione dei *day-hospital*, dell'assistenza domiciliare, di *hospice*, fino ad allora sconosciuti) e ha avuto importanti ricadute anche per il trattamento di altre patologie, soprattutto virali. Basti pensare alla messa a punto di strategie e farmaci innovativi altamente efficaci, in particolare oggi disponibili nel campo delle epatiti virali da HBV e, soprattutto, da HCV. Infine ha indicato che sul versante economico è necessario sostenere la politica dell'introduzione, ovunque, dei farmaci generici/equivalenti vincendo i pregiudizi che vi si frappongono.

Se giustamente preconizziamo l'introduzione di farmaci innovativi, molto costosi, dobbiamo liberare risorse ovunque vengano sprecate, anche ad esempio adottando i farmaci equivalenti disponibili quando, scadute le licenze, la giusta remunerazione dei farmaci di marca sia stata assicurata.

REFERENCES

Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, et al. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science*. 2014;346:56-61.

Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia: Los Angeles. *MMWR* 1981; 30:250-252.

Centers for Disease Control (CDC). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men: New York City and California. *MMWR* 1981; 30:305-308.

Centers for Disease Control (CDC). Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *MMWR* 1982; 31: 507-514

Centers for Disease Control (CDC). Prevention of acquired immune deficiency syndrome (AIDS): Report of inter-agency recommendations. *MMWR* 1983; 32: 101-3.

Barre´-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Montagnier L, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220:868-871

Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 1984; 224:500-503.

Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987; 317:185-191.

Meng TC, Fischl MA, Boota AM, et al. Combination therapy with zidovudine and dideoxycytidine in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. A phase I/II study. *Ann Intern Med*. 1992;116:13-20.

Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendations of an international panel. *JAMA* 1996; 276:146-154; Review

Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF, Butini L, Montroni M, Fauci AS, et al. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 1993; 362:355-358.

Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373:123–126.

Mellors JW, Rinaldo CR Jr, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272:1167–1170.

Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Meibohm A, Condra JH, et al. 3-year suppression of HIV viremia with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *Ann Intern Med* 2000; 133:35–39.

Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338:853–860.

Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, Margolick JB, Chadwick K, Pierson T, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients with effective combination therapy. *Nat Med* 1999; 5:512–517.

Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, Quinn TC, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. *Nat Med* 2003; 9:727–8.

Lima VD, Harrigan R, Bangsberg DR, Hogg RS, Yip B, et al. The combined effect of modern highly active antiretroviral therapy regimens and adherence on mortality over time. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50:529–536

Marin B, Thiebaut R, Bucher HC, Riondel V, Costagliola D, Dorrucchi M, et al. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2009; 23:1743–1753.

Capeau J. Premature aging and premature age-related comorbidities in HIV-infected patients: facts and hypotheses. *Clin Infect Dis* 2011; 53:1127.

Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med* 2011; 62:141–155; Review.

Samji H, Cescon A, Hogg RS et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS One* 2013;8:e81355.

World Health Organization. Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections among men who have sex with men and transgender people: recommendations for a public health approach, Geneva: WHO; 2011.

World Health Organization. Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections for sex workers in low- and middle-income countries: recommendations for a public health approach; Geneva: WHO; 2012.

World Health Organization, UNODC, UNAIDS. Technical guide for countries to set targets for universal access to HIV prevention, treatment and care for injecting drug users, 2012 revision; Geneva: WHO; 2012.

World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach; Geneva: WHO; 2013.

Grubb IR, Beckham SW, Kazatchkine M, et al. Maximizing the benefits of antiretroviral therapy for key affected populations. *J Int AIDS Soc* 2014;17:19320.

Dodd PJ, Garnett GP, Hallett TB. Examining the promise of HIV elimination by 'test and treat' in hyperendemic settings. *AIDS* 2010;24:729–35.

Mascola JR. The modern era of HIV-1 vaccine development. *Science* 2015; 349: 139–140

Richman DD, Margolis DM, Delaney M, Greene WC, Hazuda D, Pomerantz RJ. The challenge of finding a cure for HIV infection. *Science* 2009; 323:1304–1307.

Bartlett JA, Fath MJ, Demasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *AIDS* 2006; 20:2051–2064; Review.

Vella S, Schwartländer B, Sow SP, Eholie SP, Murphy RL. The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. *AIDS* 2012;26:1231–41.

Dejesus E, Young B, Morales-Ramirez JO, Sloan L, Ward DJ, Flaherty JF, et al. Simplification of antiretroviral therapy to a single-tablet regimen consisting of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus unmodified antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51:163–174

Tabernilla A, Poveda E. The START Trial: Definitive Evidence to Treat All HIV-Positive Persons Regardless of CD4 Counts. *AIDS Rev* 2015;17:187.

