

NADIRPOINT

NOVEMBRE 2003

ADERENZA: LA CHIAVE PER UNA TERAPIA ANTIRETROVIRALE EFFICACE

L'aderenza è un tema fondamentale per ogni persona sieropositiva in trattamento. Capire quanto sia importante la corretta assunzione dei farmaci è un tema che, nonostante le semplificazioni che oggi sono possibili, rimane un elemento cruciale per il successo di una terapia. Questo nu-

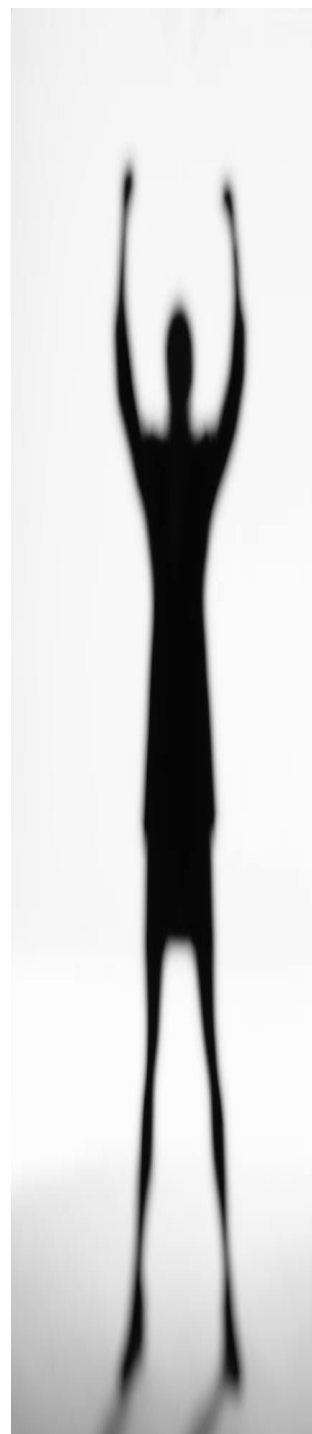
mero di Nadir-Point è tratto da un manuale intitolato: "Critical Issues in HIV Adherence: The Key to Successful HAART, di Brian A. Boyle, MD - Novembre 2003". Traduzione ed adattamento a cura di Nadir ONLUS.



LE RAGIONI DI NADIRPOINT

Negli ultimi due anni Nadir HIV Treatment Group ha cercato di sviluppare un sistema di comunicazione integrato al servizio della comunità. E' ora in linea il nostro nuovo sito: <http://www.nadironlus.org>. Il nuovo sito web si aggiunge alla rivista bimestrale Delta e alla mailing list [nadirnotizie]. NadirPoint si propone di affrontare temi specifici legati al panorama nazionale ed internazionale, sperimentando la distribuzione elettronica ed

integrandosi con gli altri strumenti di comunicazione curati dalla nostra associazione. Speriamo che la nuova newsletter venga utilizzata dalle altre associazioni come forum all'interno del quale pubblicare notizie e commenti. Inviare i vostri contributi e i vostri commenti a nadironlus@libero.it





Introduzione

Non esiste alcun dubbio rispetto al fatto che la Terapia Antiretrovirale Attiva Altamente Attiva (HAART) sia di gran beneficio per molte persone HIV positive, riscontrando miglioramenti sia nelle condizioni generali di salute, sia nella qualità della vita. Essa è iniziata nel 1996, quando gli inibitori delle proteasi (IP) sono diventati parte integrante degli schemi terapeutici. La mortalità e la morbilità sono drasticamente diminuite [1]. Tuttavia in alcuni pazienti, e in molte coorti cliniche (si raggiungono anche percentuali che superano il 50%), la HAART è lontana dall'ottenere risultati ottimali. Vi sono molte ragioni per cui la HAART possa risultare non efficace, tra cui l'intolleranza ai farmaci, l'esposizione precedente a terapie antiretrovirali non efficaci, l'infezione con ceppi resistenti. Tuttavia la non aderenza e la non continuità alla terapia antiretrovirale sono tra le cause principali di fallimento virologico e di sviluppo di resistenze [2]. Tutto ciò è particolarmente chiaro negli studi che dimostrano che l'aumento della percentuale di aderenza alla HAART implica un aumento del successo virologico e immunologico e negli studi dove è presente la Terapia Direttamente Osservata (DOT), che inequivocabilmente mostra un quasi perfetto successo virologico nei pazienti che assumono la HAART in un contesto di DOT a scapito di minori percentuali di successo virologico in quei pazienti che invece assumono la HAART da soli [3,4].

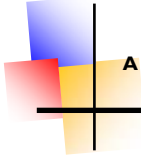
In uno di questi studi [4, Fischl] si dimostra che il potenziale di efficacia della HAART è estremamente alto, almeno nei pazienti naive che assumono ogni pillola esattamente nel momento teorico in cui si suppone debbano assumerla. In questo studio sono stati presi in considerazione due gruppi di 42 pazienti: un gruppo è stato posto sotto regime DOT, l'altro invece è stato lasciato libero. Il regime terapeutico consisteva in 3 o 4 farmaci che includevano indinavir, nelfinavir o efavirenz, e analoghi nucleosidici. Alla fine delle 48 settimane, nei pazienti del gruppo DOT, con una carica virale al basale di 4.0 log₁₀ cp/ml e CD4⁺ di 261 cells/mL, si erano raggiunte percentuali sbalorditive: il 100% aveva carica virale < 400 cp/mL, l'85% < 50 cp/mL. Nel gruppo non-DOT invece (arruolato da vari ACTG), che sembrava avere condizioni al basale migliori, 3.2 log₁₀ cp/mL e 375 cells/mm³, solo il 68% ha raggiunto carica virale < 400 cp/mL e solo il 50% < 50 cp/mL. Altri studi supportano questa teoria: Le Moing [5] ha preso in esame,



