

Sabrina Amendolagine, Silvia Buongiorno, Maria Vittoria Lacaïta, Giuseppe Patano, Rita Silvestris
Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera Università degli Studi di Bari; A.O.C. Policlinico di Bari

Valutazione farmacoeconomica: Dolutegavir/Abacavir/Lamivudina rispetto alle politerapie convenzionali

Riassunto. Il 26 Gennaio 2015 è stata immessa in commercio la prima specialità farmaceutica che, in un'unica compressa, comprende l'associazione della Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART): Dolutegavir, Abacavir e Lamivudina. Tale formulazione farmaceutica appare innovativa; la coformulazione dell'intero regime terapeutico antiretrovirale dovrebbe garantire l'assoluta concomitanza dell'assunzione eliminando il fenomeno dell'aderenza parziale. L'obiettivo dello studio è stato effettuare un'analisi di minimizzazione dei costi, al fine di valutare l'impatto marginale sui costi aziendali qualora il farmaco venisse introdotto in Prontuario Terapeutico Ospedaliero (PTO) in un orizzonte temporale retrospettivo e prospettico. Sono stati confrontati tre differenti scenari: il primo in cui i tre principi attivi sono separati, il secondo (quello attualmente in uso nel policlinico) in cui abacavir e lamivudina sono associati e il terzo in cui i tre principi attivi costituiscono un'unica formulazione. Dal 1 aprile 2015 al 31 dicembre 2015, attraverso EDOTTO, il Sistema Informativo Sanitario della Regione Puglia, sono stati estratti i dati relativi alla dispensazione delle specialità ed è stato calcolato il numero totale di pazienti e quello delle confezioni erogate per ognuno. Dalla valutazione farmacoeconomica risulta che l'analisi di minimizzazione dei costi è a favore della specialità contenente l'associazione della triplice terapia. Inoltre, è stato anche possibile osservare e valutare, per ogni paziente, la data di dispensazione e il numero di confezioni erogate in ambulatorio. Si evince da quest'ultima analisi che sono stati dispensati confezionamenti in eccesso, sino ad un massimo di 6 confezioni per singolo paziente. Quindi, probabilmente, la dispensazione di farmaci autorizzata a personale sanitario differente dal farmacista e l'assenza dello stesso in ambulatorio, potrebbe arrecare danni sia al paziente sia alla sostenibilità del SSN.

Parole chiave: minimizzazione dei costi, triplice terapia (HAART), HIV, aderenza.

INTRODUZIONE

L'avvento delle terapie antiretrovirali ha restituito ai pazienti affetti da HIV un'aspettativa di vita paragonabile a quella della popolazione generale. Le terapie non sono ancora in grado di eliminare il virus dall'organismo, ma diminuiscono la capacità infettiva dello stesso e contrastano la replicazione. I

Summary. *Pharmacoeconomic evaluation Dolutegavir/Abacavir/Lamivudine than conventional polypharmacy.*

The 26 January of year 2015 the first pharmaceutical specialty has been put on the market that, in a single tablet, includes the association of Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART): Dolutegavir, Abacavir and Lamivudine. Such a pharmaceutical formulation appears innovative; the co-formulation of the entire antiretroviral regimen should ensure absolute conjunction of the assumption eliminating the tack partial phenomenon. The aim of the study was to make a cost-minimization analysis, in order to assess the marginal impact on business costs if the drug was introduced in hospital therapeutic formulary (PTO) in a retrospective and prospective time horizon. Three different scenarios were compared: the first in which the three active ingredients are separated, the second (the one currently in use in the hospital) where abacavir and lamivudine are associated and the third in which the three substances constitute a single formulation. From 1 April 2015 to 31 December 2015, through EDOTTO, the Health Information System of the Puglia Region, data was extracted on the dispensing of specialties and the total number of patients and that the packages provided for each have been calculated. From pharmacoeconomic assessment it was possible to determine that the cost-minimization analysis is in favor of the product containing the combination of triple therapy. Moreover, it was also possible to observe and assess, for each patient, the date of dispensing and the number of packages delivered in the clinic. From the latter analysis, it followed an excess of distributed drugs' packages, up to a maximum of 6 packs for each patient. So, probably, the dispensing of medicines authorized by the pharmacist to different health operators and the absence of the same personnel in the clinic could cause damage both to the patient and to the sustainability of the National Healthcare System.

