

Sostenibilità economica ed implicazioni di policy nell'implementazione di nuove strategie per la gestione dell'HIV. Una lettura critica basata sulle evidenze di costo-efficacia del regime terapeutico lopinavir/ritonavir

Paola Codella¹, Silvia Coretti¹, Alessandra Fiore¹, Giuliano Rizzardini², Matteo Ruggeri^{1,3}

¹ ALTEMS – Alta Scuola in Economia e Management dei Sistemi Sanitari, Facoltà di Economia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Italy

² Dipartimento di Malattie Infettive, Ospedale Sacco, Milano - Italy

³ Istituto di Politica Economica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Italy

Cost-effectiveness studies in HIV treatment with lopinavir/ritonavir: a review

In the last 20 years the spread of antiretroviral drugs has significantly improved the life expectancy of people with HIV. Nevertheless, antiretroviral therapy comes with an increase in expenditure and prescription because often the combination of two or more active ingredients is used. Recent studies have shown that ritonavir-boosted protease inhibitors – the class of antiviral drugs lopinavir/ritonavir belong to – show the same effectiveness as the combination of antiretroviral therapy (cART) and reduce both the cost of treatment and the occurrence of the side effects associated with long-term exposure to combinations of drugs. In this paper we conducted a systematic review of the evidence about the cost-effectiveness of lopinavir/ritonavir (LPV/r). In particular, we used as search engine: PubMed and Dare. In PubMed search, we used the following key words: HIV, Kaletra, lopinavir/ritonavir, cost effectiveness, cost minimization, cost utility, cost of illness, cost benefit, economic evaluation, economic assessment, economic analysis. In the DARE database we used as keywords: lopinavir/ritonavir and Kaletra. The PubMed search yielded 299 articles, while Dare yielded ten.

In this study 12 articles were included: nine cost-utility analyses, one cost-effectiveness analysis, one cost-of-illness analysis and one cost-minimization analysis. The review has shown that in most of the recent studies, LPV/r was found to be cost-effective in several therapeutic regimens. Therefore this therapeutic strategy demonstrates a potentially advantageous profile that could enable an efficient use of health care resources.

Keywords: Antiretroviral therapy, Cost effectiveness, HIV, Lopinavir/ritonavir

Introduzione

Negli ultimi anni, il crescente aumento della spesa sanitaria ha imposto ai sistemi sanitari dei Paesi industrializzati l'adozione di logiche di valutazione dell'appropriatezza, dell'efficacia, della sicurezza e dell'assetto organizzativo consapevoli e rispettose delle risorse disponibili. Una delle patologie a elevato impatto sociale ed economico è l'AIDS, che rappresenta lo stadio clinico terminale dell'infezione da parte del virus dell'immunodeficienza umana (*Human Immunodeficiency Virus*, HIV).

Il recente UNAIDS report del 2012 (1) ha stimato in circa 34 milioni (lo 0,8% della popolazione mondiale di età compresa tra i 15 e 49 anni) le persone affette da HIV nel mondo alla fine del 2011, un valore superiore del 17% rispetto alle stime fatte nel 2000, con una riduzione del 20% del numero delle nuove infezioni rispetto allo stesso anno. Tale aumento della prevalenza dipende principalmente dalle terapie antiretrovirali (a cui nell'ultimo decennio ha potuto accedere un sempre maggior numero di pazienti) che hanno consentito un'importante riduzione della mortalità.

In alcuni Paesi asiatici, l'incidenza dell'HIV è aumentata di oltre il 25% tra il 2001 e il 2009, mentre in Europa, Asia centrale e America del Nord i tassi di incidenza degli ultimi 5 anni sono rimasti stabili (2, 3). Nel 2012, in Italia, il numero totale di persone viventi con l'infezione da HIV è stato pari a 94.146; di queste, l'87,6% era in terapia antiretrovirale. Le Regioni con il numero maggiore di persone affette da HIV sono la Lombardia, il Lazio e l'Emilia Romagna, mentre quelle con un numero inferiore sono la Valle d'Aosta e il Molise. La prevalenza più bassa è osservata in Molise (0,02%), mentre quella più alta in Lombardia (0,30%).