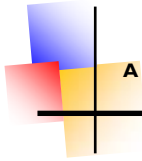
in 1283 pazienti che hanno iniziato un regime terapeutico con IP, gli effetti dell'aderenza sulla risposta virologica precoce, ossia ottenere una carica virale < 500 cp/mL in 4 mesi, e sulla ricombinazione (rebound) virale, ossia avere una carica virale > 500 cp/mL durante il follow-up in pazienti che avevano avuto una risposta virologica. I risultati anche in questo caso sono chiarissimi: alti livelli di aderenza sono associati a risposta virologica precoce ed inoltre è emerso che un'aderenza pressoché totale è richiesta per evitare la ricombinazione virale. Altri studi [6,7] evidenziano che l'aderenza è cruciale anche in regimi di salvataggio: confermano che molti regimi terapeutici a cui sono sottoposti i pazienti falliscono a causa della non aderenza [8] e che in molti studi ACTG, e non solo, questa causa potrebbe essere di significativa confusione riguardo all'efficacia dei farmaci antiretrovirali. La non aderenza potrebbe anche spiegare perché alcuni pazienti falliscono regime dopo regime, passando da uno che non assumono correttamente ad un altro che continuano a non assumere propriamente.

La difficoltà all'aderenza alla HAART

Uno degli aspetti più difficoltosi per i medici da comprendere rispetto alla non aderenza è il paziente che si lamenta. Talvolta i medici non comprendono la ragione per cui un paziente non segue alla lettera le istruzioni di un medico e la conseguente inabilità del medico a far superare al paziente i problemi di non aderenza. Tuttavia i medici devono anche comprendere la difficoltà dell'aderenza. Sulla base dei dati di Paterson et al. [9] e di Arnsten et al [3], i pazienti nel gruppo non-DOT di Fische avevano percentuali di aderenza tra il 70 e il 95%, una percentuale non male se paragonata a quella di altri pazienti di altre patologie, che implicano terapie intense ma a breve termine, nei quali una completa non aderenza, una parziale non aderenza e l'interruzione di terapie sono all'ordine del giorno [10-12]. Il compito risulta veramente molto arduo per i pazienti HIV: più pillole al giorno, alcune a stomaco pieno, altre a stomaco vuoto. Non tralasciando poi il fatto che spesso le persone hanno una vita sociale e lavorativa normale, a volte parliamo di pazienti bambini, o di tossicodipendenti, o di persone con problemi psichiatrici o tante altre situazioni dove, a rigor di logica, potrebbe essere assolutamente normale saltare una dose. Le ragioni della non aderenza e della non continuità sono varie e talvolta sovrapposte. Uno scarso accesso ai servizi sanitari, un



supporto sociale non adeguato, un problema psichiatrico e l'abuso di sostanze stupefacenti sono problemi psicologici che contribuiscono alla non aderenza. L'impatto, dunque, pesante e realmente invasivo della vita, di una terapia HAART di per sé dovrebbe scusare parzialmente la non aderenza [13-16]. Più complesso è un regime terapeutico, più problematico è il suo inserimento nello stile di vita del paziente. Dimenticare una dose accade frequentemente [17]. Altri impedimenti nell'assumere una dose possono essere: avere impegni, essere via da casa, un cambiamento della routine quotidiana, il non aver compreso qualche cosa rispetto alla posologia di un farmaco, la mancanza di supporto sociale [18]. Una non aderenza intenzionale invece è spesso associata agli effetti collaterali, al credere che i farmaci sono tossici, alla depressione, all'uso di sostanze stupefacenti, al desiderio di un periodo di pausa dalla terapia [17,19]. I medici, tuttavia, prima di incolpare i pazienti di tutto ciò, dovrebbero far mente locale sulle loro esperienze di aderenza rispetto ai trattamenti che possono aver assunto nella loro vita. In uno dei primi studi fatti all'inizio storico della terapia HAART, i pazienti dichiaravano molto difficoltoso se non addirittura impossibile l'assunzione della terapia in percentuali tra il 23% ed il 40%[20]. Insieme ad altri fattori, come precedentemente menzionato, il cambiamento dello stile di vita spesso porta ad una diminuzione della qualità della vita ed ad una difficoltà all'aderenza e quindi ad un fallimento terapeutico. In uno studio si è evidenziato che alcuni stili di vita che causano non aderenza a regimi terapeutici complessi possono anche portare a problemi nell'assunzione di regime terapeutici più semplici [21]. In questo studio, che metteva a confronto un regime di assunzione di "tre volte al giorno" con restrizioni alimentari (indinavir + zidovudina/lamivudina) con un regime di assunzione di "due volte al giorno" senza restrizioni alimentari (abacavir + zidovudina/lamivudina), nonostante l'aderenza globale fosse più alta nel regime "due volte al giorno" (45% versus 72% rispettivamente), più del 30% dei pazienti in entrambi i gruppi ha riferito che essere in pubblico, o in famiglia o con amici, hanno causato non aderenza. Circa il 30% in ogni gruppo ha riportato che essere depressi ha interferito con la loro aderenza e circa il 40% ed il 50%, rispettivamente, addirittura ha dimenticato la ragione della non aderenza. Chiaramente molti problemi presenti nei regimi a somministrazione di tre volte al giorno rimangono presenti anche nei regimi a somministrazione di due volte al giorno, questo perché i regimi terapeutici



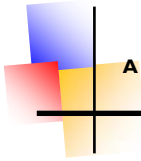
continuano ad interferire con le normali e quotidiane attività di vita di una persona.

