



***“MONITORAGGIO PRESCRITTIVO DELLE TERAPIE
ANTIRETROVIRALI NELLA ASL 5: IMPATTO
ECONOMICO ED ORGANIZZATIVO”***

**L. Ghiggini; L.Terranova; A.Sarteschi;
Dipartimento Farmaceutico Asl5 «spezzino»**

Genova, 13 dicembre 2013

AIDS

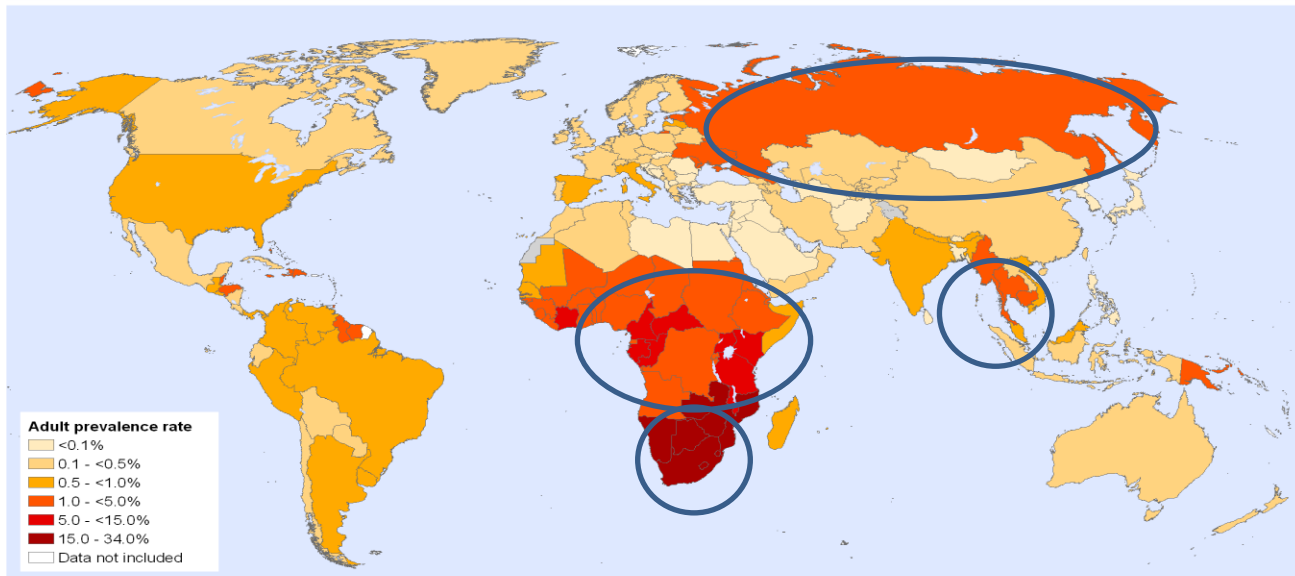
La **Sindrome da Immunodeficienza Acquisita** o *Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)* è una malattia del sistema immunitario umano causata dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV). La malattia interferisce con il sistema immunitario, rendendo le persone colpite più vulnerabili alle infezioni, incluse le infezioni opportunistiche e i tumori che generalmente non colpiscono un sistema immunitario normale. Questa vulnerabilità aumenta con il progredire della malattia.

- Sindrome
- AIDS/HIV
- Pandemia

L'AIDS è stato individuato dal Centers for Disease Control and Prevention (CDC) nel 1981 e la sua causa, l'HIV, è stata identificata nel 1983.

Epidemiologia

A global view of **HIV** infection
39.5 million people [34.1-47.1] living with HIV in 2006



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: WHO / UNAIDS
Map Production: Public Health Mapping and GIS
Communicable Diseases (CDS)
World Health Organization

 World Health Organization
© WHO 2007. All rights reserved

2009-OMS:

33,4 milioni di persone con HIV/AIDS

2,7milioni di infezioni all'anno

2 milioni di decessi

- ✓ **Sudafrica**
- ✓ **Africa sub sahariana**
- ✓ **Russia**
- ✓ **Sud-est asiatico.**

Rapporto UNAIDS 2009

60 milioni di persone contagiate dall'inizio della pandemia

25 milioni di morti

14 milioni di bambini orfani nel Sudafrica

TRASMISSIONE DELL'INFEZIONE

Virus a bassa contagiosità

Sangue e secrezioni genitali = alta concentrazione di particelle virali vitali

Sudore, lacrime, saliva = HIV a concentrazione trascurabile per il contagio

Trasmissione orizzontale



- Rapporti sessuali
- Injection drug users
- Emoderivati da donatori infetti

Trasmissione verticale




Trasmissione del virus da madre a figlio

- utero (cordone ombelicale)
- parto
- allattamento.

In assenza di trattamento, il tasso di trasmissione tra madre e figlio è del 25%.

Ceppi HIV

HIV1  Europa, America, Africa centrale

HIV2  Africa Occidentale e Asia (sindrome clinicamente piu' moderata)