Accepted: October 22, 2014

Published online: November 24, 2014

Indirizzo per la corrispondenza:

Matteo Ruggeri
Università Cattolica del Sacro Cuore
Largo F. Vito 1
00168 Roma, Italy
mruggeri@rm.unicatt.it

La diffusione dei farmaci antiretrovirali negli ultimi 20 anni ha notevolmente migliorato l'aspettativa di vita delle persone infettate dall'HIV. Questi trattamenti, a oggi, impedendo al virus di replicarsi, cambiano la storia naturale della malattia. Gli obiettivi attuali della terapia antiretrovirale sono, quindi, ridurre la carica virale nel sangue a livelli non rilevabili (meno di 50 copie/millilitro) il più a lungo possibile, limitare lo sviluppo delle resistenze ai farmaci antiretrovirali e ricostituire il sistema immunitario.

In particolare, in questa ultima decade, in molti Paesi la terapia antiretrovirale di combinazione (cART) ha permesso a oltre l'80% dei pazienti sottoposti al trattamento di avere un controllo duraturo della replicazione virale con conseguente riduzione della mortalità e morbosità e con un'aspettativa di vita sempre più vicina a quella della popolazione sana.

Come sopra accennato, la partita contro l'HIV si gioca oggi in un arco temporale estremamente lungo ed è quindi importante programmare, in accordo con il paziente, una strategia chiara fin dal primo momento: fondamentale è la scelta della prima linea terapeutica. Oggi, questo è facilitato dalle numerose linee guida pubblicate in letteratura. Tutte, per il paziente che non ha mai iniziato un trattamento antiretrovirale (paziente *naïve*), raccomandano l'utilizzo di una triplice terapia composta dalla combinazione di due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (*Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor*, NRTI) in associazione a un inibitore della proteasi (*Protease Inhibitor*, PI) o inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (*Non-Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors*, NNRTI) o un inibitore dell'integrasi (1, 4-6).

In particolare, le linee guida internazionali e italiane del 2013 (5, 6) raccomandano tra gli inibitori della proteasi, atazanavir+r, darunavir+r, lopinavir/r (LPV/r) nel trattamento di prima linea dei pazienti *naïve*.

Le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (4) raccomandano l'inizio della terapia antiretrovirale ai pazienti con diagnosi di HIV con un conteggio di cellule CD4 ≤ 500 cellule/mm³ o con un conteggio ≤ 350 cellule/mm³. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti inizia la terapia con un conteggio di CD4 inferiore. L'inizio precoce del trattamento consente di allungare la sopravvivenza dei pazienti, di ridurre l'incidenza dell'infezione da HIV, la mortalità e la progressione della malattia (5). I benefici dovuti all'inizio precoce del trattamento dovrebbero spronare i *decision-makers* a garantire le terapie a più pazienti possibili in modo da evitare avanzamenti della malattia e rischi di contagio. Ciò nonostante, le terapie antiretrovirali registrano un incremento di spesa e di prescrizione dovuto all'uso delle associazioni di due o più principi attivi. Otto principi della categoria degli antivirali indicati per il trattamento dell'HIV, compaiono tra i primi trenta a maggiore incidenza sulla spesa dei medicinali erogati in distribuzione diretta e per conto (7).

Recenti studi (8, 9) hanno dimostrato che i PI potenziati con ritonavir, assunti in monoterapia, hanno efficacia non inferiore alla classica cART nel mantenimento della soppressione virale nei pazienti precedentemente esposti a questi regimi; inoltre, tale classe di farmaci ha il vantaggio di ridurre il costo del trattamento e la ricorrenza degli effetti collaterali dovuti a una prolungata esposizione a molti dei farmaci presenti nelle diverse combinazioni cART. La specialità Kaletra® contiene due principi attivi: lopinavir e ritonavir. Entrambe le sostanze sono inibitori della proteasi, bloccano cioè l'enzima

implicato nella riproduzione dell'HIV così che il virus non è più in grado di riprodursi normalmente e l'infezione viene rallentata. In tale specialità il principio attivo è lopinavir, mentre ritonavir è usato per potenziarne l'efficacia mediante la riduzione della velocità di metabolizzazione da parte del fegato. In questo modo, la concentrazione di lopinavir nel sangue aumenta, ed è possibile utilizzare una dose minore ottenendo lo stesso effetto antivirale (10-13).

Obiettivi

In questo lavoro abbiamo condotto una revisione sistematica sulle evidenze scientifiche relative alla costo-efficacia di Kaletra® (lopinavir/ritonavir) nell'ambito di diversi regimi terapeutici (monoterapia, duplice terapia e triplice terapia) e di diverse tipologie di pazienti (*naïve* ed *experienced*), per valutarne il profilo di sostenibilità economica in termini di intervento di salute pubblica per l'infezione da virus HIV-1 in Italia.