Le conseguenze della non aderenza

L'aderenza alla terapia non solo migliora la prognosi di un paziente ma può anche portare a implicazioni di salute pubblica significative. Dal punto di vista del paziente, l'aderenza ha dimostrato di ridurre il rischio di fallimento virologico della HAART, di aumentare il tempo di vita del paziente, di ridurre il rischio di progressione verso l'AIDS e di ridurre il rischio di sviluppo di resistenze [22]. Da un punto di vista di salute pubblica, l'aderenza ha anche il potenziale di ridurre il rischio di trasmissione del virus dell'HIV e ridurre il rischio di trasmissione di ceppi resistenti [23]. Quinn et al [24] hanno fornito forti prove che la carica virale di un partner infetto è predittiva del rischio di trasmissione del virus. Essi hanno evidenziato che non vi è trasmissione del virus quando il partner ha carica virale al di sotto delle 1500 cp/mL e che vi è un aumento del rischio di infezione di 2.45 per ogni aumento di log₁₀ (quindi di ordine di grandezza) della carica virale del partner. Ecco perché il controllo della carica virale ha implicazioni di salute pubblica così grandi rispetto alla diffusione del virus: i comportamenti a rischio sono infatti in crescita e spesso accidentali, come per esempio la rottura di un profilattico. La trasmissione di ceppi virali resistenti ai farmaci antiretrovirali è un problema crescente, e questo problema è sicuramente collegato alla non aderenza alla HAART [25,26]. Questo provoca uno scenario preoccupante di nuove infezioni con ceppi di virus resistenti ai farmaci attualmente in commercio [27]. Questo, per quanto possibile, essendo un problema multifattoriale, deve essere prevenuto con l'aderenza alla terapia HAART, con una conseguente diminuzione del rischio di trasmissione dell'HIV, in particolar modo di ceppi resistenti.

La valutazione clinica dell'aderenza

In uno studio di Wenger et al [28] si sono presi in esame dati dello studio Cost and Services Utilization (HCSUS) per definire le caratteristiche di un paziente associate all'aderenza. Essi hanno trovato che, in generale, l'aderenza ai regimi antiretrovirali è scarsa, con solo il 57% dei pazienti che dice di assumere i farmaci come gli sono stati prescritti. Si è inoltre riscontrato che l'aderenza [29,30]:

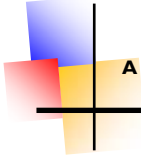


- è più alta nei pazienti più anziani (il 50% in pazienti tra i 18 e i 34 anni, il 59% in pazienti tra i 35 e i 49 anni, più del 70% in pazienti di età superiore ai 50 anni, $P < .0001$);
- è più alta negli uomini (60% negli uomini versus 49% delle donne, $P = .008$);
- è più alta nei bianchi (63% nei bianchi, 53% nei neri, 47% negli ispanici, $P = .0001$);
- è più alta nelle persone con assicurazioni sanitarie (64% in pazienti con Medicare, 62% in pazienti con assicurazioni private, 55% in quelli senza assicurazione, 49% in quelli con Medicaid, $P = .01$).

Inoltre il consumo di stupefacenti pesanti e l'uso d'alcol è associato ad una scarsa aderenza, questo è supportato anche da altri studi [31]. Fattori che migliorano l'aderenza includono la percezione del paziente che i farmaci si adattano alla loro routine quotidiana, che i farmaci sono efficaci, e che l'aderenza è cruciale per il successo virologico. I dati di questo studio (Wenger) sono ancora più preoccupanti se si considerano assieme ad altri studi che indicano che i pazienti sovrastimano la loro aderenza e che l'aderenza tende a diminuire significativamente con il passare del tempo. Golin et al [17] hanno confermato questo riportando una discrepanza di aderenza riportata (53%) dai pazienti versus quella registrata tramite MEMS caps (22%). [MEMS caps = medication events monitors].

Purtroppo i medici non sono bravi a predire e a stimare l'aderenza. Alcuni pazienti sono meno aderenti di quanto ci si aspetti e la differenza fra l'aderenza stimata e quella reale potrebbe significativamente influire sul successo del trattamento. In uno studio, il 25% dei pazienti che ha assunto l'80% o meno della loro terapia con IP era stato stimato che sarebbe stato aderente per più del 90% dai loro medici [32]. Questa differenza è molto significativa, visto che il successo virologico dipende dal 95% e più di aderenza e diminuisce rapidamente se il paziente è meno aderente [9].

E' dunque fondamentale, per quanto possibile, tentare di disegnare uno schema di regime terapeutico sostenibile dal paziente, prendendo in considerazioni il suo stile di vita. L'aderenza del paziente, per esempio, agli



appuntamento per le visite ed i prelievi, potrebbe essere predittiva dell'aderenza ai farmaci, inoltre la non aderenza agli appuntamenti è stata associata con l'utilizzo di cocaina e una conta di CD4 superiore alle 100 cells/mm³ [33]. Questionari appropriati potrebbero aiutare ad una valutazione dell'aderenza [34].

Interventi nell'aderenza

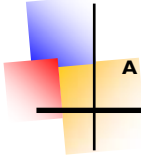
Potremmo pensare all'aderenza come al tempo atmosferico: tutti ne parlano, ma nessuno ci può far nulla ! Questo è legato a molti fattori che si sovrappongono che spesso portano i medici a non porre attenzione al problema, nel senso di non dedicargli abbastanza sforzo: la difficoltà nella diagnosi, la difficoltà del ruolo da poliziotto che il medico inevitabilmente assume, il fatto che i pazienti potrebbero mentire (secondo i medici), le oggettive difficoltà a rimediare tramite interventi specifici a problemi di aderenza. Di seguito si propongono alcune strategie di intervento per migliorare l'aderenza.