Kumarasamy N. Generic antiretroviral drugs—will they be the answer to HIV in the developing world? *Lancet* 2004;364:3–4.

Kumarasamy, N, Solomon, S, Chaguturu, S et al. The safety, tolerability and effectiveness of generic antiretroviral drug regimens for HIV-infected patients in south India. *AIDS* 2003; 17: 2267–2269.

Vella S. Addressing barriers to the end of AIDS by 2030. *The Lancet*, 2015; 2: 360–361

Valutazione dell'impiego di farmaci equivalenti nella terapia dell'infezione da HIV/AIDS

Adriano Lazzarin

Primario della Divisione di Malattie Infettive
Istituto Scientifico San Raffaele



L'uso dei generici per il trattamento dell'infezione da HIV/AIDS va considerato in base ad alcune peculiarità che le molecole equivalenti hanno in questo campo.

Se è vero che i generici di farmaci per il trattamento dell'infezione HIV, da qualche tempo e limitatamente ad alcune molecole, sono disponibili nel nostro Paese è altrettanto vero che sono, da anni, in uso nei Paesi a risorse limitate dove il trattamento di pazienti con HIV/AIDS con gli antiretrovirali bioequivalenti è la regola ed il numero di casi trattati nella pratica corrente è di gran lunga superiore a quello dei Paesi occidentali. I risultati ottenuti nei Paesi in via di sviluppo, nonostante la diversa qualità della presa in carico e del mantenimento in cura delle strutture assistenziali e la fragile compliance dei pazienti, peraltro spesso affetti da gravi co-morbidità, ha dato finora risultati positivi e di enorme valore.

Senza la disponibilità di farmaci equivalenti su larga scala grazie alla flessibilità che ne ha regolamentato il commercio e grazie anche ad alcuni investimenti fatti per migliorarne la convenienza (FDC adattate alla situazione locale), non solo non si sarebbero potuti raggiungere gli ottimi risultati finora ottenuti, ma non sarebbero ipotizzabili gli obiettivi lanciati di recente da WHO, per la cura della malattia e per il controllo dell'epidemia.

Un pregiudizio sulla possibile minore efficacia dei farmaci equivalenti non è per nulla motivato ed il giudizio definitivo sulla loro efficacia e tollerabilità va contestualizzato nelle specificità dell'infezione da HIV e sulle caratteristiche che determinano il risultato di ogni singolo trattamento. Le principali peculiarità della terapia antiretrovirale possono essere riassunte nei punti sottoelencati:

1. La terapia antiretrovirale è per definizione una terapia di combinazione
2. La non completa efficacia in presenza di farmaco rischia di far replicare i virus con mutazioni che determinano resistenze al farmaco.
3. Vi sono aspetti di tossicità e tollerabilità non ancora completamente chiariti e risolti soprattutto per i farmaci di prima generazione (NRTI).
4. La convenienza delle terapie di combinazione e la compliance dei pazienti sono elementi fondamentali per assicurare il successo di una terapia long-life. Le Fixed-Dose-Combination hanno un ruolo chiave per favorire entrambe.
5. Le politerapie cui sono sottoposti i sieropositivi espone al rischio di possibili interazioni farmacologiche con altri farmaci.

Ne consegue che il pK del singolo farmaco è quello che garantisce che tutto vada nel verso giusto per raggiungere i risultati ottenuti finora con le molecole originator.