Metodi

È stata condotta un'analisi di letteratura utilizzando i motori di ricerca PubMed e Dare. In particolare, su PubMed sono state utilizzate le seguenti parole chiave: *HIV, Kaletra, lopinavir/ritonavir, cost effectiveness, cost minimization, cost utility, cost of illness, cost benefit, economic evaluation, economic assessment, economic analysis*. La ricerca è stata poi limitata agli studi condotti sugli umani, presentati in lingua inglese o italiana, pubblicati negli ultimi 10 anni, e che presentavano le parole chiave nel titolo o nell'abstract. La strategia di ricerca seguita su PubMed è riportata nella Tabella I.

La consultazione del database DARE è stata effettuata utilizzando le parole chiave *lopinavir/ritonavir* e *Kaletra*.

I risultati sono stati ulteriormente filtrati mediante l'incrocio tra le due ricerche, eliminando gli studi che comparivano due volte ed escludendo i lavori che, pur riportando le parole chiave nell'abstract, non erano incentrati sulla tematica di interesse.

In una seconda fase, è stata effettuata la selezione vera e propria sulla base dei seguenti criteri di inclusione ed esclusione.

Criteri di inclusione

- Valutazioni economiche complete o di *cost of illness*, basate su metanalisi, studi clinici randomizzati (RCT), modelli decisionali deterministici e probabilistici, review;

TABELLA I - Strategia di ricerca utilizzata su PubMed

Search	Most Recent Queries	Result
#48	Search (#45) AND #6) AND #7 Limits: Humans, English, Italian, published in the last 10 years Field: Title/Abstract	299
#45	Search Kaletra OR lopinavir/ritonavir	1520
#7	Search cost effectiveness OR cost utility OR cost benefit OR cost minimization OR cost of illness OR economic evaluation OR economic analysis OR economic assessment	872883
#6	Search "hiv" [MeSH Terms] OR hiv [Text Word]	

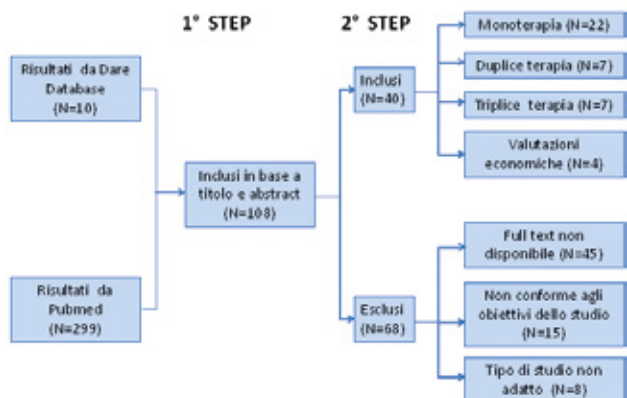


Fig. 1 - Algoritmo di ricerca.

- LPV/r o Kaletra, presente in almeno uno dei bracci dello studio;
- Utilizzo del farmaco in uno dei seguenti regimi terapeutici: monoterapia, duplice o triplice terapia.

Criteri di esclusione

- *Case-study*, lettere, commenti su studi non inclusi, analisi dei costi, valutazione delle conseguenze, assenza di un confronto con una o più alternative;
- *Full text* non disponibile (solo abstract, atti di convegni).

La scelta di escludere gli studi il cui *full text* non fosse disponibile, è stata dettata dall'impossibilità di reperire nel solo abstract tutte le informazioni necessarie all'approfondimento dei suddetti quesiti di ricerca.

Risultati

La ricerca su PubMed ha prodotto 299 risultati, quella su Dare 10 risultati. La fase di selezione degli studi è terminata con l'inclusione di 12 lavori di cui: nove valutazioni costo utilità, una valutazione costo efficacia, un'analisi di *cost of illness* e un'analisi di costo minimizzazione. Le due fasi di selezione degli studi sono rappresentate dall'algoritmo nella Figura 1.

I risultati sono sintetizzati nella Tabella II.

