



Titolo: L'aderenza nel contenimento della spesa degli Antiretrovirali presso l' Ospedale
"Maggiore della Carità" di Novara

Autore: Bargiacchi, O.; Brondolo, R.; Rizzo, G.; Garavelli, P.L.;¹

Tipo: Articolo originale

Keywords: Aderenza , Farmacoeconomia , Farmaci Antiretrovirali

Abstract

Dal 2000 la spesa sanitaria media pro capite è aumentata oltre il 50 % in Italia con una popolazione prevalente con più di cinquanta anni e quindi ad alto " consumo " dei servizi assistenziali .

Voce importante di tali costi è la 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 ridotte le visite ed i ricoveri dei pazienti .

Nell' ottica di uno sviluppo economico sopportabile soprattutto in prospettive future , è comunque necessario un sistema di *clinical governance* che consideri accessibilità , sostenibilità ed 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 .

¹ AOU "Maggiore della Carità", Novara
SSvD " Prevenzione e Cura dell' HIV e Sindromi Correlate"; SC "Malattie Infettive",
e-mail: olivia.bargiacchi@gmail.com



A far tempo dal 2011 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 hanno minori costi sanitari e sociali.

1. La spesa sanitaria in Italia

In Italia a far tempo dagli anni sessanta dello scorso secolo si è osservata una continua crescita della spesa sanitaria totale, sia in termini assoluti – pro capite – sia relativi – PIL o Prodotto Interno Lordo – (WHO, 2009).

Il fenomeno, recentemente acuitosi con la media individuale aumentata oltre il 50% dal 2000 in avanti, è riconducibile essenzialmente a tre cause (OECD, 2009):

1. la disponibilità di nuove tecnologie sanitarie, intese come conoscenza applicata cioè farmaci, presidi, vaccini, ma anche programmi di assistenza ed 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 ed 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 (WHO , 2005) : negli Stati con servizi assicurativi – USA *in primis* – la spesa sanitaria di questa tipologia è preponderante , mentre in quelli con modello universalistico – Beveridge , come nel Regno Unito ed in Italia – o mutualistico – Bismarck come in Germania – lo è la pubblica erogazione .

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 prevalenza 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 .

2. La spesa farmaceutica

In Italia la spesa farmaceutica totale registrata nel 2012 è stata di oltre 25.5 miliardi di euro , di cui il 76 % a carico del Sistema Sanitario Nazionale (OsMed , 2013) : si tratta di circa il 22.5 % delle risorse destinate alla Sanità nel bilancio dello Stato , ammontanti complessivamente a oltre 113 miliardi di euro (Ministero Salute , 2012) .

Gli anticorpi monoclonali , gli immunosoppressori biologici , i chemioterapici antineoplastici e gli antiretrovirali costituiscono le categorie terapeutiche con la spesa più elevata (OsMed , 2011) .

Queste medicine , generalmente innovative , devono essere garantite dal Paese ai propri cittadini , mantenendo nel contempo la compatibilità economica per il loro utilizzo (Tomino , 2011) .



Per far fronte a questa esigenza è necessario coinvolgere i pazienti , i medici , i farmacisti ospedalieri e di ASL ed 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 , celerità 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 (Tomino , 2011) .

3. La spesa degli antiretrovirali

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 ed 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 oltre trenta 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 (Bravi et al. , 2011) .

Gli antiretrovirali in Italia costituiscono una delle categorie di medicinali con la spesa più elevata , pari a 690 milioni di euro nel 2012 – circa il 2.7 % della spesa farmaceutica totale - (OsMed , 2013) , in costante aumento negli anni (OsMed , 2011) 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 .

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 (Bravi et al. , 2011) , 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*) (Costa , 2011) .