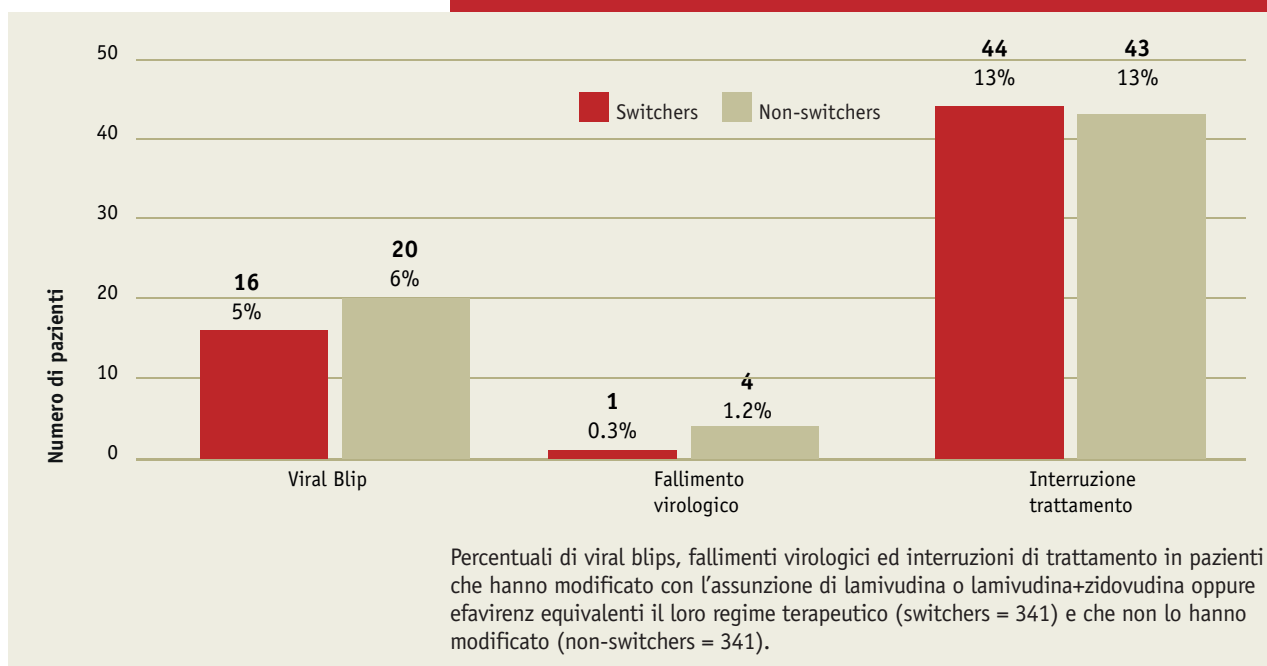
All'arrivo nell'armamentario terapeutico regionale di molecole equivalenti impiegate negli schemi di terapia dei pazienti seguiti presso il nostro Centro, abbiamo voluto verificare nella pratica clinica i risultati conseguenti allo switch da branded vs generici di efavirenz, lamivudina (3TC) e lamivudina+zidovudina in combinazione fissa.

Pertanto a far seguito dal settembre 2014 tutti i pazienti con il loro con-

TABELLA 1 CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI ALL'ARRUOLAMENTO

		Switchers N=453
Età (anni) , mediana(IQR)		51.9 (47.3 – 57.9)
Genere Maschile, n(%)		346(76%)
Fattori di rischio, n(%)		
	M SM	134 (30%)
	Eterosessuali	94 (21%)
	IDU	92 (20%)
	Altro	133 (29%)
Anni di infezione, mediana(IQR)		19.4 (12.6 – 23.9)
Ab anti-HCV Positivo, n(%)		127 (28%)
HbsAg Positivo, n(%)		26 (6%)
Diagnosi di AIDS, n(%)		110 (24%)
Anni di ART, mediana(IQR)		15.6 (9.3 – 18.7)
Nadir CD4+ (cells/ μ L), mediana (IQR)		216 (103 – 338)
Baseline CD4+ (cells/ μ L), mediana (IQR)		708 (545 – 926)
Farmaco "branded" sostituito dal generico, n(%)		
	Lamivudina (3TC)	273(60%)
	Lamivudina/Zidovudina (3TC/AZT)	68 (15%)
	Efavirenz (EFV)	95 (21%)
	EFV e 3TC o EFV e 3TC/AZT	17 (4%)
Tipo di Rx ART in base alle classi di appartenenza		
	PI-based	251 (56%)
	NNRTI-based	128 (28%)
	InSTI-based	64 (14%)
	NRTI-based	10 (2%)
Tipo di Rx ART		
	PI/r monoterapia	0
	"Dual therapy"	180 (40%)
	Tre o più farmaci	273 (60%)

FIGURA 1 PERCENTUALE DI INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO



NOTA: RESULTS FROM THE ANALYSIS WITH DATA UPDATED TO MAY, 2015

senso sono passati dalla terapia in essere con efavirenz, lamivudina e lamivudina+zidovudina ad un regime che includeva l'equivalente della stessa molecola.

In uno studio caso-controllo fatto su 682 pazienti HIV positivi in trattamento antiretrovirale abbiamo confrontato la percentuale di trattati che interrompono la terapia nel braccio di coloro che mantengono il regime assunto e coloro che passano al generico equivalente.