HIV-MORFOLOGIA

- **RETROVIRUS**
- **LENTIVIRUS**

Gp120

Proteina per legame al recettore CD4

Gp 41

proteina di fusione

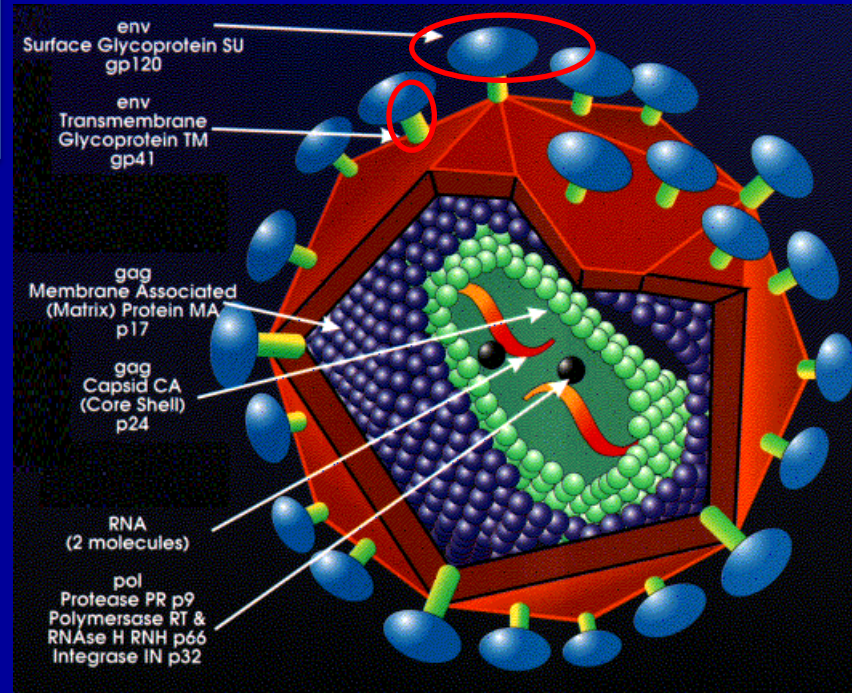
MORFOLOGIA

Struttura sferica 100-120 nm

Pericapside

Envelope con glicoprotene

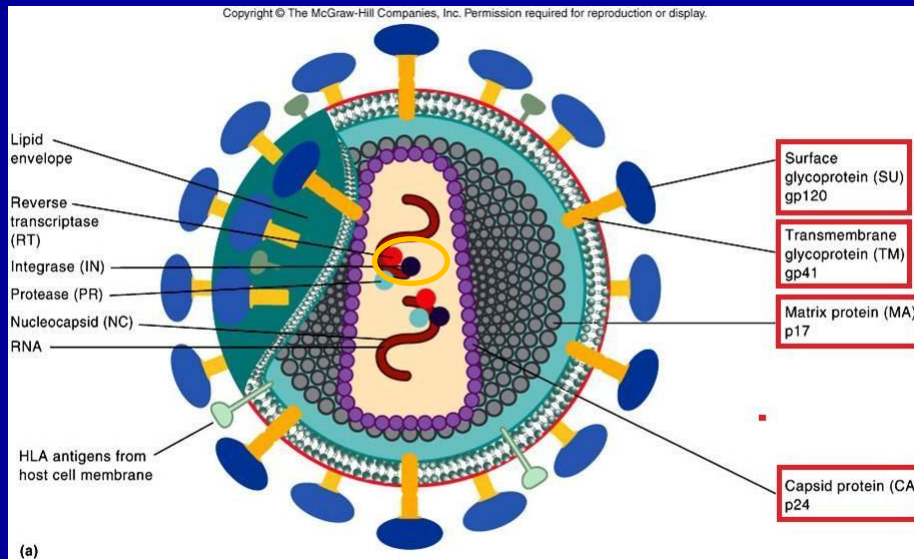
Capside di forma conoide



MATRICE di materiale elettrodensso costituito dalla proteina virale p17 miristilata (gemmazione)

CORE parte più interna della particella virale Di forma cilindrico-conica costituita da p24

HIV-GENOMA



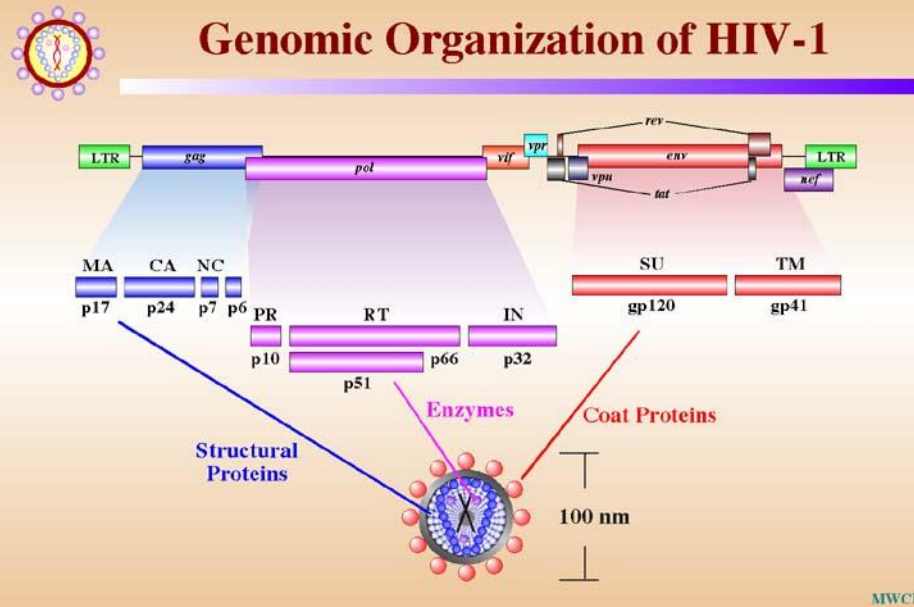
All'interno del core

Due copie di RNA identiche a polarità positiva (mRNA), legate a due proteine basiche del peso, rispettivamente, di 7 e 9 kDa (denominate p7 e p9) E agli enzimi:

Transcriptasi inversa (DNA polimerasi RNA-dipendente)

Proteasi

Integrasi



3 geni fondamentali per la replicazione

GAG (group specific antigene)

P24 P17 P7 P9

POL (Polymerase)

transcriptasi inversa

Integrasi

Proteasi

ENV (envelope) proteine dell'involucro

HIV contiene altri 7 geni accessori con funzioni regolatorie del ciclo virale e della sintesi proteica

RECETTORE CD4

Glicoproteina transmembrana di 55 KDa

Immunoglobulina

Linfociti CD4+

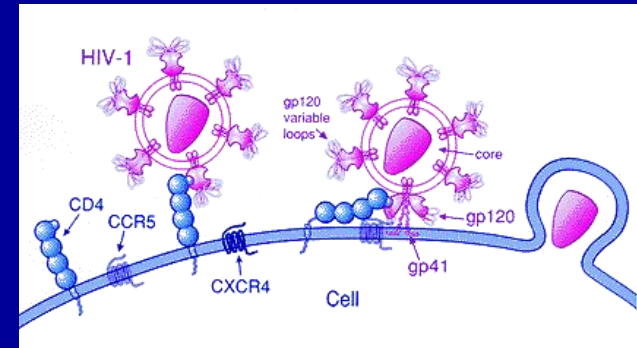
Gemmazione del virus → morte

Un numero troppo esiguo di linfociti CD4+ paralizza il sistema immunitario, esponendo l'organismo al rischio di qualsiasi infezione e tumore.

In generale quindi HIV provoca un'infezione sistemica e generalizzata, anche se le conseguenze più gravi sul piano clinico restano quelle legate alla diustruzione dei linfociti CD4+