Key words: cost minimization, triple therapy (HAART), HIV, adherence.

trattamenti prevedono l'uso contemporaneo di tre o più farmaci antiretrovirali. Viene per questo anche chiamata "triplice terapia" o Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART). Il 26 Gennaio 2015 è stato immesso in commercio la prima specialità farmaceutica che, in un'unica compressa, comprende l'associazione Dolutegavir/Abacavir/Lamivudina.

Il medicinale, classificato in fascia H, prezzo ex factory (IVA esclusa) 795,57 euro, soggetto a prescrizione medica limitativa (G.U. 9/2/16). Tale formulazione appare innovativa; considerando che in passato le problematiche principali delle terapie antiretrovirali erano la complessità dell'assunzione di un numero elevato di compresse, la frequenza delle assunzioni, la gestione degli eventi avversi e le restrizioni dietetiche ad esso associate,¹ si suppone che la combinazione della triplice terapia possa consentire una migliore aderenza.

L'importanza che ci sia aderenza al trattamento è fondamentale, soprattutto per un buon esito della stessa; un adeguato successo virologico richiede un'aderenza superiore al 90%.

L'obiettivo dello studio è stato, attraverso una minimizzazione dei costi, la valutazione dell'impatto marginale sui costi aziendali con l'introduzione del farmaco in Prontuario Terapeutico Ospedaliero (PTO) in un orizzonte temporale retrospettivo e prospettico.

Inoltre, tenendo conto che la modalità di distribuzione dei farmaci per HIV, per assicurare la privacy dei pazienti, avviene in ambulatorio (stabilita dall'assessorato della Sanità della Regione Puglia il 22 maggio 1997), si è analizzata la corretta erogazione dei farmaci da parte degli operatori sanitari nel corso degli ultimi tre trimestri del 2015.

MATERIALI E METODI

È stata effettuata un'analisi retrospettiva delle prescrizioni, pervenute al Servizio di Farmacia del Policlinico di Bari, che hanno previsto l'associazione della specialità contenente i due inibitori della trascrittasi inversa abacavir + lamivudina e quella con il dolutegravir, principio attivo inibitore dell'integrasi definito di seconda generazione, con caratteristiche innovative rispetto ai farmaci della stessa classe attualmente approvati (raltegravir ed elvitegravir) e per il quale è stata riconosciuta dall'Agenzia Italiana del Farmaco l'innovazione terapeutica potenziale farmacologica. Sono state prese in considerazione le prescrizioni per la terapia dell'infezione da virus della immunodeficienza umana (HIV) riferite al secondo, terzo e quarto trimestre del 2015, successive alla pubblicazione, in Gazzetta Ufficiale n. 32 del 9 febbraio 2016, della riclassificazione del medicinale che prevede in un'unica formulazione la presenza dei 3 principi attivi abacavir, lamivudina e dolutegravir.

L'analisi di minimizzazione dei costi è stata sviluppata comparando tre differenti scenari: il primo in cui i tre principi attivi sono separati, il secondo (quello attualmente in uso nel policlinico) in cui abacavir e lamivudina sono associati e il terzo in cui i tre principi attivi costituiscono un'unica formulazione. La differenza, in termini di costi, tra i tre scenari determina l'impatto sulla spesa per il Presidio Ospedaliero e quindi anche per il Sistema Sanitario Nazionale.

In termini pratici, mediante la consultazione della Gazzetta Ufficiale n. 243 del 18 ottobre del 2014 riferita alla riclassificazione del dolutegravir, la n. 289 del 2012 per la lamivudina (tra i vari generici è stato scelto quello con prezzo più basso), il Decreto 18 ottobre 1999 Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale "Ziagen" - abacavir solfato L.125.600 (Decreto UAC/C n. 81/1999) (GU Serie Generale n.258 del 3-11-1999) e la n. 148 del 28 giugno del 2005 riferita alla specialità contenente abacavir + lamivudina, sono stati estratti i prezzi ex factory (IVA esclusa) delle singole specialità. Il costo per confezione della specialità contenente abacavir e lamivudina è 604,77 euro, 381,04 euro è il prezzo per confezione di dolutegravir, tot euro per la abacavir e 100,63 euro per la lamivudina. Il costo della specialità innovativa a base dei 3 principi attivi associati abacavir + lamivudina + dolutegravir, indicato della rispettiva Gazzetta Ufficiale, è, invece, di 795,57 euro.