In particolare al fine di valutare efficacia e tollerabilità della cura tutti i pazienti con viremia controllata (<50 copie/mL) che stavano per l'appunto assumendo efavirenz, 3TC o 3TC associato a zidovudina abbiamo prescritto il generico (switchers), quindi seguiti per un anno e confrontati con un gruppo di controllo (non-switchers) con caratteristiche sovrapponibili (HIV RNA <50 copie/mL, età, genere, CD4 basali, nadir di CD4, durata della terapia antiretrovirale). (Tabella 1)

Come si può vedere nella figura 1 non ci sono evidenze di percentuali differenti di fallimento o treatment-discontinuation nei pazienti che sono passati dal branded al generico (fig.1 e tabella 2) raggiunti i sei mesi di follow-up, a Maggio 2015 (341 switchers vs 341 non-switchers).

Dopo 6 mesi di osservazione quindi non abbiamo riscontrato un aumentato rischio di ridotta efficacia od aumentata tossicità nei pazienti da noi

TABELLA 2 PRINCIPALI CAUSE DI INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO

	Overall N=87	Switchers N=44	Non switchers N=43
Tossicità	31 (36%)	15 (34%)	16 (37%)
Semplificazione	29 (33%)	13 (30%)	16 (37%)
Interazioni tra farmaci	13 (15%)	8 (18%)	5 (12%)
Altre ragioni	13 (15%)	8 (18%)	5 (12%)
Morte	1 (1%)	0	1 (2%)

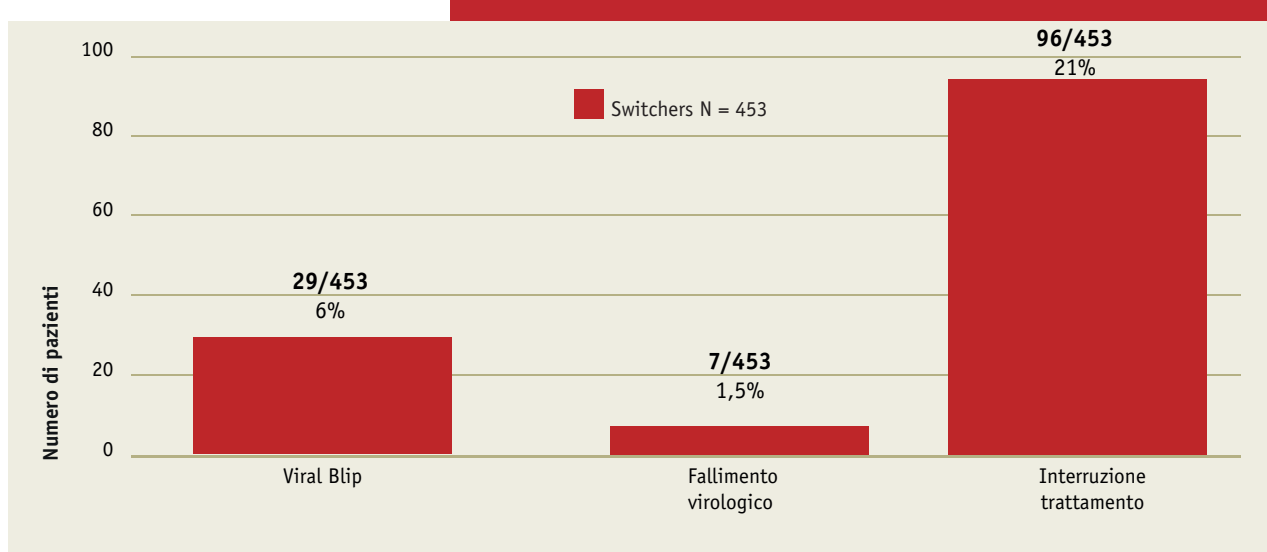
NOTA: RESULTS FROM THE ANALYSIS WITH DATA UPDATED TO MAY 11, 2015

seguiti. Anche le ragioni dell'interruzione dello schema di terapia antiretrovirale è del tutto sovrapponibile: tossicità (34% vs 37%) semplificazione (30% vs 37%) interazioni farmacologiche (18 vs 12%) (Tabella 2). Nella nostra esperienza quindi condotta in totale sintonia come quanto raccomandato dalle linee guida italiane in proposito, si è dimostrato favorevole l'impatto dello switch branded-generici anche nella pratica clinica. Dopo 12 mesi di monitoraggio, a novembre 2015, il numero complessivo di pazienti seguiti era di 453 per un follow up di 4892 person-months ed aveva un rischio relativo di interruzione del trattamento di 0.24, di andare incontro a viral blips < 50 copie di 0.07 e fallimento virologico (viral blip confermato) di 0.02. Le cause e le percentuali di interruzione del trattamento nei pazienti "switchers" sono riportati nella figura 2 e nella tabella 3. Si sottolinea che alla data sopra indicata, a Novembre 2015, pressoché tutti i pazienti del braccio di controllo candidati allo switch sono passati al generico e quindi un confronto con i controlli non è più fattibile.