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’ *outcomes* 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 *Drug Therapeutic Monitoring* (TDM) , consentendo il dosaggio sul singolo paziente , potrebbe contribuire al contenimento dei costi (Bravi et al. , 2011) . Mentre in alcune realtà si sta verificando la possibilità di erogare direttamente a domicilio la terapia antiretrovirale (Bravi et al. , 2011) , sarà sempre più fondamentale la ricerca di sinergie con le Aziende produttrici , alcune delle quali hanno già ridotto il prezzo dei loro medicinali (Infosan , 2012) . Non a caso alcuni brevetti di farmaci antiretrovirali sono scaduti , determinando la messa in commercio di “ *generici* “ per la cura della malattia da HIV / AIDS , ovviamente a prezzi ancora più abbordabili . E’ anche possibile utilizzare dei regimi terapeutici alternativi come la monoterapia che siano di tipo integrativo addizionale o sostitutivo rispetto a quelli standard esistenti ma altrettanto efficaci con un ulteriore risparmio complessivo (Foglia et al. , 2011) .



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 ed i ricoveri ospedalieri (Rizzardini , 2011) .

Questo costo medio / anno italiano pare essere sovrapponibile , se non inferiore , a quello canadese ed inglese (Rizzardini , 2011) .

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 d' età , ha una prospettiva 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 (Lazzaro , 2011) . Ovviamente il trattamento antiretrovirale 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 (Lazzaro , 2011) .

4. 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 (Rietmeijer et al. , 1993) . Successivamente , con l' introduzione della terapia antiretrovirale e la conseguente " cronicizzazione " dell' infezione , il soggetto sieropositivo per HIV è gestito prevalentemente in regime ambulatoriale . Al momento è sì un malato che è sottoposto ad un prolungato trattamento farmacologico , ma che ormai ha 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 che deve essere monitorato e ottimizzato 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 (Nachega et al. , 2007) , da quello assistenziale minor ricorso ai servizi sanitari e riduzione dei costi di gestione ospedaliera ed ambulatoriale (Gardner et al. , 2008) e da quello sociale esistenza " normale " e proficua attività lavorativa . 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 “ ed alla 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 .

In questa Struttura afferiscono regolarmente più di 500 malati dal novarese e zone limitrofe , 400 dei quali essendo in trattamento specifico con una spesa annua stabilizzatasi a 3.200.000 euro . Sono pazienti in costante aumento , come in accordo con l’ epidemiologia nazionale . In particolare, come da comunicazione del “ Servizio di Riferimento Regionale di Epidemiologia per la sorveglianza , la prevenzione e il controllo delle Malattie Infettive “ (SeREMI) , Novara all’ interno del Piemonte si colloca come la Provincia a più alta incidenza di infezione da HIV (7.5 / 100.000 abitanti) (SeREMI , 2014) , trattandosi in particolare di malati con diagnosi in patologia avanzata e necessitanti , quindi , di un supporto clinico e farmacologico maggiore. Per stabilizzare la spesa dei farmaci antiretrovirali , altrimenti in aumento poiché dettata dalla crescente necessità prescrittiva , a partire dal 2010 si è provveduto a condurre un’ analisi su tutt i soggetti in terapia afferenti alla Struttura con la redazione di un “ Percorso Diagnostico Terapeutico (PDT) del paziente affetto da Malattia HIV / AIDS “ , elaborato nella versione definitiva nel 2012 e periodicamente rivisto ogni tre mesi con la collaborazione della Farmacia Ospedaliera , tenendo conto delle più aggiornate Linee Guida italiane ed internazionali per il trattamento dell’ infezione da HIV (Farmacia Ospedaliera , 2012) .

Nel documento si prevedono la limitazione ed monitoraggio all’ uso dei medicinali a maggior costo , il controllo ad intervalli regolari e la regolazione di quelli “ *off label* “ , la valutazione sistematica dei trattamenti ai malati *naive* e la sorveglianza dei cambi di cura .

Nell’ ambito della ricerca in oggetto , poi , a far tempo dal 2011 100 pazienti consecutivi in cura da almeno un anno , durante il controllo ambulatoriale di monitoraggio con la distribuzione diretta dei farmaci , sono stati intervistati sull’ aderenza , chiedendo loro quante assunzioni di terapia specifica non erano state fatte 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 meno regimi terapeutici ed 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 tests 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 1053.85 euro negli scarsamente aderenti . Secondo poi le più recenti Linee Guida un paziente con buona *compliance* senza precedenti fallimenti terapeutici può usufruire di alcuni schemi di semplificazione come la monoterapia (Arribas et al. , 2010) oppure la somministrazione per cinque giorni alla settimana di medicinali a lunga emivita (Cohen et al. , 2007) : 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 ed 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 .