Simpson è uno degli autori che ha valutato il costo-efficacia di lopinavir/ritonavir rispetto a differenti comparatori (nelfinavir, atazanavir+ritonavir) in più studi. Nel 2004 (14), ha utilizzato il modello di Markov per confrontare i costi e l'efficacia dei pazienti trattati con lopinavir/ritonavir (LPV/r) rispetto a nelfinavir (NFV), entrambi in combinazione con stavudina e lamivudina. I pazienti erano *naïve* al trattamento antiretrovirale e caucasici con un'età media di 37 anni. Nel corso dei primi 5 anni, il modello ha stimato un risparmio di 3.461\$ per paziente per LPV/r rispetto a NFV. Prendendo in considerazione un orizzonte temporale *lifetime*, il rapporto incrementale costo-efficacia (*incremental cost-effectiveness ratio*, ICER) risultava pari a 6.653 dollari per anno di vita ponderato per la qualità (*quality-adjusted life-year*, QALY). Tale risultato è favorevole rispetto a quello di altre terapie contro l'HIV ed è ben al di sotto delle soglie di accettabilità prese in considerazione dal *National Institute for Health and Care*

Excellence (NICE) britannico. Nel 2007 Simpson ha condotto due studi: uno (15) in cui confrontava i costi e la qualità della vita dei pazienti in quattro Paesi (Regno Unito, Spagna, Italia e Francia) e l'altro (16) in cui valutava il costo-efficacia di lopinavir/ritonavir vs atazanavir+ritonavir. Il primo studio (15) è stato condotto mediante l'ausilio di un modello di Markov costituito da tre stadi, che prevede la somministrazione della terapia di prima o di seconda linea. LPV/r è risultato costo-efficace in tutti i Paesi considerati a eccezione della Francia in cui si è verificata una riduzione dei costi solo nei primi 5 anni, migliorando la sopravvivenza di 4,6 mesi. In particolare, il risparmio dei costi nei primi 5 anni risultava compreso tra 947€ e 6.594€ per paziente, mentre dopo 10 anni variava tra 308€ (per la Francia) e 7.388€ (per la Spagna). Il valore più elevato di ICER *lifetime* si registrava in Italia (11.856 €/QALY). L'altro studio (16), invece, dimostra che lopinavir/ritonavir è risultato più costo-efficace rispetto ad atazanavir+ritonavir. Per i pazienti trattati con LPV/r si stima un risparmio di 12.543\$ per paziente e un ICER di 6.797\$/QALY. Nel 2009 Simpson ha condotto altri due studi (17, 18) confrontando i pazienti *naïve* trattati con LPV/r o con atazanavir+ritonavir. In (17) il modello di Markov è stato confrontato con una simulazione di eventi discreti (DES). Il modello DES prediceva una sopravvivenza più alta e costi inferiori rispetto al modello di Markov. Entrambi i modelli hanno stimato un risparmio dopo 5 e 10 anni per LPV/r rispetto ad atazanavir+ritonavir. Il costo medio per QALY per i due regimi di trattamento è risultato pari a 30.000\$ circa. In (18) il modello è stato popolato dai pazienti arruolati nello studio CASTLE, un *trial* randomizzato multicentrico in aperto. Il gruppo trattato con atazanavir+ritonavir riportava un ICER di 1.409.734\$/QALY e un incremento dell'aspettativa di vita di 0,031 QALY. L'uso di LPV/r, invece, consentiva di risparmiare 24.518\$ e 36.651\$ a 5 e a 10 anni. Infine, nel 2012 Simpson et al (19) hanno condotto un'ulteriore valutazione del costo efficacia di LPV/r vs atazanavir+ritonavir nel trattamento di pazienti *naïve* e precedentemente trattati stavolta secondo la prospettiva del *National Health Service* britannico. Per raggiungere tale obiettivo è stato utilizzato un modello di Markov precedentemente pubblicato ma riadattato alle caratteristiche dello studio. La struttura del modello era la medesima descritta dagli studi di Simpson del 2007 e del 2009. Per i pazienti *naïve* sono stati presi come *baseline* i dati ricavati dallo studio CASTLE, mentre per i pazienti già trattati sono stati considerati i risultati dello studio BMS 045. I risultati hanno mostrato un incremento dell'aspettativa di vita di 0,031 QALY per i pazienti trattati con atazanavir+ritonavir e un risparmio dei costi per il gruppo trattato con LPV/r (4.070€ per paziente). In particolare, dopo 5 anni, LPV/r consentirebbe di risparmiare 133€ per paziente mentre dopo 10 anni il risparmio ammonterebbe a 3.409€ per paziente. L'ICER per atazanavir+ritonavir è di 149.270€/QALY, a conferma della dominanza del trattamento con LPV/r che consente di ottenere migliori *outcomes* a un costo inferiore.