A fronte di risultati convincenti ed incoraggianti sotto l'aspetto della tossicità ed efficacia non va trascurato il fatto che la riduzione dei costi può essere di aiuto nel favorire il processo di ottimizzazione del rapporto costi/benefici nella gestione del paziente sieropositivo.

Al fine di garantire una corretta interpretazione della continuità di cura alla quale il paziente ha diritto, cautela va consigliata invece nella scomposizione di trattamenti basati su FDC di tre farmaci che potrebbe avere un impatto sfavorevole sulla compliance del paziente e non garantirebbe più l'equivalenza dei risultati.

FIGURA 2 PERCENTUALE DI INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO



NOTA: RESULTS FROM THE ANALYSIS WITH DATA UPDATED TO NOVEMBER, 2015

TABELLA 3 PRINCIPALI CAUSE DI INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO

	Switchers N=96/453 (21%)	Pazienti che hanno modificato il trattamento per il generico N=16/453 (4%)
Semplificazione	27 (28%)	3 (19%)
Tossicità	21 (22%)	5 (31%)
Drug-drug interaction	12 (13%)	0
Altre ragioni	33 (34%)	8 (50%)
Morte	3 (3%)	0

NOTA: RESULTS FROM THE ANALYSIS WITH DATA UPDATED TO NOVEMBER, 2015

BIBLIOGRAFIA

Kumarasamy N. Generic antiretroviral drugs – will they be the answer to HIV in developing world? *Lancet*, vol.36, July 3, 2004

WHO. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach. Treat 3 million by 2005. Geneva 2004

Laurent C et al. Effectiveness and safety of a generic fixed-dose combination of nevirapine, stavudine and lamivudine in HIV-1 infected adults in Cameroon: open-label multicenter trial. *Lancet* 2004;364:29-34.

WHO, UNAIDS. Defeating AIDS-advancing global health. *Lancet*, June 25, 2015

Llibre JM et al. Antiretroviral treatment switch strategies for lowering the costs of antiretroviral therapy in subjects with suppressed HIV-1 viremia in Spain. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2013;5:215-221.

Antinori A et al. Italian HIV Guidelines Working Group. Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected

persons. Update December 2014. *New Microbiol.* 2015 Jul;38(3):299-328

Gianotti et al. Six-month efficacy and safety of switching from branded to generic antiretrovirals. Poster 326 late breaking. ICAR 2015.

Llibre JM et al. Clinical implication of fixed-dose coformulations of antiretrovirals on the outcome of HIV-1 therapy. *AIDS* 2011, 25:1683-1690.

I farmaci equivalenti

Francesco Saverio Mennini

Professore di Economia Sanitaria
Università di Roma "Tor Vergata"



I farmaci equivalenti sono quei medicinali non più coperti da brevetto o da certificato di protezione complementare, che a differenza delle specialità medicinali da cui derivano, i cosiddetti **originator**, vengono commercializzati direttamente con il nome del principio attivo associato al nome dell'azienda che li produce.

Secondo le Linee guida della European Medicines Agency aggiornate nel 2010, il generico deve contenere lo stesso principio attivo nella medesima dose e forma farmaceutica della specialità medicinale registrata; gli eccipienti possono invece essere diversi. **Per queste sue caratteristiche il generico è sicuro ed efficace**, come precedentemente dimostrato dall'azienda che deteneva il brevetto della specialità medicinale al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), e quindi la procedura per ottenere l'AIC di un generico è abbreviata in quanto non richiede una nuova sperimentazione clinica ma solo degli studi che dimostrino la sua bioequivalenza rispetto alla specialità medicinale di riferimento.

La bioequivalenza tra farmaco di riferimento e generico viene valutata mediante lo studio dei loro rispettivi profili di biodisponibilità. In particolare, tali studi consistono nel confronto statistico di parametri farmacocinetici (chimici e fisiologici) che caratterizzano la biodisponibilità dei due prodotti: generalmente vengono usati come parametri a) l'area sottesa alla curva concentrazione plasmatica-tempo (Area Under the Curve, AUC) quale indicatore della quantità di farmaco reso biodisponibile; b) la concentrazione di picco massimo (Cmax) e c) il tempo di raggiungimento del picco massimo (Tmax), come indicatori della massima concentrazione di principio attivo rilevata nel circolo sanguigno e del tempo richiesto per raggiungerla, rispettivamente.

Una formulazione da testare ed una formulazione standard di riferimento sono definite bioequivalenti se si può determinare, con un buon livello di confidenza, che la differenza tra le loro biodisponibilità rientri in un intervallo predefinito come "intervallo accettabile" di bioequivalenza, convenzionalmente ritenuto compatibile con l'equivalenza terapeutica.