Attraverso il Sistema Informativo Sanitario della Regione Puglia, EDOTTO, sono stati estratti i dati relativi alla dispensazione delle specialità di dolutegravir e di abacavir + lamivudina ed è stato calcolato il numero totale di pazienti e quello delle confezioni erogate per ognuno.

Dalla moltiplicazione del costo delle singole confezioni per il numero totale di confezioni per paziente è stato possibile ricavare la spesa totale per paziente. Successivamente, è stato effettuato il calcolo della spesa che si sarebbe ottenuta se alle specialità realmente dispensate si fosse sostituita la specialità innovativa o lo spaccettamento dei tre principi attivi. La differenza tra la spesa totale (per tutti i pazienti) dei tre diversi scenari, ha permesso di determinare se lo scenario che prevede la presenza del farmaco innovativo avrebbe potuto determinare un risparmio economico, spingendosi o meno a favore dell'introduzione del farmaco nel PTO aziendale.

Per valutare l'appropriatezza all'atto della dispensazione nell'ambulatorio di Malattie Infettive è stato creato un file Excel dove sono stati riportati i pazienti, indicati con dei codici indecifrabili per garantire la privacy dei dati, come previsto dal Decreto Legislativo n. 196 del 2003, le date di dispensazione per singolo paziente ed il numero di confezioni erogate.

RISULTATI

Dal 1 aprile 2015 al 31 dicembre 2015, attraverso il portale EDOTTO, sono stati estratti e riportati su files Excel i dati della distribuzione diretta, filtrati per specialità contenenti come principio attivo dolutegravir e l'associazione abacavir + lamivudina, utili per effettuare una valutazione farmaco-economica, da confrontare con la specialità costituita dall'associazione di dolutegravir + abacavir +

lamivudina in unica formulazione. I pazienti in trattamento con la triplice terapia sono risultati 46 e il numero di confezioni erogate per tali farmaci è stato pari a 252 pezzi ciascuno. Considerando che tutte le specialità contengono lo stesso numero di compresse, con gli stessi dosaggi per principio attivo e che, in tutti i casi, la posologia indicata è di 1 compressa al giorno, da una prima analisi dei costi per confezione risulta evidente che il costo della specialità innovativa (795,57 euro) è inferiore alla somma dei costi delle due specialità con i principi attivi separati (985,81 euro). Dalla valutazione farmacoeconomica risulta che l'analisi di minimizzazione dei costi è a favore della specialità contenente l'associazione della triplice terapia. Nel periodo sopraccitato, infatti, la spesa farmaceutica sostenuta è stata pari a 152.402,4 euro per il dolutegravir e 96.022,08 euro per abacavir + lamivudina, per un totale di 248.424,12 euro (caso A) contro i 200.483,64 euro che si sarebbero spesi se si fosse utilizzato il farmaco contenente la triplice terapia (caso B). Inoltre, ipotizzando che per l'anno 2016 il numero dei pazienti rimanga invariato e, tenendo conto che il costo complessivo per un paziente per un anno di terapia è pari a 11.829,72 euro per il caso A e 9.546,84 euro per il caso B, il risparmio per il costo totale di terapia per i 46 pazienti sarebbe di 105.012,48 euro. Inoltre, attraverso i file estratti dal portale EDOTTO è stato anche possibile osservare e valutare, per ogni paziente, la data di dispensazione e il numero di confezioni erogate in ambulatorio. Dall'analisi di questi dati si evince che sono stati dispensati confezionamenti in eccesso, sino ad un massimo di 6 confezioni per singolo paziente. È evidente che la dispensazione di farmaci autorizzata a personale sanitario differente dal farmacista potrebbe arrecare danni sia al paziente sia alla sostenibilità del SSN, infatti, non ottemperando a quanto detto dall'articolo 8 della legge 405 del 2001 lettera c "disporre, al fine di garantire la continuità assistenziale, che la struttura pubblica fornisca direttamente i farmaci, limitatamente al primo ciclo terapeutico completo, sulla base di direttive regionali, per il periodo immediatamente successivo alla *dimissione dal* ricovero ospedaliero o alla visita specialistica ambulatoriale" e quindi dispensando confezionamenti che coprono periodi superiori ai 30 giorni di terapia, si lascia il paziente, per un periodo di tempo relativamente lungo, privo di un controllo volto al mantenimento dell'aderenza terapeutica, incorrendo a possibili relapse con riattivazione della viremia e manifestazioni di reazioni avverse non dichiarate che possono portare ad ospedalizzazione (costi diretti) e possibili sospensioni di terapia con riduzione dell'*effectiveness* e aumento dello spreco di risorse.