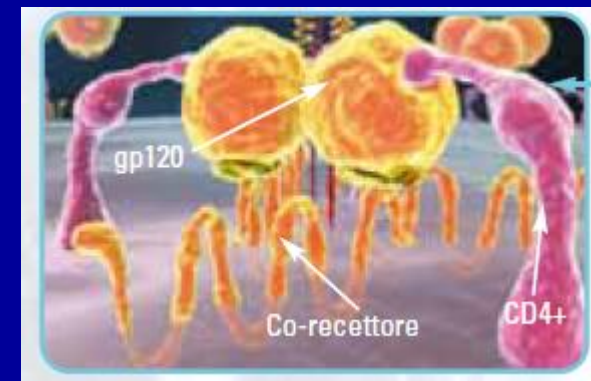


Microfotografia a scansione elettronica di HIV in gemmine da una cellula

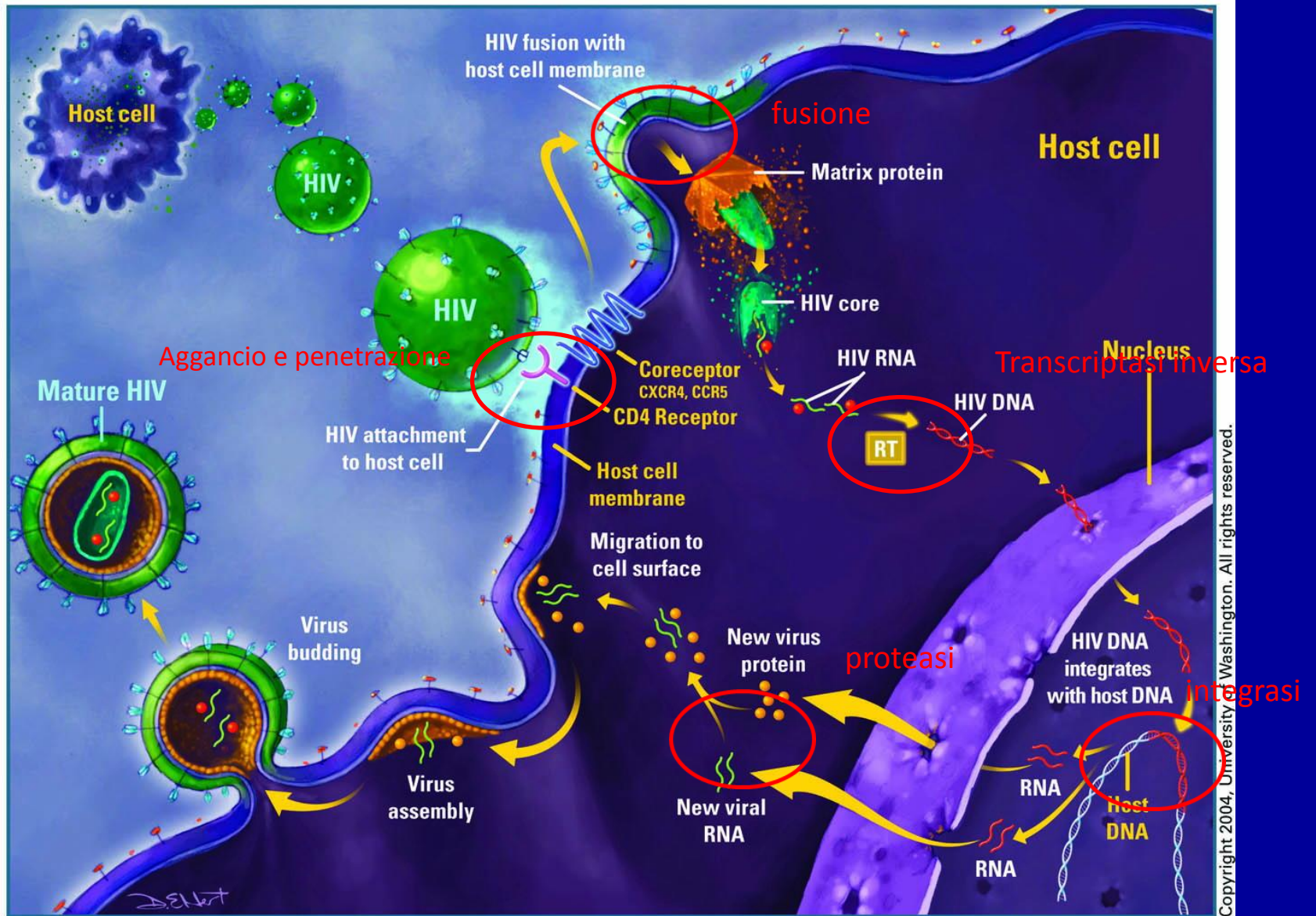


Recettore CD4 si ritrova anche in

- macrofagi
- cellule della microglia
- cellule dendritiche dei linfonodi
- cromaffini delle pareti intestinali,
- endotelio dei vasi sanguigni
- precursori delle cellule del sangue e i linfociti B e T-CD8+.



CICLO VIRALE



Copyright 2004, University of Washington. All rights reserved.

Errori e mutazioni

Spiccata tendenza a mutare



Svantaggioso perdita di carica virale
Vantaggioso sviluppo di resistenze ai farmaci e al sistema immunitario dell'individuo

Alcune mutazioni hanno dato origine a sottotipi stabilizzati di HIV a loro volta frammentati in «clade»

Nel mondo occidentale il clade più diffuso è il sottotipo B



La facilità dei trasferimenti e dei flussi migratori favorisce la diffusione dei vari clade nel mondo intero e la presenza di virus ricombinati

TERAPIA HIV

1987 ZIDOVUDINA



2013 cART

- *Inibitori della trascrittasi inversa (NRTI, NtRTI, NNRTI);*
- *Inibitori della proteasi;*
- *Inibitori della fusione;*
- *Inibitori dell'integrasi;*
- *Inibitori del co-recettore.*

Obiettivo della terapia farmacologica è quello di impedire la replicazione virale nell'organismo (e non l'eradicazione completa dell'infezione che rimane cronica) così da ridurre i danni provocati al sistema immunitario e consentire una sopravvivenza e una qualità di vita certamente maggiore.

INIBITORI DEL CORECETTORE CCR5



Recettori per le chemochine accoppiati a proteine G con 7 domini transmembrana. Le due varianti sono denominate CCR5 e CXCR4 con tropismo rispettivamente per i macrofagi e per i linfociti T.

Ogni ceppo di HIV è selettivo e specifico per il corecettore al quale si lega (tropismo virale)

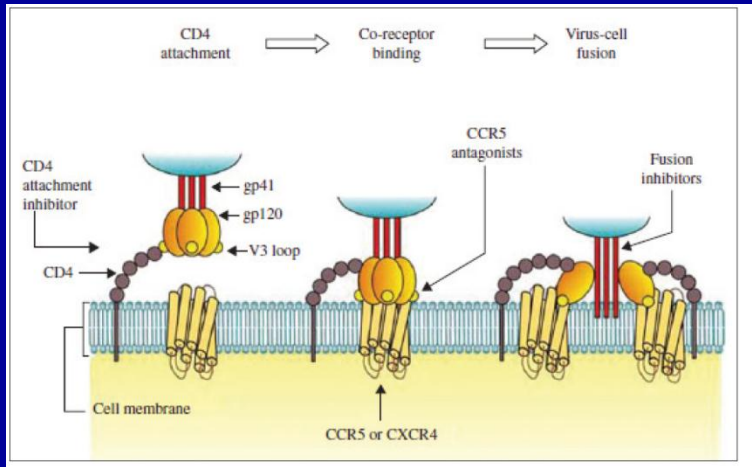
I ceppi R5 predominano in occidente e nella maggior parte dei pazienti nelle prime fasi dell'infezione



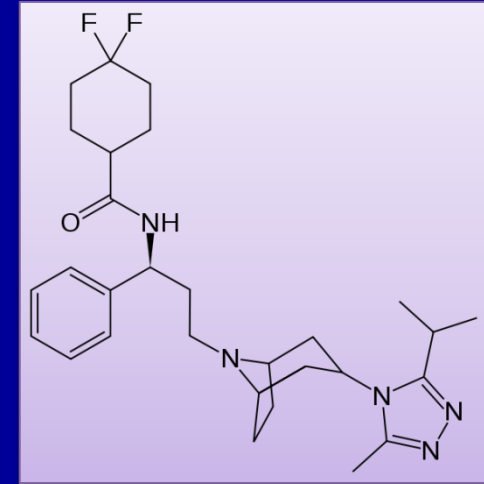
Supplemento di Readfiles - Anno 9 - Marzo 2008
Trimestrale di aggiornamento medico

A differenza degli inibitori della transcriptasi inversa e degli inibitori delle proteasi Questa classe di farmaci agisce sulla cellula ospite impedendo l'ingresso del virus

Inibitori CCR5



Maraviroc (Celsentri®)



A tutt'oggi il primo ed unico inibitore CCR5 approvato da FDA, EMA; Ministero della Salute

Approvato per il trattamento di pazienti adulti con infezione HIV1 CCR5 tropico



Trofile®

Maraviroc si lega in maniera selettiva al recettore CCR5 impedendo ad HIV di entrare nella cellula

Posologia

600, 300 150 mg BID

Resistenza

Utilizzo di CXCR4 come corecettore di ingresso
Selezione del virus che continua a utilizzare CCR5