In pratica, gli studi di bioequivalenza consistono nel dimostrare che le differenze di biodisponibilità, che inevitabilmente esistono tra due prodotti essenzialmente simili, non superino un certo intervallo di variazione.

■ **Bioequivalenza:** equivalenza media di due farmaci aventi profilo di biodisponibilità simile (compreso circa nel $\pm 20\%$ dell'AUC).

■ **Equivalenza terapeutica:** parametro presunto in base ad una bioequivalenza media compresa nei parametri di accettabilità sopra indicati. Soltanto se un farmaco dimostra di non discostarsi del $\pm 20\%$ nel valore di biodisponibilità media rispetto al corrispondente originator può essere considerato equivalente. La soglia del 20% non è arbitraria: corrisponde alla differenza massima che si riscontra nella popolazione generale (fatta di individui di altezza, peso, metabolismo diversi e così via) quando si somministra uno stesso farmaco, sia generico che "di marca".

La bioequivalenza è un concetto di fondamentale importanza, in quanto

attesta che i due medicinali, quello registrato ed il generico, hanno lo stesso comportamento terapeutico sia dal punto di vista dell'efficacia sia della sicurezza.

La bioequivalenza è stata dimostrata anche nell'ambito dei farmaci antiretrovirali contro il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) responsabile dell'AIDS, ed è per questo motivo che esistono in commercio gli equivalenti di tali farmaci.

L'unica importante differenza fra specialità medicinali e equivalenti risiede nel prezzo di vendita. Generalizzando, la valenza economica del medicinale equivalente è un fattore molto importante che permette notevoli risparmi sia ai cittadini che al Servizio Sanitario Nazionale.

Il sistema dei farmaci generici, infatti, sembra rappresentare un ambito particolarmente adatto a coniugare le esigenze di contenimento della spesa con anche le potenzialità di crescita industriale, perché contribuisce per sua natura al processo di razionalizzazione della spesa pubblica.

Il generico non dovrebbe essere utilizzato solo all'interno di un meccanismo di limitazione della spesa farmaceutica, ma anche e preferibilmente rispetto ad altri meccanismi di contenimento dei costi farmaceutici. Studiando ed analizzando le variabili storiche, quantità e prezzi, relativi costituenti attivi diversi (AC), si può disegnare e programmare un percorso virtuoso che può portare a vantaggi importanti anche per i farmaci innovativi.

Infatti, si possono creare i presupposti per liberare risorse importanti che possono/devono essere riutilizzate per finanziare l'innovazione. Ovviamente questo richiede una presa di posizione netta e decisa da parte dei decisori che, mediante l'utilizzo di regole e normative chiare, stabiliscano questo percorso e accelerino quanto più possibile la disponibilità e l'utilizzo dei farmaci equivalenti, per esempio, facilitando i percorsi di rinegoziazione dei farmaci equivalenti in ospedale al momento di entrata di un generico sul mercato.

È, quindi, possibile sostenere che ci potrebbe essere una reale e significativa riduzione della spesa farmaceutica sia pubblica che privata, tramite la politica di contenimento dei costi stabile e omogenea dovuta ad un corretto utilizzo dei generici.

Ovviamente, tutto quanto sopra esposto deve tenere in considerazione il concetto di equivalenza interpretato correttamente e scientificamente (vedi definizioni sopra descritte). Seguendo questo percorso, e il "caso" HIV rappresenta un esempio paradigmatico nel nostro Paese, sarà possibile garantire tutte le cure disponibili per uno specifico trattamento rispettando l'appropriatezza terapeutica nonché l'efficienza del sistema.

Associazione pazienti LILA

Massimo Oldrini

Presidente Lega Italiana
per la lotta contro l'AIDS (LILA)



La storia dell'Health Technology Assessment (HTA) e della partecipazione di pazienti e cittadini ha una forte radice nella lotta all'HIV. Sin dai primi anni '90 la partecipazione attiva, informata e competente delle persone con HIV e delle comunità maggiormente colpite, ha consentito il conseguimento di obiettivi importantissimi nella lotta all'AIDS, come mai era accaduto prima in nessun'altra patologia.

Prima attraverso un duro scontro e poi con una proficua cooperazione con la comunità scientifica e con le aziende farmaceutiche, è stato possibile accelerare i tempi di sviluppo di farmaci ma anche rendere la ricerca scientifica e i protocolli più trasparenti e affidabili e più sicuri per i pazienti con HIV.