In uno studio del 2006, Basu et al (20) hanno stimato il costo da sostenere per il raggiungimento di una carica virale non rilevabile con nove inibitori della proteasi associati a due inibitori della trascrittasi inversa. Tale valore è stato calcolato mettendo in rapporto il costo del trattamento con la percentuale di pazienti che raggiungevano un livello non identificabile di carica virale (<400 copie/ml), ricavata da alcuni studi

TABELLA II - Studi di valutazione economica inclusi nella revisione

Primo autore, anno, ref.	Tipo di studio	Prospettiva	Regimi terapeutici	Misura di outcome	Risultati
Simpson 2004 (14)	Cost-utility analysis	Sistema sanitario statunitense	LPV/r vs nelfinavir	Costo per QALY guadagnato (ICER)	6.653\$/QALY
Simpson 2007 (15)	Cost-utility analysis	Sistema sanitario Regno Unito, Italia, Francia e Spagna	LPV/r vs ATV+r	Costo per QALY guadagnato (ICER)	Italia: 11.856€/QALY Francia: 11.094€/QALY UK: 3.034€/QALY Spagna: ND
Simpson 2007 (16)	Cost-utility analysis	Sistema sanitario statunitense	LPV/r vs ATV	Costo per QALY guadagnato (ICER)	6.797\$/QALY
Simpson 2009 (17)	Cost-utility analysis	Non riportata	LPV/r vs ATV	Costo per QALY guadagnato (ICER)	Risparmio dei costi per LPV/r a 5 e 10 anni
Simpson 2009 (18)	Cost-utility analysis	Sistema sanitario statunitense	ATV+r vs LPV/r	Costo per QALY guadagnato (ICER)	1.409.734\$/QALY
Simpson 2012 (19)	Cost-utility analysis	NHS	ATV+r vs LPV/r	Costo per QALY guadagnato (ICER)	149.270€/QALY
Basu 2006 (20)	Cost minimization analysis	Agenzia regolatoria del mercato farmaceutico	PI+NRTI	Costo per ottenere VL <50 c/mL a 42 settimane	9.849\$
Schackman 2006 (21)	Cost of illness	Servizio sanitario	Trattamento antiretrovirale	Costo <i>lifetime</i> per paziente per severità	• CD4 <350/mm ³ : 385.200\$ • CD4 <200/mm ³ : 354.100\$
Bishai 2007 (22)	Cost-utility analysis	Società	5 strategie : A) no ART; B) solo ART; C) TLC; D) CD4; E) VL	Costo per QALY guadagnato (ICER)	628\$/QALY
Ciaranello 2011 (23)	Cost-effectiveness analysis	Agenzia regolatoria del mercato farmaceutico	LPV/r+2 NRTI vs NVP+2 NRTI	Costo per anno di vita salvato (ICER)	1.520\$/anno di vita salvato
Broder 2011 (24)	Cost-utility analysis	Terzo pagatore	LPV/r+TDF/FTC vs ATV/r+TDF/FTC	Costo per QALY guadagnato (ICER)	26.421\$/QALY
Foglia 2013 (25)	Cost-utility analysis	Servizio Sanitario Nazionale italiano	LPV/r vs ATV+r	Costo per QALY guadagnato (ICER)	15.310,56€/QALY

ART = terapia antiretrovirale; ATV = atazanavir; ICER = rapporto incrementale costo-efficacia; LPV/r = lopinavir/ritonavir; ND = non disponibile; NHS = *National Health Service*; NRTI = inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa; NVP = nevirapina; QALY = anno di vita ponderato per la qualità; TDF/FTC = tenofovir/emtricitabina; TLC = conta totale dei linfociti; VL = carica virale.

clinici. Efavirenz si dimostrava l'inibitore meno costoso rispetto agli altri considerati.

Dallo studio di costo della malattia di Schackman et al (21) è emerso che, dal momento in cui il paziente entrava in trattamento per la malattia da HIV, la sua vita attesa era di 24,2 anni e il costo scontato era di 385.200\$. Il 73% di questi costi era imputabile ai trattamenti farmacologici, il 13% alle ospedalizzazioni, il 9% alle cure ambulatoriali e il 5% ad altre tipologie di cure e agli esami di laboratorio. Per i pazienti che iniziavano la cART con una conta delle cellule CD4 <200/

mm³, la vita residua attesa era di 22,5 anni e i costi complessivi scontati ammontavano a 354.100\$.