La dispensazione deve rimanere sotto il controllo del farmacista, responsabile giuridico della stessa, come citato dall'articolo 6 del codice deontologico "La dispensazione del medicinale è un atto sanitario a tutela della salute e

dell'integrità psicofisica del paziente. La dispensazione e la fornitura di qualunque medicinale sono prerogativa del farmacista che assolve personalmente tale obbligo professionale e ne assume la relativa responsabilità".

DISCUSSIONE E CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Uno dei limiti della ricerca è stato quello di non poter effettuare un'analisi di costo utilità per valutare l'impatto, da un punto di vista del miglioramento della qualità di vita e del miglioramento dell'aderenza alla terapia, nei differenti casi (caso A e caso B). Anche il non aver avuto accesso alle cartelle cliniche dei pazienti ha limitato la ricerca, che avrebbe potuto avvalorare quanto detto nei risultati in merito alle relapse e all'interruzione di terapie dovute ai non responders e alla possibile manifestazione di eventi avversi, che portano ad uno spreco di farmaco laddove l'erogazione supera i 30 giorni di terapia.

Tuttavia, i cosiddetti regimi in singola compressa (Single Tablet Regimen, STR) rappresentano un traguardo importante nella recente storia della terapia antiretrovirale. Come dimostrato da numerose evidenze scientifiche, il passaggio ad STR incrementa l'aderenza del paziente e la persistenza e, di conseguenza, determina il successo a lungo termine della terapia antiretrovirale altamente efficace (HAART). La riduzione del pill burden e della frequenza delle assunzioni rappresentano, quindi, due fattori determinanti per il successo della HAART, soprattutto alla luce del fatto che, in base alle conoscenze attuali, essa dovrà essere proseguita per tutta la vita. Le stesse linee guida italiane indicano che i regimi STR si sono mostrati più efficaci nella durata della soppressione virologica rispetto a quelli più complessi. Ne consegue un ingente risparmio economico dovuto non solo al costo inferiore della nuova formulazione, ma soprattutto alla maggiore aderenza, promotrice di aderenza e persistenza alle terapie, evitando così possibili relapse causa di costi diretti, indiretti e intangibili.

Nello scenario dei vantaggi economici e relativi al miglioramento della aderenza, non è stata sottovalutata la componente clinica della nuova terapia analizzata. I dati di efficacia e sicurezza nei pazienti naive e nei pazienti experienced, nonché i dati della network meta-analisi di confronto con le altre STR supportano un profilo di rischio/beneficio favorevole a questa combinazione rispetto agli altri trattamenti antiretrovirali disponibili. I parametri di efficacia hanno compreso un tempo di soppressione virologica più rapido con significativa riduzione della carica virale (HIV-1 RNA plasmatico: endpoint primario) e aumento delle cellule CD4. Il profilo di tollerabilità del farmaco ha mostrato un quadro favorevole se confrontato con gli altri trattamenti in quanto le frequenze osservate di eventi

avversi sono state minori. Un esempio è quello dello studio SINGLE che ha dimostrato una riduzione del 10% di eventi avversi gravi che hanno portato al ritiro dei pazienti dallo studio con dolutegravir, abacavir e lamivudina rispetto a efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil.²⁻⁸

BIBLIOGRAFIA

1. Williams A., Friedland G. Adherence, compliance, and HAART. *AIDS Clin Care* 1997;9(7):51-4, 58.
2. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2013;369(19):1807-18.
3. Weller S, Chen S, Borland J, et al. Bioequivalence of a dolutegravir, abacavir, and lamivudine fixed-dose combination tablet and the effect of food. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;66(4):393-8.
4. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014;383(9936):2222-31.
5. Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, on behalf of the FLAMINGO study team. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV* 2015;2(4):e127-36. doi:10.1016/S2352-3018(15) 00027-2. Epub 2015 Mar 10.
6. Raffi et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013;6736(12) 61853-4.
7. Raffi et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13(11):927-35.
8. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority sailing study. *Lancet* 2013;382(9893):700-8.