- **Credo e formazione:** questi due argomenti integrati sono sicuramente una chiave per l'aderenza [35]. Studi hanno dimostrato che la formazione è fondamentale per l'aderenza a qualsiasi terapia farmacologica [36] e che l'insegnamento sulle nozioni base dell'HIV e delle terapie è una componente essenziale per far capire la necessità di aderenza alla HAART [37]. Come fare questa formazione è variabile a seconda dei differenti tipi di popolazione ed è altamente improbabile che si arrivi a modelli unici. E' quindi necessario sviluppare tutti quegli strumenti informativi che risultano di formazione per ridurre le barriere che spesso i pazienti si trovano ad affrontare per acquisire informazioni semplici e comprensibili. Il materiale informativo, per essere efficace, deve essere semplice, comprensibile, non tecnico, deve prendere in considerazione il livello di istruzione delle persone, il contesto culturale, il linguaggio [38,39]. Si potrebbe anche pensare a corsi di formazione specifici per migliorare l'aderenza [40]. In alcuni studi sono state prese in considerazione anche messaggi e comunicazioni particolari via satellite [41]. Per non parlare poi della più facile e ovvia disponibilità via internet di informazioni accessibili a tutti [42]. In questo campo è



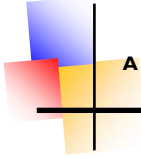
ancora necessario fare molta ricerca. Nel mentre i medici devono tentare di fare tutti gli sforzi possibili per far sì che vi sia nel paziente il credo che l'aderenza è cruciale per il successo terapeutico e non solo.

- **Supporto:** anche questo è un aspetto critico. Molti pazienti provengono da circostanze sociali tali per cui risulta una sfida anche l'aderenza ad un regime terapeutico estremamente semplice. La situazione si complica ancor di più nel caso in cui vi siano più momenti al giorno ove sia necessario prendere la terapia, magari con particolari accorgimenti alimentari. E' quindi necessario un particolare supporto in queste situazioni. Non esistono, all'interno del sistema sanitario, le risposte necessarie per contribuire realmente ad un cambiamento degli stili di vita del paziente. Quando possibile è necessario però tentare un intervento da parte del medico in situazioni di depressione, di abuso di sostanze stupefacenti, o di qualunque circostanza che possa influire sull'aderenza [13,14]. Gli infermieri, specialmente all'estero, giocano spesso un ruolo fondamentale in tutto questo [43]. L'integrazione di educatori alla pari nell'ambiente clinico, anche se talvolta problematica [44], potrebbe essere di enorme aiuto per far sì che si aprano quei canali di dialogo spesso visti come impossibili e problematici con un medico curante [45]: l'espressione di paure, di dubbi sui farmaci, ecc... . Per concludere anche aspetti finanziari possono essere cruciali nell'aderenza: le difficoltà economiche possono essere una motivazione per il mancato accesso alla terapia HAART (nel caso italiano si tratta spesso di mancato accesso di tipo indiretto, ossia non perché non vi sia disponibilità delle terapie per i disagiati, ma per ragioni intrinseche sociali), possono invece essere una reale motivazione per il mancato seguire di certe norme di posologia (ad esempio le particolarità alimentari) necessarie per alcuni farmaci. Per non parlare poi delle categorie come i senza tetto, come chi fa parte di programmi di recupero da stupefacenti, ecc... .
- **Gli effetti collaterali:** molti studi indicano che gli effetti collaterali e le tossicità dei farmaci della HAART, reali o percepiti, sono un grosso ostacolo al fatto che un paziente rimanga in terapia. In uno



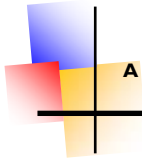
studio recente, attraverso un'indagine rappresentativa di una popolazione di pazienti del British Columbia, Canada on HAART, nel quale tutti i pazienti ricevevano la terapia gratuitamente, i ricercatori hanno cercato la frequenza e le possibili ragioni predittive della non aderenza intenzionale. 638 pazienti hanno completato un questionario, somministrato annualmente, riguardante l'aderenza ed i problemi connessi alla HAART. I pazienti hanno riportato di aver avuto 42 problemi differenti classificati come effetti collaterali relativi alla terapia. 70 pazienti arruolati nello studio (11%) hanno riportato non aderenza intenzionale causa effetti collaterali e quei pazienti che hanno riportato almeno un effetto collaterale grave erano anche quelli che (in percentuale doppia) riportavano maggiormente non aderenza intenzionale. Per concludere, ogni effetto collaterale oggettivo che richiedeva un intervento clinico era associato ad un aumento del rischio di non aderenza intenzionale del 25%. La non aderenza intenzionale a causa degli effetti collaterali è dunque un problema serio, presente, del quale i clinici si devono far carico, in particolar modo nelle fasi critiche della terapia (l'inizio, il cambiamento, ecc...).