Nello studio di Bishai et al (22) sono stati confrontati i costi e gli *outcomes* di 10.000 pazienti con HIV. Si assumeva che i pazienti venissero visitati ogni 6 mesi per 10 anni o fino alla morte. Lo studio confrontava cinque strategie, con e senza la disponibilità di una seconda linea di trattamento: a) non ART (NO ART); b) con ART, ma senza marker di laboratorio di HIV (solo ART); c) ART più conteggio totale dei linfociti (TLC); d) ART più conteggio delle cellule CD4 (CD4);



e) ART più conteggio delle cellule CD4 più misura della carica virale (VL). Lo studio è stato condotto mediante l'ausilio del modello di simulazione di eventi discreti al fine di valutare l'evoluzione della patologia prima e dopo l'inizio della terapia antiretrovirale. Nel caso in cui nessun trattamento di seconda linea veniva somministrato, il trattamento dei 10.000 pazienti con solo ART rispetto al NO ART costava 14.490 mila dollari in più, generando 23.060 QALY aggiuntivi con un ICER di 628\$/QALY. In assenza di un trattamento di seconda linea, la strategia CD4 risultava più costo-efficace delle strategie TLC e VL.

Ciaranello et al (23) hanno condotto uno studio di costo efficacia comparando LPV/r e nevirapina tramite un modello di simulazione popolato con i dati del *trial* OCTANE. Il campione era costituito da una coorte di un milione di donne sudafricane. Gli autori hanno analizzato sia la strategia NO ART che le due strategie esaminate dal *trial*: nevirapina in prima linea seguita da lopinavir/ritonavir in seconda linea oppure lopinavir/ritonavir in prima linea seguita da nevirapina in seconda linea. Senza ART, l'aspettativa di vita delle pazienti risultava di 1,6 anni e il costo per persona pari a 2.980\$. L'uso di nevirapina, come trattamento di prima linea, aumentava l'aspettativa di vita (15,2 anni) e i costi (13.990\$). L'utilizzo di lopinavir/ritonavir in prima linea aumentava ulteriormente l'aspettativa di vita a 16,3 anni a fronte di un costo totale del farmaco di 15.630\$ (rapporto costo-efficacia: 1.520\$/anno di vita salvato rispetto a nevirapina).

Broder et al (24) hanno costruito un modello di Markov per valutare il rapporto costo-efficacia di atazanavir+ritonavir (ATV/r) rispetto a lopinavir/ritonavir (LPV/r), entrambi associati a tenofovir-emtricitabina, in pazienti *naïve*. Le caratteristiche dei pazienti dello studio e i dati di efficacia erano derivati dallo studio CASTLE a 96 settimane. Il campione era rappresentato da una coorte ipotetica di un milione di pazienti. I risultati mostravano che i pazienti trattati con ATV+r assorbivano maggiori risorse rispetto all'altro gruppo (275.986\$ vs 269.160\$) a fronte, però, di una maggiore sopravvivenza pesata per la qualità (11,02 vs 10,76 QALY). ATV+r consentiva, inoltre, di ridurre la carica virale con minore tossicità gastrointestinale e un profilo lipidico migliore. Dunque, ATV+r risultava avere un migliore profilo di costo-efficacia rispetto a LPV/r nel trattamento dei pazienti *naïve* affetti da HIV (ICER=26.421\$/QALY).

Lo studio COALA di Foglia et al (25) ha valutato il rapporto costo-utilità dei pazienti trattati con atazanavir + ritonavir (ATV+r), assunto una volta al giorno, rispetto a lopinavir/ritonavir (LPV/r), somministrato due volte al giorno; entrambi somministrati in combinazione con tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC). I dati di costo e di efficacia sono stati ricavati dallo studio CASTLE a 96 settimane. L'analisi è stata condotta mediante l'ausilio del modello di Markov su una coorte di pazienti non trattati. I risultati hanno evidenziato una migliore qualità di vita per i pazienti trattati con LPV/r (13,322 QALY) rispetto ai due regimi di trattamento basati su ATV+r (ATV+r 1: 13,060 e ATV+r 2: 13,261 QALY). In entrambi i trattamenti è stato riscontrato un incremento della sopravvivenza di oltre 24 anni. L'utilizzo di LPV/r ha consentito di ridurre i costi sia nel breve che nel lungo periodo (*lifetime*). Infatti tale trattamento ha fatto registrare un costo per QALY guadagnato di 15.310,56€ rispetto a un costo di 15.902,99€ per il trattamento ATV+r 1

e a un costo di 15.524,85€ per il trattamento ATV+r 2. LPV/r a confronto con ATV+r 2 si è mostrato migliore nell'analisi *lifetime* mentre ATV+r 2 è risultato più vantaggioso nel breve periodo.

Discussione e conclusioni

A oggi, l'HIV viene trattato con terapie antiretrovirali che consentono di rallentare la replicazione del virus ma che non sono in grado di eradicare il virus dall'organismo; un farmaco indicato nel trattamento dell'HIV-1 è LPV/r.