Sperimentazione di fase II per Artrite reumatoide

INIBITORI PROTEINE DI FUSIONE

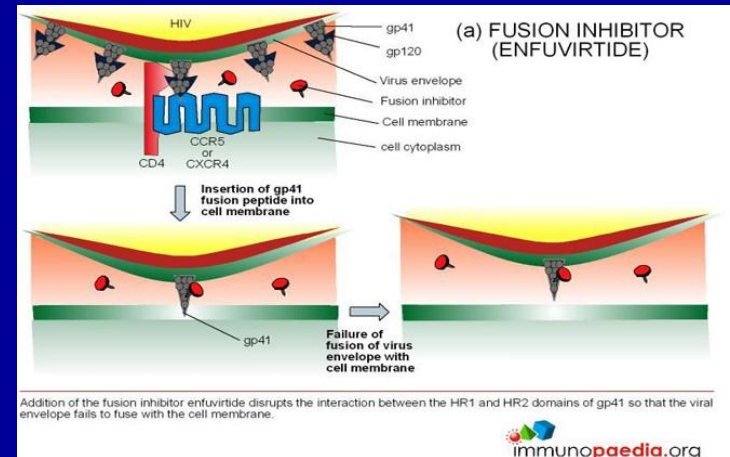
Enfuvirtide Fuzeon®

Durante il processo di fusione dell'envelope virale con la membrana plasmatica

Le tasche idrofobiche della superficie del dominio interno della proteina gp41 divengono disponibili al legame con ligandi esogeni come enfuvirtide

90mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

Peptide sintetico di 36 AA



Indicato in associazione con altri antiretrovirali per il trattamento di pazienti con infezione da HIV1 che non hanno risposto positivamente almeno ad un altro prodotto delle classi IP, NNRTI, NRTI oppure intolleranti alle terapie antiretrovirali precedenti.

M.A.=inibitore della risistemazione strutturale della gp41 di HIV1 e funziona legandosi in modo specifico a questa proteina virale in sede extracellulare bloccando così la fusione tra la membrana esterna del virus e la membrana della cellula bersaglio.

Posologia: 90mg BID s.c.

Resistenza : mutazioni degli AA 36-45 gp41

INIBITORI DELLA TRANSCRIPTASI INVERSA

INIBITORI NUCLEOSIDICI E NUCLEOTIDICI (NRTI)

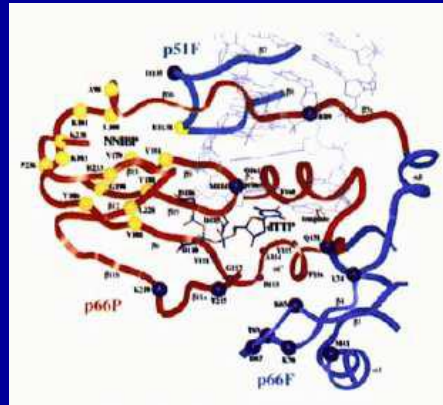
INIBITORI NON NUCLEOSIDICI DELLA TRANSCRIPTASI INVERSA (NNRTI)

NRTI

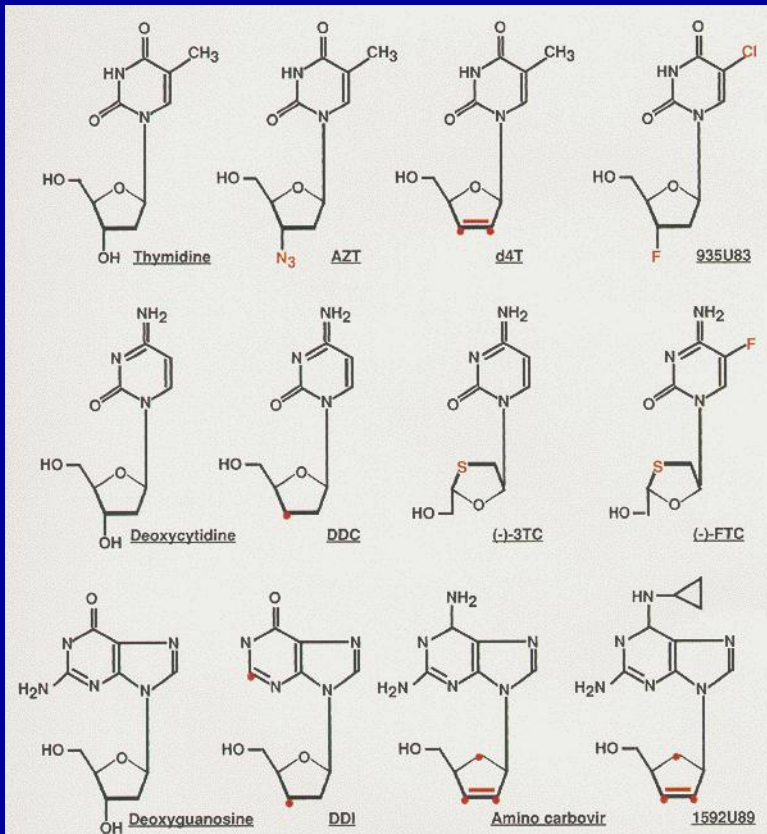
Inibiscono competitivamente la transcriptasi inversa di HIV-1 perché analoghi del substrato naturale competono per il sito di legame comportandosi da terminatori di catena. Devono essere attivati all'interno del citoplasma per fosforilazione da parte degli enzimi cellulari della forma trifosfato. Per esplicitare questo meccanismo devono possedere un OH in 3'

NNRTI

Molecole chimicamente diverse dal substrato originale che bloccano l'attività Polimerasica dell'enzima interagendo con esso in maniera non competitiva legandosi ad un sito allosterico lontano circa 10Å dal sito catalitico.



Inibitori nucleosidici della transcriptasi inversa



3'-azido-2',3'-dideoxinucleosidi: **AZT** (Zidovudina, Retrovir®);

2'-3'-dideoxinucleosidi: **DDI** (Didanosina, Videx®) e **DDC** (Zalcitabina, Hivid®);

2',3'-dideidro-2',3'-dideoxinucleosidi: **d4T** (Stavudina, Zerit®);

3TC (Lamivudina, Epivir®), anche introdotto sul mercato in combinazione con Zidovudina (Combivir®) e con Abacavir (Epzicom®);

ABC o **1592U89** (Abacavir, Ziagen®), anche presente sul mercato in combinazione con Zidovudina e Lamivudina (Trizivir®);

Emtricitabina (2',3'-dideoossi-3'-tio-5-fluorocitidina, (-)- **FTC**), inizialmente introdotto sul mercato come Coviracil® ed attualmente presente come **Emtriva®**, è il settimo analogo 2',3'-dideoxinucleosidico ufficialmente approvato (dal 2 luglio 2003) per il trattamento dell'infezioni da HIV.