- **La Terapia Direttamente Osservata (DOT):** La DOT potrebbe diventare una realtà nel futuro, quando la società capirà che, come accade per la tubercolosi, il fallimento nel fornire adeguate risorse alla DOT è sintomo di poca lungimiranza e porta ad implicazioni sociali serie sia per quel che riguarda i costi sia per la diffusione della malattia. Anche se la DOT non si profila realistica nella patologia dell'HIV, essa ha tuttavia dimostrato di essere efficace [4] e quindi una DOT modificata secondo le particolari problematiche della patologia, assieme a programmi di formazione, insegnamento, potrebbero portare a modifiche di comportamento fondamentali. Queste modifiche, secondo alcuni studi, sono utili ed efficaci [47]. Alla luce di futuri regimi a somministrazione di una sola volta al giorno, la DOT o una DOT modificata potrebbe essere più sostenibile ed attuabile.
- **Farmacocinetica:** alcuni farmaci o alcune combinazioni di farmaci possono essere più soggette a “dimenticanza di assunzione”. In



particolare, a differenza dei regimi con singoli IP, quei farmaci la cui vita media è relativamente lunga (ad es: gli IP boosterati, l'abacavir, l'epivir) o molto lunga (nevirapina, efavirenz, tenofovir, didanosina, emtricitabina, stavudina XR) forniscono un "cuscinetto" farmacologico e una variabilità in modo tale che i pazienti non debbano essere puntuali e rigorosi nell'assunzione come le lancette di un orologio. Questi regimi dunque hanno delle "fasce orarie di sicurezza" e ci si può in un certo senso permettere un po' di elasticità. Grazie a questi regimi, dunque, il paziente può essere un po' più elastico e meno ossessionato dalle esatte scadenze di assunzione.

- **Semplificazione:** questo concetto risulta quasi automatico alla comprensione. Le cose più semplici infatti sono sempre quelle a cui è più facile attenersi. Molti studi hanno già dimostrato che anche in altre patologie regimi più semplici sono anche i più efficaci in patologie croniche [48-50]. Altri studi hanno evidenziato che più un regime HAART è complesso, più è probabile l'aumento dell'insuccesso virologico e più è probabile avere problemi di aderenza. Se intervistati, molti pazienti hanno espresso la preferenza per regimi a somministrazione di una volta al giorno [51,52]. Di conseguenza le linee guida DHHS riconoscono la necessità di semplificazione, per quanto possibile, riducendo il numero delle pillole, la loro frequenza, cercando di portare al minimo le interazioni tra i farmaci e gli effetti collaterali [53]. Gli sforzi nella semplificazione dei regimi HAART portano dunque potenzialmente ad un miglioramento della qualità della vita. Questa frase può sembrare ovvia, ma se idealmente un paziente potesse prendere la sua terapia una volta al giorno e a qualsiasi ora, o con almeno una fascia oraria sufficientemente lunga da non pesargli sulla routine quotidiana, tutto sarebbe enormemente più facile da sopportare e più semplice da vivere [54]. I pazienti stanno già premendo per i regimi "once a day", cioè una volta al giorno, nella convinzione che questo possa essere di reale impatto positivo sulla loro qualità della vita [55]. Ci si sta realmente avvicinando a regimi più semplici, attraverso la combinazione di più farmaci in un'unica compressa, attraverso l'eliminazione delle restrizioni alimentari, attraverso la diminuzione



della grandezza delle pillole ed attraverso la creazione di farmaci con formulazioni che si orientino verso la somministrazione giornaliera [54]. Una certezza tuttavia allarmante è che la demografia dell'HIV sta cambiando e che le persone che ora stanno diventando infette hanno meno paura delle conseguenze dell'HIV. Questa tipologia di popolazione, che spesso non ha vissuto i periodi drammatici dei primi schemi terapeutici o periodi altrettanto drammatici di vissuto accanto a persone in fase terminale, è più vicino al trattamento di una patologia come quella dell'ipertensione, piuttosto che al vecchio modello di trattamento dell'HIV. Se questi pazienti, come la categoria degli ipertesi, avranno livelli di aderenza vicino al solo 50%, dovremo fronteggiare un problema di resistenze e di fallimenti non indifferente nei prossimi anni. E' quindi necessario fare tutti gli sforzi possibili per implementare le tecniche di aderenza, senza abbassare la guardia. La possibile naturale conseguenza della non implementazione di questi sforzi potrebbe tragicamente essere quella di non avere trattamenti efficaci a causa della non aderenza.

Riferimenti bibliografici:

[1] Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency Virus infection. *N Engl J Med.* 1998;338(13):853-860.

[2] Becker S, Hodder S, Burtcel B, et al. Antiretroviral Therapy Adherence As Measured By Prescription Refill Behavior: A Large Claims Database Study. 8th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection, Athens, Greece, October, 2001. Abstract 80.

[3] Arnsten J, Demas P, Farzadegan H, et al. Antiretroviral Therapy Adherence and Viral Suppression in HIV-Infected Drug Users: Comparison of Self-Report and Electronic Monitoring. *Clinical Infectious Diseases.* 2001;33:1417-23.

[4] Fischl M, Castro J, Monroig R, et al. Impact of Directly Observed Therapy on Long-Term Outcomes in HIV Clinical Trials. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, Illinois, January, 2001. Abstract 528.

[5] Le Moing V, Moatti JP, Chene G, et al. Early virologic response and further virologic rebound in a cohort of HIV-infected patients started on PIs: analysis of predictive factors including a measure of adherence to therapy. *Antiviral Ther.* 2000;5(suppl 2):5.

[6] Campo R, Suarez G, Miller N, et al. Efficacy of indinavir/ritonavir-based regimens (IRBR) among



patients with prior protease inhibitor failure. *Antiviral Ther.* 2000;5(suppl 2):6.

[7] Scerpella EG, Jayaweera DT, Dashefsky M, et al. Predictors of response to ritonavir plus saquinavir salvage therapy in antiretroviral-experienced patients: 3 year follow-up. *Antiviral Ther.* 2000;5(suppl 2):8.