Tabella 1 : Caratteristiche dei pazienti suddivisi per classi di aderenza .

Caratteristiche pazienti	Alta aderenza	Media aderenza	Scarsa aderenza	Totale
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 / mmc)	164	150	93	138
Valore attuale Linfociti T CD4+ (cell / mmc)	570	535	344	487
Incremento medio Linfociti T CD4+ (cell / mmc)	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



Bibliografia

- Arribas JR , Horban A , Gerstoft J. , Fatkenheuer G. , Nelson M. , Clumeck N. , Pulido F. Hill A., van Delft Y. , Stark T. , Moecklinghoff C. The MONET trial : darunavir / ritonavir with or without nucleoside analogues for patients with HIV-RNA below 50 copies / ml . AIDS 2010 ; 24 : 223-230
- Bravi C. , Agnello M. L' impatto economico degli antiretrovirali : il punto di vista della Direzione Strategica . ReAdfiles . 2011 ; 12 : 12-13
- 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 2007 ; 8 : 19-23
- Costa E. L' impatto economico degli antiretrovirali : il punto di vista della Farmacia Ospedaliera. ReAdfiles . 2011 ; 12 : 14-16
- Farmacia Ospedaliera dell' AOU " Maggiore della Carità " di Novara . Percorso Diagnostico Terapeutico (PDT) del paziente affetto da Malattia HIV / AIDS . Disponibile on line <http://www.maggioreosp.novara.it/site/home.html>
- Foglia E. , Croce D. , Lazzarin A. , Galli M. , Rizzardini G. , Scolari F. , Vanzago A. , Restelli U. Monoterapia con PI/r e terapie standard a confronto : quale impatto per Regione Lombardia ? ReAdfiles 2011 ; 12 : 54-58
- Gardner EM , Maravi ME , Rietmeijer CA , Davidson AJ , Burman WJ . The association of adherence to antiretroviral therapy with healthcare utilization and costs for medical care . Appl. Health Econ. Health Policy 2008 ; 6 : 145-155
- Infosan . Disponibile on line <http://www.infosan.org>, 2012
- Lazzaro C. Elementi di valutazione economica dei programmi sanitari . ReAdfiles . 2011 ; 12: 5-7
- Ministero della Salute . Spesa del SSN 2009-2012 , le misure di contenimento ne frenano la crescita . Disponibile on line <http://www.salute.gov.it/portale/news/>
- Nacheha JB , Hislop M. , Dowdy DW , Chaisson RE , Regensberg L. , Maartens G. Adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HIV therapy and virologic outcomes . Ann. Intern. Med. 2007 ; 146 : 564-573
- Organisation for Economic Cooperation and Development . Health at a Glance 2009 . OECD Indicators . Paris : OECD Publishing , 2009 : 1-200



OsMed Gruppo di Lavoro . L' uso dei farmaci in Italia . rapporto nazionale anno 2010 .
Roma : Il Pensiero Scientifico Editore , 2011 : 1-326

OsMed Gruppo di Lavoro . L' uso dei farmaci in Italia . rapporto nazionale anno 2012 .
Roma : Il Pensiero Scientifico Editore , 2013 : 1-388

Rietmeijer CA , Davidson AJ , Foster CT , Cohn . Cost of care for patients with Human
Immunodeficiency Virus infection . Patterns of utilization and charges in a public health care
system . Arch. Int. Med. 1993 ; 153 : 219-225

Rizzardini G. L' impatto economico degli antiretrovirali : l' esperienza dell' Ospedale Sacco .
ReAdfiles . 2011 ; 12 : 20-22

SeREMI . Dati , 2014

Tomino C. Strategie dell' AIFA per il controllo della spesa farmaceutica . ReAdfiles . 2011 ;
12 : 1-4

World Health Organisation . Achieving Universal Health Coverage : developing the health
financing system Technical Briefs for Policy-Makers . Geneve : World Health Organisation,
Department of Health Systems Financing , Health Financing Policy , 2005 : 1-8

World Health Organisation. National Health Accounts 2009. Disponibile on line
<http://www.who.int/nha/country/en/>