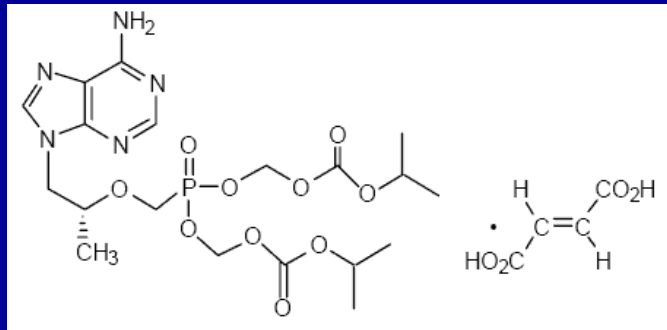
Strutturalmente analoghi ai nucleosidi
Fosforilazione da parte delle chinasi in 5' per essere trasformate negli equivalenti trifosfati

SAR

- OH in 5'
- 3' gruppo azidico/H/F/legame doppio 2'3'
- Al posto di un metilene dello zucchero può esserci un eteroatomo

Inibitori nucleotidici della transcriptasi inversa

Tenofovir Disoproxil Viread® in associazione fissa con Emtricitabina Truvada®



Tenofovir disoproxil viene assorbito e convertito a tenofovir, grazie ad alcune esterasi plasmatiche, quindi viene inglobato nelle cellule e successivamente sottoposto a fosforilazione dando luogo al difosfato, il quale compete con il normale substrato deossadenosina-5-trifosfato, inibendo perciò in modo competitivo la transcriptasi inversa.

Gruppo fosfonico laterale ha bisogno solo di due fosforilazioni in vivo

In associazione con altri agenti antiretrovirali nel trattamento di HIV1 sia sui soggetti naive che experienced

Attivo anche su HBV (vedi adenofovir)

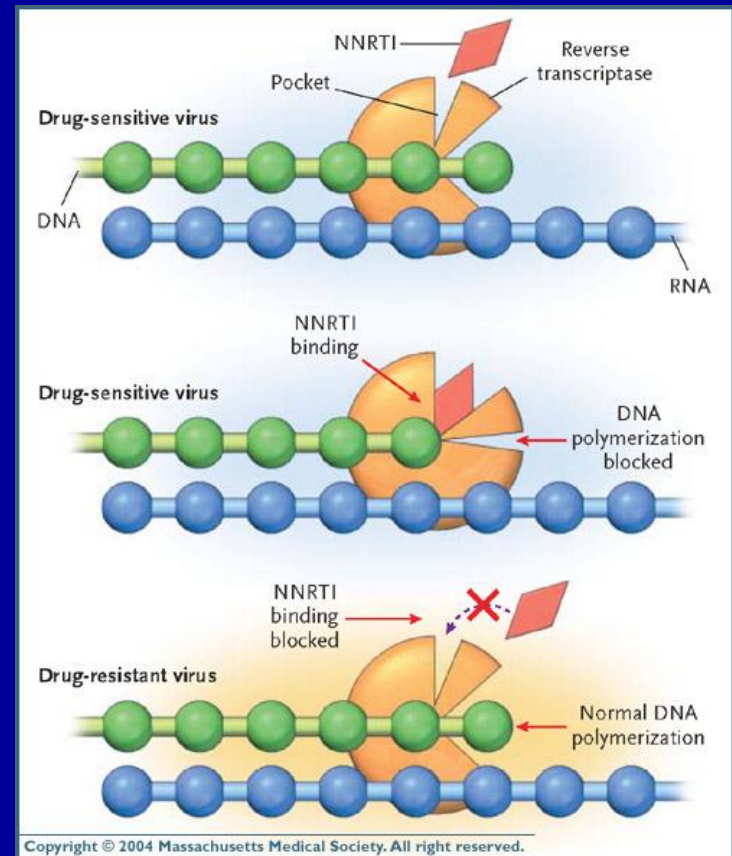
Dosaggio 245mg/die per os

Inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa

Si legano direttamente alla transcriptasi inversa determinando il blocco dell'enzima, il sito di legame è distinto da quello degli NRTI

Non competono con nucleosidi trifosfato e richiedono fosforilazione per essere attivati

Resistenza: rapida in caso di monoterapia
Le mutazioni K103N e Y181C conferiscono resistenza all'intera classe.



Efavirenz Sustiva[®]

Nevirapine Viramune.[®]

Etravirine Intelence[®], FDA 2008.

Rilpivirine Edurant[®], FDA May 2011.

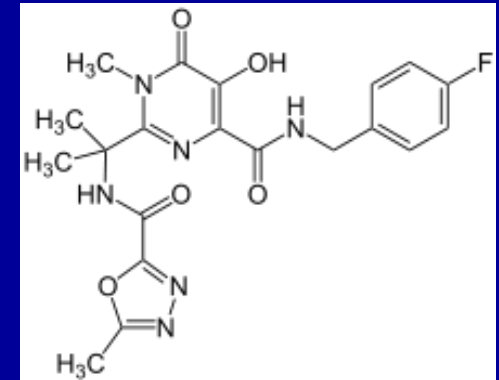
INIBITORI delle integrasi /Raltegravir

Isentress[®] 400 mg cpr rivestite

Approvato da EMA alla fine del 2007

Proprietà farmacodinamiche:

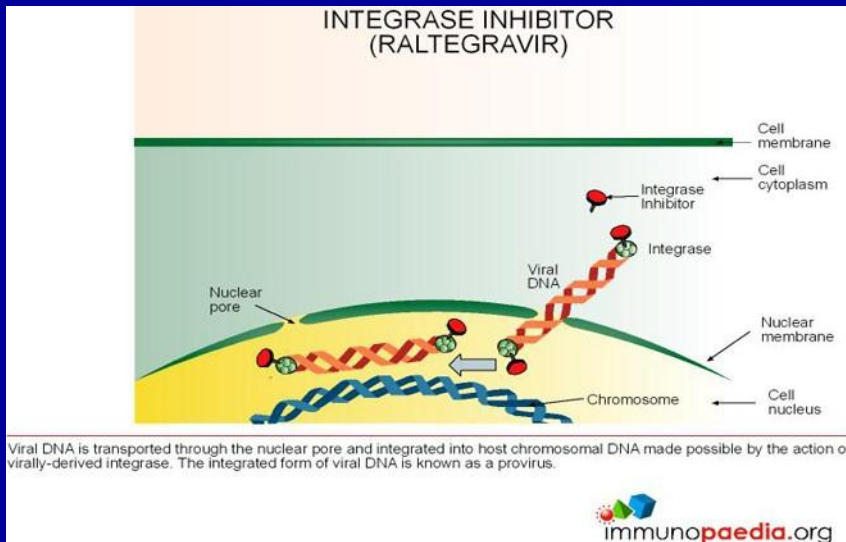
Inibitore dell'attività di trasferimento dell'integrasi, attivo contro HIV1, inibisce cioè l'attività catalitica dell'integrasi impedendo l'inserimento nel genoma della cellula ospite



Indicazioni terapeutiche: indicato per il trattamento dell'infezione

Da HIV1 in combinazione ad altri agenti antiretrovirali in adulti e bambini dai 2 anni

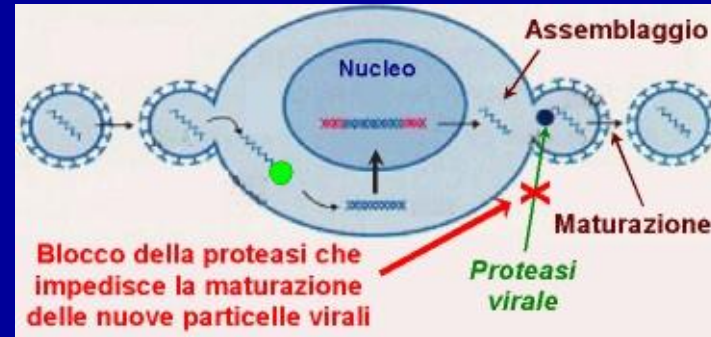
Posologia 400mg BID



Alto grado di resistenza da riferirsi alla comparsa di due o più mutazioni, le più comuni sull'AA 155 143

INIBITORI DELLE PROTEASI

Ultime fasi di crescita del virus:
I prodotti dei geni Gag e Pol sono tradotti in poliproteine da parte della proteasi virale.