Il progresso scientifico nella conoscenza e nella terapia dell'HIV si è tradotto in un aumento considerevole della spesa sanitaria. Secondo stime, la spesa media annua per paziente da File F per i farmaci ARTV nel 2010 sarebbe pari a €9.491, con un costo medio mensile di €791.

Lo studio che abbiamo condotto mostra come la quasi totalità delle valutazioni economiche degli ultimi anni rilevi che LPV/r, nei molteplici regimi terapeutici di utilizzo, è costo-efficace e può essere dunque considerato un buon investimento in salute. Solo uno studio, Broder et al 2011 (24), ha dimostrato che atazanavir + ritonavir presenta un profilo di costo-efficacia migliore rispetto a LPV/r.

Dalla nostra revisione sono emerse numerose questioni, che possono essere lo spunto per proporre al lettore alcune considerazioni più generali e per provare a trarre talune implicazioni di policy.

A oggi, le valutazioni di *Health Technology Assessment* (HTA) ed economiche disponibili in letteratura prendono in considerazione singoli regimi terapeutici e li confrontano con altri alternativi. Nella quasi totalità dei casi, il risultato della valutazione rimane sempre nell'ambito di soluzioni che, dalle più importanti agenzie di HTA mondiali (come il NICE), sono reputate sostenibili, essendo al di sotto di un'ipotetica "soglia critica" di €40.000 per anno di vita guadagnato ponderato per la qualità (QALY).

In alcuni casi (19, 25) LPV/r si dimostra l'alternativa dominante (costando meno e avendo maggiore efficacia). Tuttavia, un limite è rappresentato dalla presenza di poche analisi di sensibilità probabilistica. Di solito, i parametri più sensibili sono quelli riconducibili al setting organizzativo, come la *compliance*, che può essere, soprattutto nel caso di gestione di pazienti cronici sul territorio, cruciale nel determinare guadagni di salute a costi sostenibili. Quindi, interventi mirati ad aumentarla possono essere risolutivi. In più, è evidente come esistano molteplici alternative di trattamento a seconda dei diversi regimi terapeutici e diverse modalità di "switch" da un regime all'altro. Infine, la spesa sanitaria considerata in molti degli studi analizzati include soltanto i costi della terapia con esclusione di tutti i costi correlati alla presa in carico dei pazienti (visite, procedure ed esami diagnostici, ospedalizzazioni ecc.) e quelli dell'assistenza extraospedaliera residenziale e semiresidenziale (case alloggio, hospice ecc.).

In sintesi, perché le valutazioni economiche dei trattamenti per l'HIV siano realmente uno strumento a supporto di decisioni informate e razionali, è necessario che siano calate all'interno di un contesto organizzativo coerente con un modello di presa in carico reale, sicché l'oggetto della valutazione non è il singolo trattamento ma l'intero percorso

diagnostico, terapeutico e assistenziale (PDTA). Ad esempio, l'individuazione di centri prescrittori che riescano a realizzare importanti guadagni di produttività ed economie di scala, può migliorare il rapporto costo efficacia di un regime terapeutico rispetto all'altro. Per tali motivi, una mappatura di queste alternative di trattamento e di gestione dei pazienti è più che mai necessaria, come dimostrato dall'interesse di molte Regioni per la codificazione e l'implementazione specifica (*in primis*, Lombardia, Lazio e Calabria) dei PDTA per i pazienti affetti da HIV/AIDS.

Disclosures

Financial support: This article was made possible by an unconditional grant from AbbVie s.r.l.

Conflict of interest: The authors declare they have no conflict of interest related to the article.