L'approccio multidisciplinare e la visione multistakeholder, così come previsto dall'HTA, permettono di valutare farmaci, strumenti e processi, anche in un'ottica economica, cercando sempre però di fornire il meglio al cittadino – paziente, sia in termini di sicurezza sia in termini di accesso a terapie innovative.

E forse mai come ora, in questo momento di forti difficoltà economiche del SSN e del sistema Welfare del nostro Paese, l'HTA dovrebbe essere l'approccio con cui compiere le scelte che riguardano la salute delle persone.

Attraverso il secondo Workshop di Economia e Farmaci per l'HIV è stato possibile sviluppare riflessioni e indicazioni sulle modalità di risposta e di trattamento, questioni ancora aperte che riguardano l'HIV: dalla valutazione sull'uso di nuove molecole con minori effetti avversi, alla valutazione di strategie terapeutiche, possibili anche in ragione dello stato clinico della persona con HIV, diversificando il trattamento dalla fase acuta a quella cronica sulla base di evidenze scientifiche e benefici per i pazienti.

L'analisi dei consumi ed il controllo dei costi in un ambito come quello dell'HIV si deve confrontare, da una parte con la messa sul mercato di nuovi principi attivi meno dannosi e negativamente impattanti e quindi con l'innovazione, dall'altra deve fare i conti con le spinte al contenimento della spesa in una patologia che resta tra le più onerose e con un ingente armamentario terapeutico i cui principi attivi risultano essere tra i trattamenti più costosi per il SSN.

Il tema della coinfezione HIV e HCV è stato, insieme a quello di nuove strategie terapeutiche fatte anche dell'uso di farmaci equivalenti, il filo conduttore di una serie di interventi di autorevoli specialisti e ricercatori di varie discipline, che insieme hanno cercato di fare il punto su aspetti importantissimi per i cittadini e i pazienti così come per i policy maker che si occupano di sanità pubblica.

E proprio dalle riflessioni scaturite dagli interventi dei relatori e rielaborate e condivise poi in gruppi di lavoro tematici, sono emersi alcuni elementi di forte riflessione.

L'utilizzo degli equivalenti in ambito HIV rappresenta un importante pas-

so in avanti nella gestione del controllo dell'infezione nel nostro Paese e nel mondo.

Questo cambio di scenario conduce a:

- Ampliamento della platea delle persone oggi in trattamento
- Stimolo per le company produttrici di farmaci (sia branded che bioequivalenti) allo sviluppo di ulteriori molecole e combinazioni
- Contenimento dei costi
- Occasione per ridiscutere della durata dei brevetti

Da questa panoramica emerge evidente che questi farmaci siano un'importante opportunità, in quanto, essendo equivalenti, hanno mostrato una comprovata efficacia nel trattamento dell'infezione, oltre ad una garanzia di sicurezza per il paziente.

In aggiunta, un'ulteriore opportunità è rappresentata dal fatto che il risparmio generato dall'utilizzo di generici potrà liberare risorse che potranno essere investite nel processo di accesso al mercato di farmaci innovativi.

Concludendo, con l'esperienza WEF-HIV, l'auspicio di un'associazione come la LILA - una community based organisation composta da cittadini e pazienti - è che si diffonda maggiormente in sanità l'approccio dell'HTA, con il reale coinvolgimento di cittadini e pazienti, spesso ancora poco ascoltati.

Outcome dei gruppi di lavoro e conclusioni

Roberto Cauda
Direttore Clinica
Malattie Infettive
Policlinico Gemelli, Roma



Il lavoro dei cinque gruppi è stato particolarmente intenso e le conclusioni raggiunte dopo ampio dibattito sono state di grande interesse anche se sarebbe troppo lungo riassumerle qui in dettaglio. Si può però cercare di individuare un comune denominatore del lavoro dei gruppi, vale a dire quello di correttamente coniugare l'obiettivo di fornire la migliore terapia a tutti, come standard of care (SOC), rispettando i vincoli di spesa. E' innegabile che per HIV ed Epatite sono cambiati in questi ultimi anni i paradigmi di terapia con l'immissione di nuove, interessanti molecole che hanno nell'innovatività il loro punto di forza e che consentono il raggiungimento di obiettivi inimmaginabili fino a pochi anni or sono. In questo scenario, il problema, stante l'attuale crisi economica, è rappresentato dalla necessità di reperire quelle risorse "aggiuntive" per consentire la messa in atto di nuove efficaci strategie terapeutiche mantenendo l'accessibilità alle cure a tutti e l'universalità dell'attuale Sistema Sanitario Nazionale. Questa è certamente una sfida alla quale i clinici, per quanto di loro competenza e per il loro ruolo, non possono sottrarsi e che rappresenterà il paradigma con cui confrontarsi negli anni a venire. Va subito detto (e questo è emerso in maniera chiara nelle conclusioni) che le strategie da attuare per raggiungere quest'obiettivo non si declinano al singolare ma al plurale. In altre parole non basta probabilmente un unico intervento, ma ne servono molti per raggiungere l'obiettivo. Si può infatti tentare di liberare risorse riducendo gli effetti collaterali della terapia che sono spesso minori con i nuovi farmaci; si può semplificare la cura di HIV sia in modo strutturale (STR) con una terapia completa in una sola complessa, che funzionale (LDR) con una riduzione del numero dei farmaci. C'è però un intervento sul quale si è incentrato l'interesse e la discussione dei gruppi e questo è stato l'impatto che avrà l'introduzione dei farmaci equivalenti per HIV.