Prevenendo il clivaggio delle poliproteine gli inibitori della proteasi provocano il rilascio di particelle virali immature

Reazioni avverse

- lipodistrofia
- sanguinamento

Substrati ed inibitori di CYP3A4



Moltissime interazioni farmacologiche
(effetto booster di ritonavir)

Alto grado di mutazioni con resistenza crociata sulla solita classe

Scopo del lavoro

MONITORARE LE TERAPIE HIV EROGATE IN ASL 5

«fotografare» le terapie degli ultimi 3 anni

Monitoraggio impatto economico

Monitoraggio appropriatezza prescrittiva



OTTIMIZZAZIONE DELLE RISORSE



Dati di distribuzione diretta delle terapie nei tre poli ospedalieri della Asl 5

Scarico immediato a paziente anche anonimo

Controllo contemporaneo all'erogazione

- storico
- piano terapeutico

Aderenza alle linee guida

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

Novembre 2013

Su mandato del *Ministro della Salute*

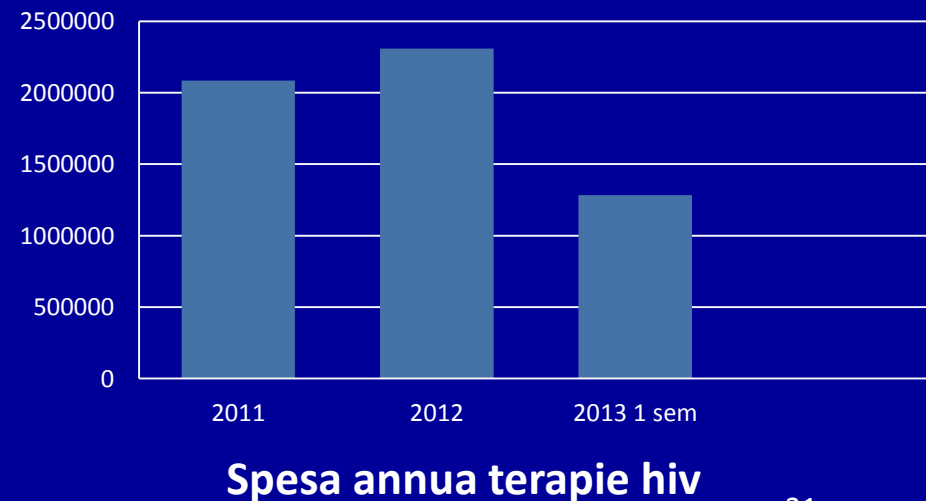
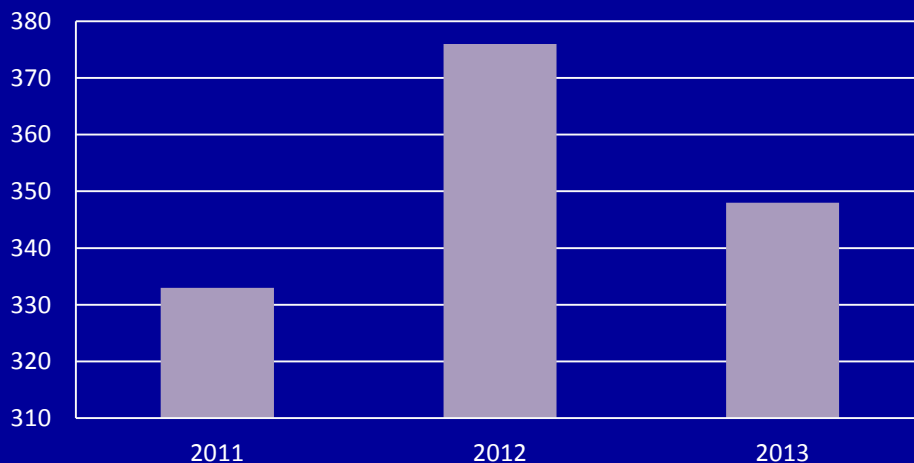
Monitoraggio impatto economico

- Dal 01/01/2011 al 31/12/2011
- Dal 01/01/2012 al 31/12/2012
- Dal 01/01/2013 al 31/06/2013...



anno	Num. Paz.	Costo annuo tot
2011	333	2.086.270
2012	376	2.308.760
2013 (1 sem)	348	1.283.742.. Prev. fine anno circa... 2567.480

n° pazienti hiv asl5



Monitoraggio impatto economico

FASE EROGATIVA



Scarico a paziente su centro di costo

Centro di costo per le prescrizioni Asl5

Centro di costo per prescrizioni esterne

Spesa annua sui pazienti residenti fuori Asl

Residenza



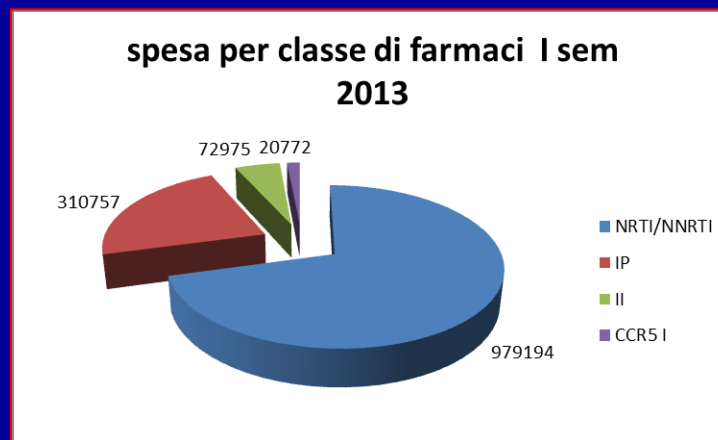
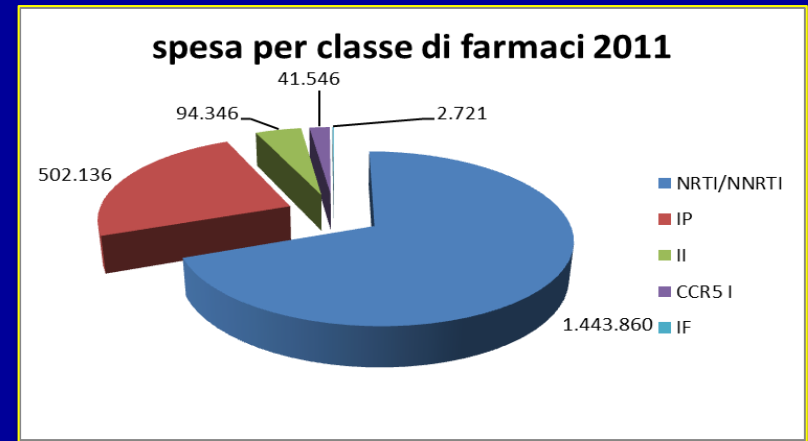
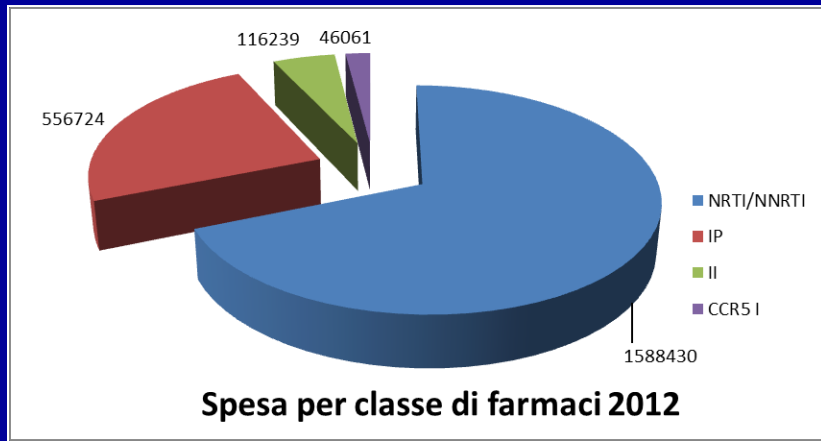
Scarico a paziente con lettore ottico