[8] Montaner JSG, Reiss P, Cooper D, et al. A randomized double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. *JAMA.* 1998;279:930-937.

[9] Paterson D, Swindells S, Mohr J, et al. How much adherence is enough? A prospective study of adherence to protease inhibitor therapy using MEMS caps. In: Program and abstracts of the Sixth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January 31-February 4, 1999; Chicago. Abstract 92.

[10] Didlake RH, Dreyfus K, Kerman RH, et al. Patient noncompliance: a major cause of late graft failure in cyclosporine-treated renal transplants. *Transplant Proc.* 1988;20(suppl 3):63-69.

[11] Sackett DL, Haynes RB, Gibson ES, et al. Randomized clinical trials of strategies for improving medication compliance in primary hypertension. *Lancet.* 1975;1:1205-1207.

[12] Paladino JA, Sperry HE, Backes JM, et al. Clinical and economic evaluation of oral ciprofloxacin after an abbreviated course of intravenous antibiotics. *Am J Med.* 1991;91:462-470.

[13] Goldenberg D and Boyle BA. Psychiatry and HIV, Part I. *The AIDS Reader.* 2000;10(1):11-13, 15.

[14] Goldenberg D and Boyle BA. Psychiatry and HIV: Part II. *The AIDS Reader.* 2000;10(4):201-204.

[15] Nieuwkerk P, Sprangers M, Burger D, et al. Limited Patient Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection in an Observational Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2001;161:1962-68.

[16] Kleeberger C, Phair J, Strathdee S, et al. Determinants of Heterogeneous Adherence to HIV-Antiretroviral Therapies in the Multicenter AIDS Cohort Study. *JAIDS.* 2001;26:82-92.

[17] Golin C, Liu H, Hays R, et al. Self-reported adherence to protease inhibitors substantially overestimates an objective measure. In: Program and abstracts of the Sixth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January 31-February 4, 1999; Chicago. Abstract 95.

[18] Paiva V, Santos N, Ventura-Filipe EM, et al. Compliance with reverse transcriptase inhibitors or combination therapy among HIV+ women in Sao Paulo, Brazil. In: Program and abstracts of the 12th World AIDS Conference; June 28-July 3, 1998; Geneva. Abstract 32399.

[19] Gifford AL, Shively MJ, Bormann JE, et al. Self-reported adherence to combination antiretroviral medication regimens in a community-based sample of HIV-infected adults. In: Program and abstracts of the 12th World AIDS Conference; June 28-July 3, 1998; Geneva. Abstract 32338.

[20] Aliosi MS, Girardi E, Carballo M, et al. Patient perspective of clinical disease and care in a cohort of people with HIV/AIDS antiretrovirals therapies naives. In: Program and abstracts of the 12th World AIDS Conference; June 28-July 3, 1998; Geneva. Abstract 12452.

[21] Jordan J, Cahn P, Vibhagool, et al. Predictors of Adherence and Efficacy in HIV-1-Infected Patients



Treated with Abacavir/Combivir (ABC/COM) or Indinavir/Combivir (IDV/COM): Final 48-Week Data from CNA3014. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, Washington, February, 2002. Abstract 543.

[22] Vernazza P, Gilliam B, Flepp M, et al. Effect of antiviral treatment on the shedding of HIV-1 in semen. *AIDS*. 1997; 11:1249-1254.

[23] Gupta P, Mellors J, Kingsley L, et al. High viral load in semen of human immunodeficiency virus type 1-infected men in all stages of disease and its reduction by therapy with protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Virol*. 1997;71:6271-6275.

[24] Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med*. 2000;342:921-929.

[25] Rubio A, Leal M, Pineda JA, et al. Increase in the frequency of mutation at codon 215 associated with zidovudine resistance in HIV-1 infected antiviral-naïve patients from 1989 to 1996. *AIDS*. 1997;11:1184-1186.

[26] Boden D, Hurley A, Zhang L, et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance mutations in newly-infected individuals remains stable over a 3 year period. In: Program and abstracts of the Sixth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January 31-February 4, 1999; Chicago. Abstract 277.

[27] Wainberg MA, Friedland G. Public health implications of antiretroviral therapy and HIV drug resistance. *JAMA*. 1998;279:1977-1983.

[28] Wenger N, Gifford A, Liu H, et al. Patient characteristics and attitudes associated with antiretroviral adherence. In: Program and abstracts of the Sixth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January 31-February 4, 1999; Chicago. Abstract 98.

[29] Stone VE, Hirschhorn LR, Boswell SL. Discontinuation of protease inhibitor therapy: reasons and risk factors. In: Program and abstracts of the 12th World AIDS Conference; June 28-July 3, 1998; Geneva. Abstract 12443.

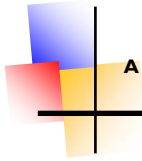
[30] Klosinski LE, Brooks RNA. Predictors of non adherence to HIV combination therapy. In: Program and abstracts of the 12th World AIDS Conference; June 28-July 3, 1998; Geneva. Abstract 32375.

[31] Stone VE, Adelson-Mitty J, Duefield CA, et al. Adherence to protease inhibitor therapy in clinical practice: usefulness of demographics, attitudes and knowledge of predictors. In: Program and abstracts of the 12th World AIDS Conference; June 28-July 3, 1998; Geneva. Abstract 32337.

[32] Miller L, Liu H, Beck K, et al. Providers' estimates of adherence overestimate reports from medication event monitoring system (MEMS) for patients on protease inhibitors. In: Program and abstracts of the Sixth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January 31-February 4, 1999; Chicago. Abstract 97.