L'ingresso dei cosiddetti generici per HIV nella pratica clinica è relativamente recente e riguarda oggi un numero esiguo di molecole, ma il loro numero è destinato di necessità a crescere in maniera significativa negli anni futuri. Proprio perché molte molecole in uso oggi, domani saranno generici e perdendo il brevetto, è importante che, come è avvenuto per altre aree terapeutiche, si faccia su questi farmaci chiarezza e si dissipino eventuali dubbi.

Stante la complessità della malattia da HIV è importante che sia chiarito che esiste una farmacoequivalenza tra farmaci originali e generici evitando che si generino non giustificate preoccupazioni in chi quei farmaci li deve prescrivere o assumere. Al riguardo, il ruolo di AIFA come organo di controllo è essenziale.

Nel corso di WEF è stato presentato da Adriano Lazzarin un interessante studio relativamente all'impiego di generici in soggetti HIV+ che ha fornito più che incoraggianti risultati.

Infatti uno studio atto a valutare l'efficacia e sicurezza dello switching ha mostrato che non ci sono significative differenze di fallimento o treat-

ment-discontinuation nei pazienti che sono passati dal farmaco branded al generico dopo sei mesi di follow-up rispetto ai pazienti non-switchers, in termini di tossicità, efficacia, semplificazione ed interazioni farmacologiche.

Inoltre, bisognerebbe che analoghi studi, magari frutto di osservazioni condotte nella vita reale, facendo ricorso alle due grandi corti italiane che seguono soggetti HIV+, ICONA e MASTER, si aggiungessero a questa iniziale esperienza con l'intento di aumentare la prescrizione di farmaci equivalenti mantenendo la stessa SOC.

Sarebbe altresì auspicabile che nelle linee guida nazionali e nelle raccomandazioni regionali vi fosse una presa di posizione in merito all'impiego di farmaci generici in quelle situazioni in cui ciò è appropriato.

Per quanto riguarda le strategie di contenimento della spesa è stato presentato al WEF da Giuliano Rizzardini uno studio di farmaco economia, recentemente (2015) anche pubblicato, che ha preso in esame il consumo di farmaci anti-retrovirali in Lombardia e che ha calcolato l'impatto sul budget di strategie di cost-containment come l'uso dei generici. Su un orizzonte temporale di cinque anni, l'analisi ha condotto a stimare risparmi per 4,6 milioni € (-0,6%) nel 2015, per 16,9 milioni € (-2,1%) nel 2016, per 19,4 milioni € (-2,4%) nel 2017, per 51,1 milioni € (-6,1%) nel 2018, per 110,3 milioni € (-12,8%) nel 2019. Tali dati hanno portato a concludere gli autori che il risparmio generato dall'utilizzo di anti-retrovirali generici potrà liberare risorse da investire in farmaci innovativi che verranno introdotti nel mercato.

Concludendo, è importante creare le giuste condizioni per liberare risorse da utilizzare per sostenere il progresso. L'intervento di stakeholders istituzionali e di riconosciuti esperti della materia potrebbe pertanto essere incisivo per supportare tali strategie di cost-containment, ad esempio attraverso l'apertura dei processi di rinegoziazione dei generici all'interno degli ospedali.

Tutte queste iniziative possono innescare una sorta di circolo virtuoso che può tradursi in un auspicabile risparmio di risorse che è nell'interesse di tutti e che può essere utilmente rivolto ad assicurare la disponibilità di nuovi ed in qualche caso innovativi farmaci per HIV (ed anti HCV) ad una platea sempre più ampia di individui.

7

WEF HIV – 2015

SECONDO WORKSHOP DI ECONOMIA E FARMACI PER L'HIV



Quotidiano
Sanità
edizioni

www.qsedizioni.it

www.quotidianosanità.it