Bibliografia

- UNAIDS report on the global AIDS epidemic, 2012. Disponibile online al sito: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_en.pdf (ultimo accesso: Settembre 2014).
- <http://www.epicentro.iss.it/problemi/aids/epid.asp> (ultimo accesso: Settembre 2014).
- Notiziario dell'ISS - Volume 26 - Numero 7/8 - 2013. Disponibile online al sito: <http://www.iss.it/publ/?lang=1&id=2728&tipo=4> (ultimo accesso: settembre 2014).
- Guidelines WHO 2013. HIV and adolescents: guidance for HIV testing and counselling and care for adolescents living with HIV. Recommendations for a public health approach and considerations for policy-makers and managers. Disponibile online al sito: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94334/1/9789241506168_eng.pdf (ultimo accesso: Settembre 2014).
- Department of Health and Human Services (DHHS) panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Disponibile online al sito: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Feb 12, 2013. (ultimo accesso: Settembre 2014).
- http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2074_allegato.pdf (ultimo accesso: Settembre 2014).
- AIFA. Rapporto OSMED 2012. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale gennaio-Settembre 2012.
- Arribas JR, Delgado R, Arranz A, et al. OK04 Study Group. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and 2 nucleosides for maintenance therapy of HIV: 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51(2):147-52.
- Pulido F, Arribas JR, Delgado R, et al. OK04 Study Group. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS*. 2008;22(2):F1-9.
- Cameron DW, da Silva BA, Arribas JR, et al. A 96-week comparison of lopinavir-ritonavir combination therapy followed by lopinavir-ritonavir monotherapy versus efavirenz combination therapy. *J Infect Dis*. 2008;198(2):234-40.
- Campo RE, Da Silva BA, Cotte L, et al. Predictors of loss of virologic response in subjects who simplified to lopinavir/ritonavir monotherapy from lopinavir/ritonavir plus zidovudine/lamivudine. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009;25(3):269-75.
- DeJesus E, Ruane P, McDonald C, et al; COMET Study Team. Impact of switching virologically suppressed, HIV-1-infected patients from twice-daily fixed-dose zidovudine/lamivudine to once-daily fixed-dose tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine. *HIV Clin Trials*. 2008;9(2):103-14.
- de Mendoza C, Martín-Carbonero L, Barreiro P, et al. Salvage treatment with lopinavir/ritonavir (Kaletra) in HIV-infected patients failing all current antiretroviral drug families. *HIV Clin Trials*. 2002;3(4):304-9.
- Simpson KN, Luo MP, Chumney E, et al. Cost-effectiveness of lopinavir/ritonavir versus nelfinavir as the first-line highly active antiretroviral therapy regimen for HIV infection. *HIV Clin Trials*. 2004;5(5):294-304.
- Simpson KN, Luo MP, Chumney E, et al. Cost effectiveness of lopinavir/ritonavir compared with atazanavir in antiretroviral-naïve patients. Modelling the combined effects of HIV and heart disease. *Clin Drug Invest*. 2007;27(1):67-74.
- Simpson KN, Jones WJ, Rajagopalan R, Dietz B. Cost effectiveness of lopinavir/ritonavir tablets compared with atazanavir plus ritonavir in antiretroviral-experienced patients in the UK, France, Italy and Spain. *Clin Drug Invest*. 2007;27(12):807-17.
- Simpson KN, Strassburger A, Jones WJ, et al. Comparison of Markov model and discrete-event simulation techniques for HIV. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(2):159-165.
- Simpson KN, Rajagopalan R, Dietz B. Cost-effectiveness analysis of lopinavir/ritonavir and atazanavir+ritonavir regimens in the CASTLE study. *Adv Ther*. 2009;26(2):185-93.
- Simpson KN, Baran RW, Collomb D, et al. Economic and health-related quality-of-life (HRQoL) comparison of lopinavir/ritonavir (LPV/r) and atazanavir plus ritonavir (ATV+RTV) based regimens for antiretroviral therapy (ART)-naïve and -experienced United Kingdom patients in 2011. *J Med Econ*. 2012;15:796-806.
- Basu RP, Grimes RM, Helmy AF. Cost to achieve an undetectable viral load using recommended antiretroviral regimens. *HIV Clin Trials*. 2006;7(6):309-18.
- Schackman BR, Gebo KA, Walensky RP, et al. The lifetime cost of current human immunodeficiency virus care in the United States. *Med Care*. 2006;44(11):990-7.
- Bishai D, Colchero A, Durack TB. The cost effectiveness of antiretroviral treatment strategies in resource-limited settings. *AIDS*. 2007;21:1333-40.
- Ciaranello AL, Lockman S, Freedberg KA, et al; CEPAC-International and OCTANE Investigators. First-line antiretroviral therapy after single-dose nevirapine exposure in South Africa: a cost-effectiveness analysis of the OCTANE trial. *AIDS*. 2011;25(4):479-92.
- Broder MS, Chang EY, Bentley TGK, et al. Cost effectiveness of atazanavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir in treatment-naïve human immunodeficiency virus-infected patients in the United States. *J Med Econ*. 2011;14:167-78.
- Foglia E, Bonfanti P, Rizzardini G, et al. Cost-utility analysis of lopinavir/ritonavir versus atazanavir+ritonavir administered as first-line therapy for the treatment of HIV infection in Italy: from randomised trial to real world. *Plos One*. 2013;8(2):e57777.