[33] Williams A, Mezger J, Yu C. Adherence to gynecologic examinations among HIV positive women. In: Program and abstracts of the 12th World AIDS Conference; June 28-July 3, 1998; Geneva. Abstract 32132.

[34] Demasi R, Tolson J, Pham S, et al. Self-reported adherence to HAART and correlation with HIV



RNA: initial results with the patient medication adherence questionnaire. In: Program and abstracts of the Sixth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January 31-February 4, 1999; Chicago. Abstract 94.

[35] Horne R, Pearson S, Leake H, et al. Patients/q beliefs about HAART influence adherence to antiretroviral therapy. In: Program and abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 26-29, 2000; San Francisco. Abstract 588.

[36] Eckman TA, Liberman RP, Phipps C, et al. Teaching medication management skills to schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol.* 1990;10:33-38.

[37] Tuldra A, Fumaz CR, Ferrer MJ, et al. A specific intervention improves long-term adherence to HAART and ensuing virological outcome. In: Program and abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 26-29, 2000; San Francisco. Abstract 595.

[38] Stricker JD, Oieribone D, Scheuer J. Providing HIV/AIDS treatment education to an ethnically diverse population in a large urban setting. In: Program and abstracts of the 12th World AIDS Conference; June 28-July 3, 1998; Geneva. Abstract 42229.

[39] Mannheimer S, Hirsh Y, El-Sadr W. The impact of the ALR alarm device on antiretroviral adherence among HIV-infected outpatients in Harlem. In: Program and abstracts of the 12th World AIDS Conference; June 28-July 3, 1998; Geneva. Abstract 32325.

[40] Igboko E, Hardy WD, Rice MML, et al. THE (Tools for Health and Empowerment) course: a unique disease management program. In: Program and abstracts of the 12th World AIDS Conference; June 28-July 3, 1998; Geneva. Abstract 34236.

[41] Koziol J. In an era of constant change, the use of technology: an innovative way to reach the largest possible audience for the presentation of the 'guideline for the use of antiretroviral agents in HIV infected adults and adolescents.' In: Program and abstracts of the 12th World AIDS Conference; June 28-July 3, 1998; Geneva. Abstract 60922.

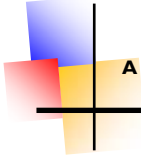
[42] Draper LA, Marks EB. Reducing barriers to accessing HIV/AIDS information for urban communities through collaboration. In: Program and abstracts of the 12th World AIDS Conference; June 28-July 3, 1998; Geneva. Abstract 34111.

[43] Copron M, Jacobs J. The role of nursing in providing patient education materials to promote medication compliance. In: Program and abstracts of the 12th World AIDS Conference; June 28-July 3, 1998; Geneva. Abstract 22472.

[44] Maskovsky J, Shull J, Davids J. Integration of peer education into HIV care in a clinic setting. In: Program and abstracts of the 12th World AIDS Conference; June 28-July 3 1998; Geneva. Abstract 42408.

[45] Schilder AJ, Braitstien P, Hogg RS, et al. Treatment information dissemination and decision-making among HIV-positive persons is a regional and local phenomenon. In: Program and abstracts of the 12th World AIDS Conference; June 28-July 3, 1998; Geneva. Abstract 42237.

[46] Heath K and others. Intentional Nonadherence Due to Adverse Symptoms Associated With Antiretroviral Therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 2002;31:211-217.



- [47]** Stenzel M, McKenzie M, Flanigan T, Adelson MJ. A pilot program of modified directly observed therapy (DOT) to enhance adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): 6-month follow-up. In: Program and abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 26-29, 2000; San Francisco. Abstract 589.
- [48]** Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296-1310.
- [49]** Brun J. Patient compliance with once-daily and twice-daily oral formulations of 5-isosorbide mononitrate: a comparative study. *J Int Med Res* 1994;22:266-72.
- [50]** Fujii J and Seki A. Compliance and Compliance-improving Strategies in Hypertension: The Japanese Experience. *Jour Hypertension*. 1985;3:19-22.
- [51]** Boyle BA, Unpublished data.
- [52]** POZ Magazine Poll, December, 2001.

NADIR ONLUS HIV TREATMENT GROUP

Via Panama 88
00198 Roma

Telefono: +39-06-8419591

Fax: +39-02-700401187

Email: nadironlus@libero.it



Redazione: Mauro Guarinieri, Simone Marcotullio, Filippo Schloesser

QUANDO I NODI VENGONO AL PETTINE

Gli uffici della Commissione Unica del Farmaco (Cuf) occupano il terzo piano di un palazzo ministeriale in Via della Civiltà Romana. La strada che ha ci portati all'incontro con il dott. Martini, che dirige ormai da anni la Cuf, è iniziata quasi un anno fa, quando l'Italian Community Advisory Board (I.Cab) si fece promotore di una campagna internazionale per la riduzione del prezzo di Fuzeon™. Il 4 aprile 2003 Italian Community Advisory Board inviò una lettera sottoscritta da 35 organizzazioni (1), e da decine di singoli individui, chiedendo la riduzione del prezzo di 52 € giorno/paziente proposto da Roche International. Per la prima volta in Italia un gruppo di attivisti decideva di intervenire direttamente nel processo di approvazione al commercio di un farmaco, reclamando un ruolo attivo dei pazienti nel processo negoziale. Le ragioni della richiesta si basavano su una semplice considerazione, che il problema del costo dei medicinali, drammaticamente urgente per i paesi in via di sviluppo, potrebbe rapidamente estendersi all'intero pianeta nei prossimi dieci o venti anni. A quel punto anche i paesi industrializzati, le cui popolazioni godono da quasi cinquant'anni dell'accesso sistematico e gratuito ai farmaci necessari, potrebbero vedere tale diritto ridursi progressivamente. Fino a che punto, infatti, i sistemi sanitari dei paesi industrializzati potranno continuare a sostenere