Scarico con codice fiscale /Scarico anonimo

	spesa tot	spesa fuori asl	paz tot	paz fuori asl	2011	14%
2011	2.086.270	294.545	333	47	2012	15%
2012	2.308.760	343.280	376	54	2013	12%
2013	1.283.742	150.605	348	42		

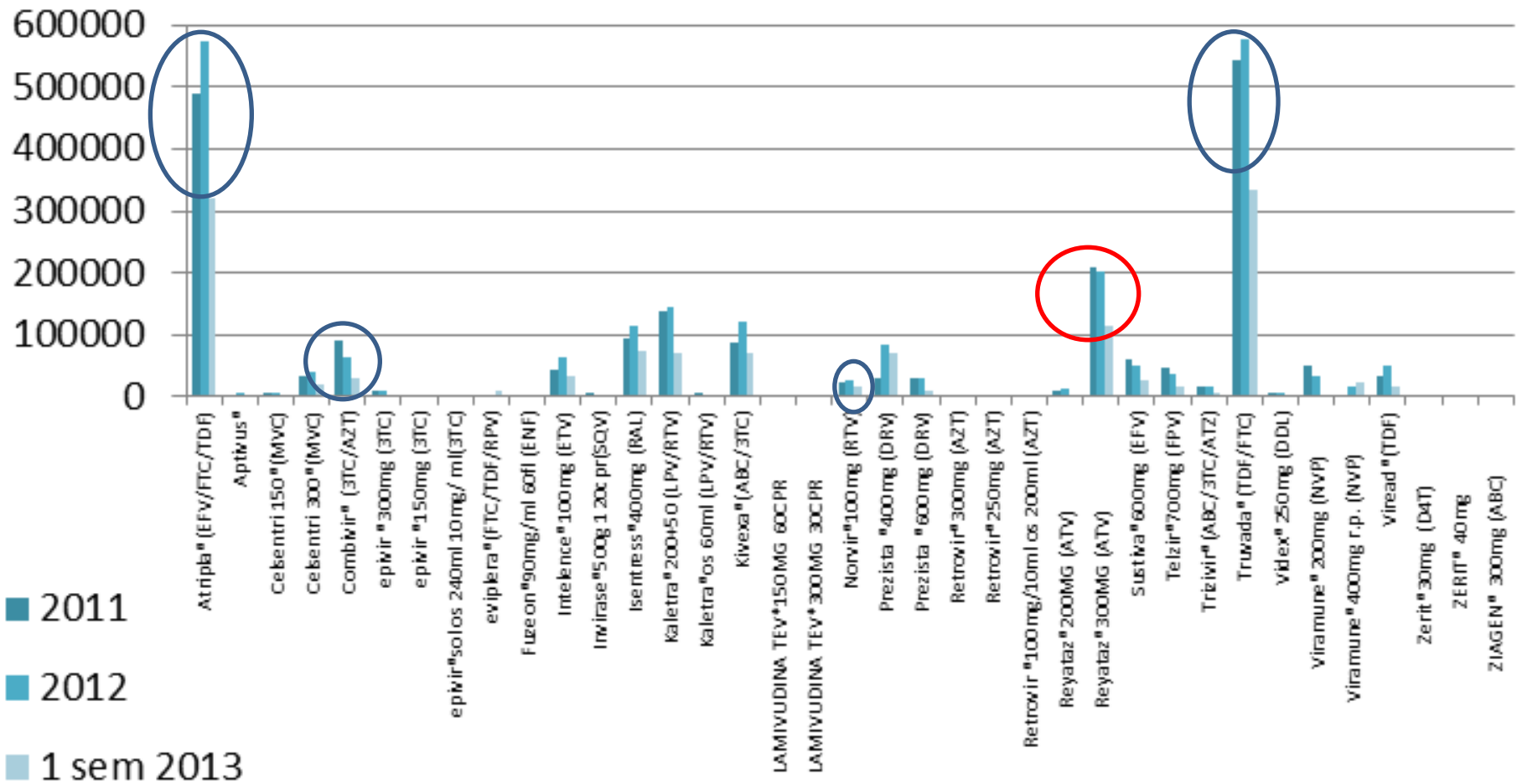
Monitoraggio impatto economico

Spesa annua per classe di farmaci



Monitoraggio impatto economico

Spesa annua per farmaco in euro



Monitoraggio impatto economico

Numero di pazienti per singolo farmaco

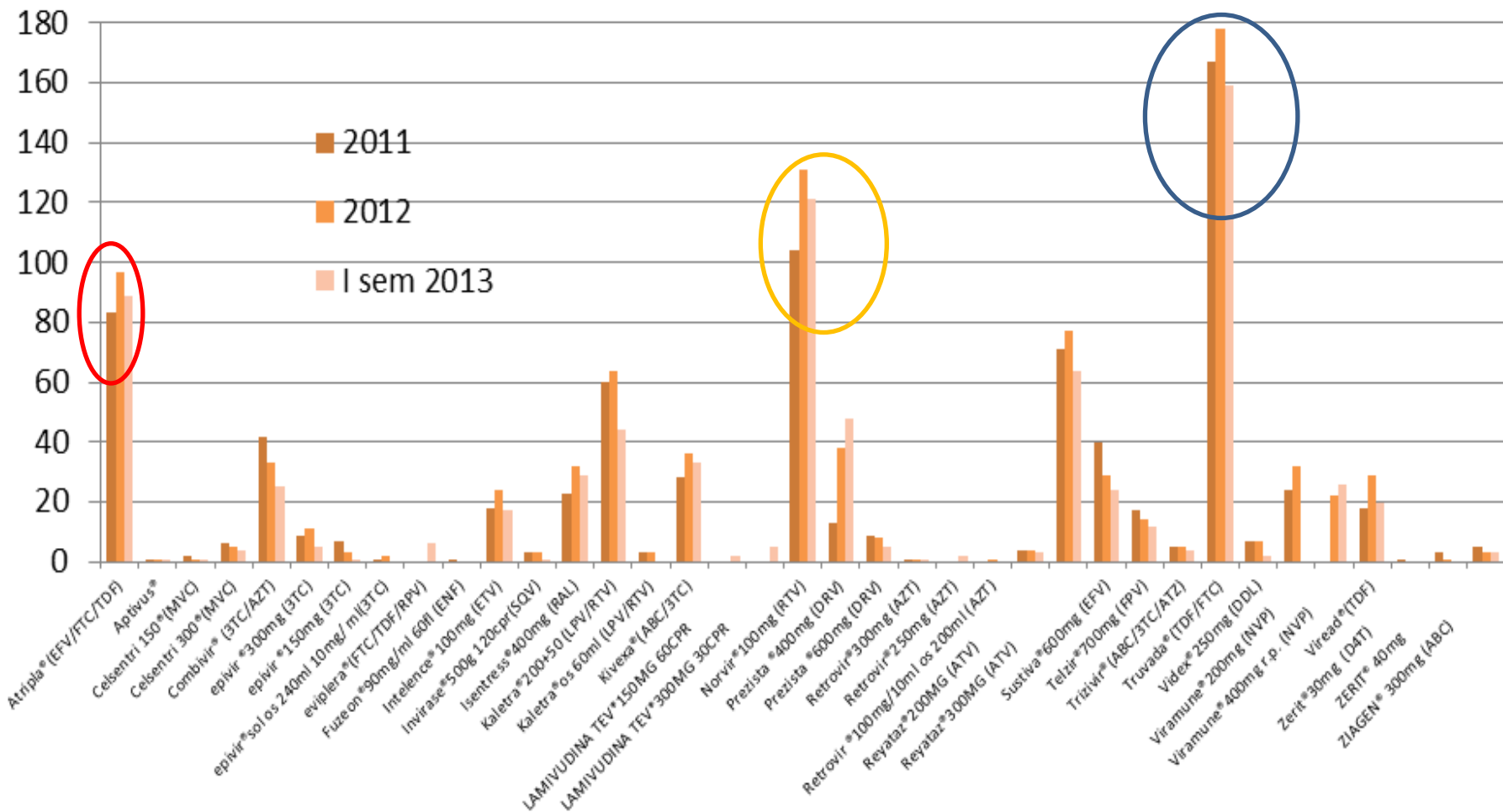


Tabella 2a – Regimi raccomandati per l'inizio della cART.

	REGIME	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Preferiti	TDF/FTC+EFV	[AI]	[1-9]
	ABC/3TC+EFV (se HIV-RNA < 100.000 cp/mL)	[AI]	[4-6,10]
	TDF/FTC/RPV (utilizzabile solo se HIV-RNA < 100.000 cp/mL)	[AI]	[11-13]
	TDF/FTC+ATV+r	[AI]	[6,14-18]
	ABC/3TC+ATV+r (se HIV-RNA < 100.000 cp/mL)	[AI]	[4,5]
	TDF/FTC+DRV+r	[AI]	[19-22]
	ABC/3TC+DRV+r	[AII]	[23,24]
	TDF/FTC+RAL	[AI]	[25-28]
	ABC/3TC+RAL	[AII]	[29-31]
	TDF/FTC/EVG/COBI	[AI]	[32-34]
	TDF/FTC+DTG	[AI]	[23,29,30]
	ABC/3TC+DTG	[AI]	[23,29,30,35]
Alternativi	TDF/FTC+LPV/r	[BI]	[7,36]
	ABC/3TC+LPV/r	[BI]	[17-22,37-40]
	TDF/FTC+NVP	[BI]	[9,14-16]

- In caso di presenza di farmacoresistenza trasmessa anche non alla classe specifica, i regimi basati su NNRTI e INI sono controindicati.
- ABC, causa HSR, è da utilizzare solo nei soggetti con negatività dell'allele HLA-B*5701.
- DRV/r è da utilizzare al dosaggio 800/100 mg QD.
- EVG/COBI da non utilizzare con e-GFR < 70 ml/min/1.73m². Dati di follow-up ancora limitati sulla funzione tubulare renale.
- NVP da utilizzare nelle donne con T CD4+ < 250 cellule/μL e negli uomini con T CD4+ < 400 cellule/μL. Previste le prime due settimane di induzione a metà dosaggio. In seguito, a pieno dosaggio (400 mg/die) con la formulazione a lento rilascio (1 compressa una volta al dì).
- TDF/FTC/EVG/COBI e DTG non sono ancora disponibili per l'uso clinico in Italia/in attesa di negoziazione del prezzo da parte dell'AIFA.
- "r" = co-formulato; "+" = non co-formulato; "r" = RTV come booster.

*Backbone nucleos(t)idico (NRTI) – TDF/FTC e ABC/3TC sono i due backbone co-formulati a somministrazione una volta al dì (QD) considerati oggi lo standard of care degli NRTI. Gli studi di confronto tra le due combinazioni, in assenza dell'allele HLA-B*5701, consentono di sostenere che, al di sotto delle 100.000 cp/mL di carica virale al basale essi siano entrambi proponibili come componenti di regimi raccomandati. Al di sopra delle 100.000 cp/mL, ABC/3TC, se combinato con ATV/r e EFV ha mostrato una risposta virologica inferiore rispetto a TDF/FTC. Per contro, in questo contesto ha recentemente mostrato un'ottima potenza virologica in associazione a inibitori dell'integrasi (DTG e RAL) e a DRV+r.*

**Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali
e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1**

Novembre 2013

Su mandato del *Ministro della Salute*

	2011	2011%	2012	2012%	2013	2013%
Atripla®(EFV/FTC/TDF)	83	25%	97	26%	89	26%
Kivexa®(ABC/3TC)	28	8%	36	10%	33	9%
Truvada®(TDF/FTC)	167	50%	178	47%	159	46%
tot paz	333		376		348	

STEP SUCCESSIVI

- **Genericazione Lamivudina**
- **Valutazione dello shift Truvada/Sustiva verso Atripla**
- **Regimi non raccomandati linee guida 2013**
- **Dati 2013**

Regime/associazioni/farmaci non raccomandati

Quanto non esaustivamente riportato in Tabella 4 è stato ricavato da un principio di storia della terapia antiretrovirale, dalla non presenza di dati esaustivi o mancanza di indicazione.

Tabella 4 – Regime/associazioni/farmaci non raccomandati in terapia d'esordio.

FARMACO/ASSOCIAZIONI	CONSIDERAZIONI
Monoterapia con qualsiasi farmaco o classe	Dati di efficacia negativi.
Regime composto unicamente da 2NRTI	Ridotta efficacia virologica.
1 NRTI + farmaco di altra classe (eccetto regime 3TC+LPV/r, [47])	Dati di efficacia insufficienti.
ZDV/3TC+ABC	Ridotta efficacia virologica, elevata tossicità.
ZDV/3TC+TDF	Ridotta efficacia virologica, elevata tossicità.
ZDV/3TC+ABC+TDF	Ridotta efficacia virologica, maggiore tossicità rispetto a TDF+FTC+EFV.
Combinazione di 3 NRTI	Ridotta efficacia.
ZDV/3TC (come backbone)	Tossicità superiore all'attuale standard of care, efficacia inferiore rispetto a TDF/FTC. Può mantenere un ruolo in gravidanza ed in HAD, in mancanza di alternative.
ABC+ddl (come backbone)	Dati insufficienti, elevata tossicità in associazione con d4T, ddl maggiore tossicità mitocondriale, eccesso di fallimenti virologici precoci e selezione di farmacoresistenza con ABC+ddl+3TC.
ABC+TDF (come backbone)	Dati insufficienti (eccesso di fallimenti virologici precoci e selezione di farmacoresistenza con ABC+TDF+3TC).
TDF+3TC+NVP	Ridotta efficacia virologica [48].
ddl+TDF (come backbone)	Ridotta efficacia virologica con NNRTI. Rapida selezione di resistenza con NNRTI. Scarsa risposta immunologica. Eccessiva tossicità.
ddl	Tossicità eccessiva.