l'aumento dei costi di fronte alla necessità di rimborsare i nuovi farmaci innovativi, e come si può pensare che il costo dei medicinali possa mantenere nel tempo una crescita esponenziale che eccede ampiamente quella del resto dell'economia? Già oggi in molti paesi europei la percentuale di spesa sanitaria stanziata per i medicinali è vicina al limite di guardia: 17% in Francia, 16,3% in Belgio, 17,1 in Grecia e 12,8% in Germania. La tendenza è la stessa in tutti i paesi ricchi: in Canada, per esempio, nel 2000 i medicinali costituivano il 15,2% del bilancio della sanità, contro l'11,4% di dieci anni prima. Non era difficile immaginare che le multinazionali farmaceutiche non avrebbero gradito interferenze nei meccanismi regolatori che hanno trasformato il mercato farmaceutico in un eldorado economico e finanziario. E così è stato. Nel mese di aprile David Reddy, Franchise Leader, F.Hoffman La Roche, la multinazionale svizzera che produce Fuzeon™, ha risposto (2) alla lettera inviata da Italian Community Advisory Board, senza tuttavia fornire risposte soddisfacenti alle richieste dei pazienti. Neppure l'incontro fissato con Roche Italia il 21 Maggio 2003 (3) ha dato risultati degni di nota. E così, il 30 giugno 2003, Italian Community Advisory Board ha deciso di rivolgersi direttamente alla Cuf, chiedendo un incontro con il direttore dell'Agenzia Unica del Farmaco. Sulla base di un

analisi della situazione che ci ha trovato immediatamente d'accordo, il dott. Martini si è dichiarato favorevole a dare un segnale politico forte, tentando di dare un freno all'aumento incontrollato dei prezzi dei prodotti farmaceutici, senza tuttavia compromettere l'accesso al farmaco da parte delle persone sieropositive in fallimento avanzato. Martini si è dichiarato d'accordo sulla necessità di ridurre il prezzo di Fuzeon™, tenendo tuttavia aperta una seconda possibilità: qualora Roche Italia non si dichiarasse disponibile ad una significativa riduzione del prezzo di vendita, la Commissione Unica del Farmaco proporrà l'inserimento di Fuzeon™ in classe C, fissando un tetto massimo di spesa che non potrà essere superiore al prezzo fissato negli altri paesi europei, ed assicurandosi che siano i centri clinici, e non il cittadino, a sostenere le spese relative all'acquisto del farmaco. A quel punto Roche sarebbe costretta ad aprire una trattativa sul prezzo del nuovo inibitore della fusione con ognuno dei centri clinici Italiani. Politicamente, tale soluzione permetterebbe alla Cuf di mantenere intatto il dissenso sul prezzo del farmaco, senza limitare in alcun modo l'accesso a Fuzeon™. Tale soluzione consentirebbe inoltre di riaprire in qualsiasi momento la trattativa per l'inserimento di Fuzeon™ in classe H sulla base di una posizione negoziale più vantaggiosa per la Cuf. E' chiaro che la soluzione migliore sarebbe inserire Fuzeon™ in classe H, ad un prezzo sensibilmente inferiore a quello proposto da Roche. Nel caso in cui

NadirPoint rientra tra le attività istituzionali dell'associazione NADIR ONLUS, attività di utilità sociale non a fini di lucro. Tutte le fotografie presenti su questo numero, salvo diversa indicazione, provengono da vari siti WEB non a pagamento o, comunque, da fonti gratuite. Le opinioni espresse all'interno della presente pubblicazione sono di esclusiva responsabilità degli autori dei relativi articoli, se indicati, e sono comunque soggette all'approvazione del comitato redazionale della rivista. NadirPoint, come tutte le attività informative dell'associazione Nadir ONLUS, può essere utilizzato liberamente da chiunque ritenga di farlo. Invitiamo i fruitori dei servizi di Nadir ONLUS a citare la fonte di origine.

il farmaco venisse invece inserito in classe C, e qualora fosse il cittadino a pagarne le spese, l'unica responsabile sarebbe Roche, che ha sistematicamente ignorato le richieste dei pazienti e della società civile decidendo di andare allo scontro su quello che molte agenzie regolatorie considerano un prezzo di rapina. L'Italia non è il solo paese a mettere in dubbio la possibilità di rimborsare Fuzeon™. In Canada, dove il farmaco è stato recentemente approvato, solo lo stato del British Columbia ha inserito Fuzeon™ nella lista dei farmaci rimborsabili, e solo per un numero limitato di pazienti in fase avanzata, e resistenti a tutti gli altri farmaci disponibili. Le associazioni dei pazienti continueranno a battersi per la rimborsabilità integrale dei farmaci salvavita. Allo stesso tempo non possiamo permettere che le multinazionali farmaceutiche ci tengano in ostaggio allo scopo di imporre prezzi che riteniamo del tutto ingiustificati. Avere aperto un canale di comunicazione con l'Agenzia Unica del Farmaco rappresenta probabilmente il dato di maggiore importanza per il futuro. Speriamo sinceramente che ciò possa aprire la strada ad un maggiore coinvolgimento della società civile sulla questione relativa ai prezzi dei prodotti farmaceutici.

Per maggiori informazioni
<http://icab.bravepages.com>