

1981-2021: 40 anni di HIV/AIDS.

Liberi di, liberi da



ASL
CITTÀ DI TORINO



Gli effetti collaterali della TARV e farmacovigilanza



Dr.ssa Daniela Piccioni
SSD Farmacia: Mal Inf HCV
ASL Città di Torino

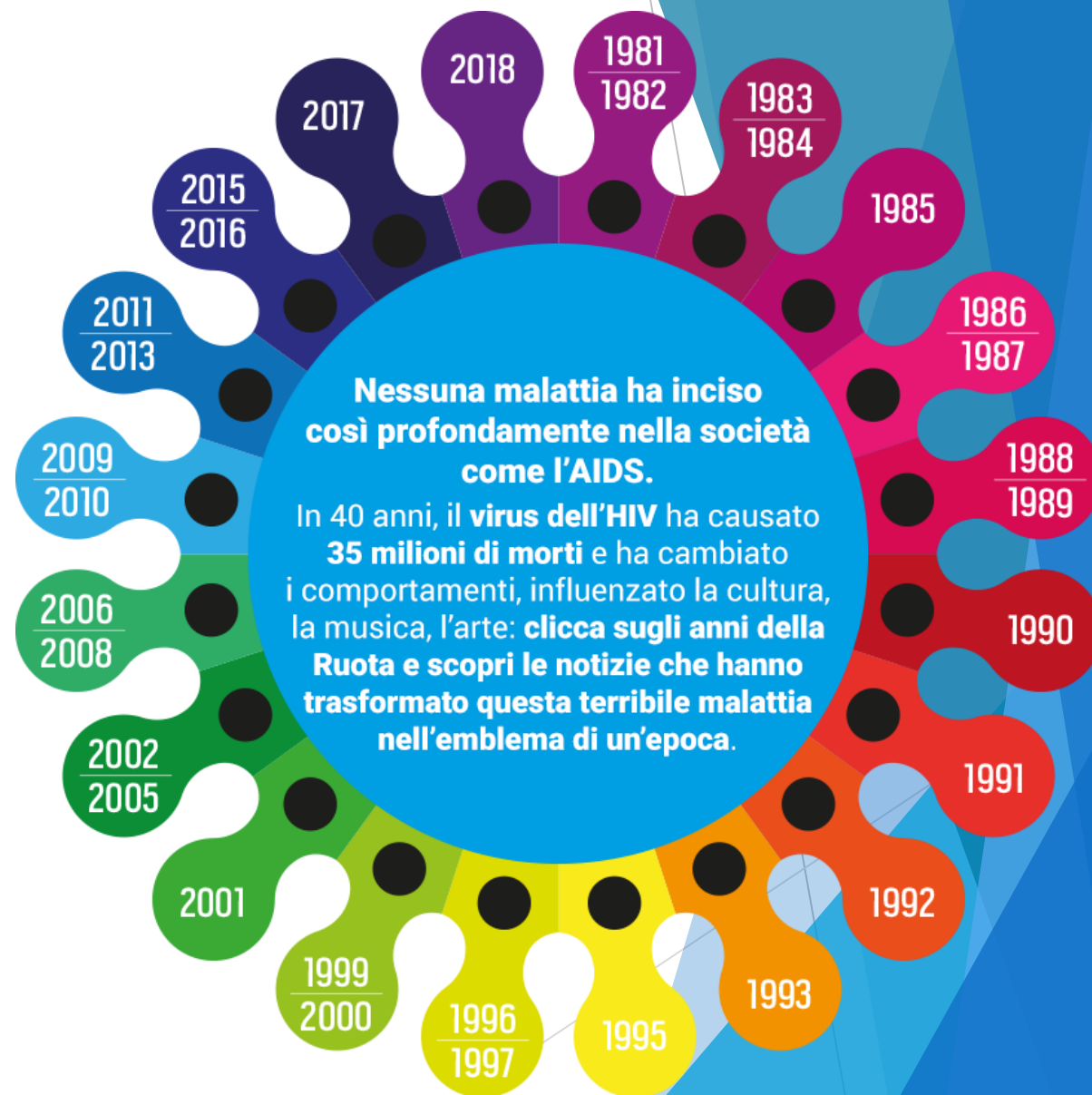
**Dichiaro l'assenza di potenziali conflitti di
interessi**

1981-2021: 40 anni di HIV/AIDS.

Liberi di, liberi da

Dobbiamo ricordarci da dove si è partiti per apprezzare i risultati ottenuti grazie ai farmaci.

La percentuale di successo delle terapie ha ormai superato il 90%, con strategie che inizialmente erano basate molto sulla barriera genetica, sulla potenza e la tossicità dei farmaci ma che oggi, si basano su potenza, aderenza e qualità della vita.



Terapia anti-HIV

Da dove siamo partiti

1981: Segnalazione di Polmoniti da P. Carini e Sarcoma di Kaposi.
Nuova malattia: AIDS

1983: Isolamento del virus HIV

1987: Primo farmaco per il trattamento dell'HIV, inibitore della trascrittasi inversa: AZIDOTIMIDINA (AZT)

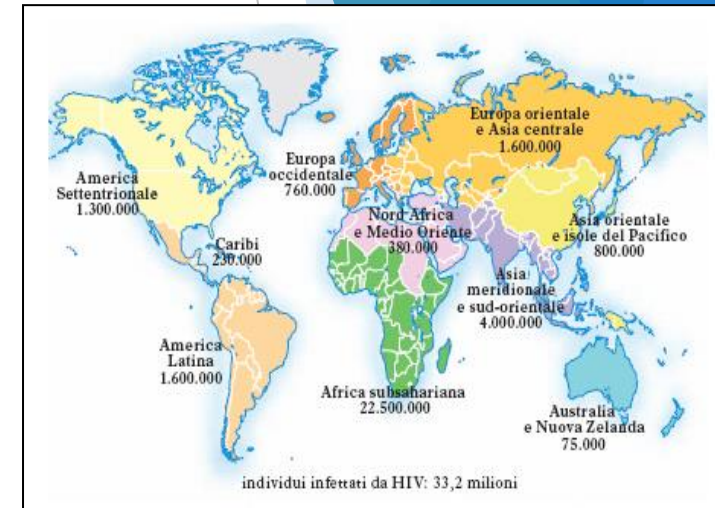
1991: Didanosina e Zalcitabina

1992: Inizia la terapia di associazione nucleosidica

1995-1996: Introduzione di Inibitori della Proteasi HHRT (Highly Active Antiretroviral Therapy), SAQUINAVIR (Triplice associazione)

1996: Introduzione di Inibitori Non Nucleosidici della Trascrittasi (NEVIRAPINA)

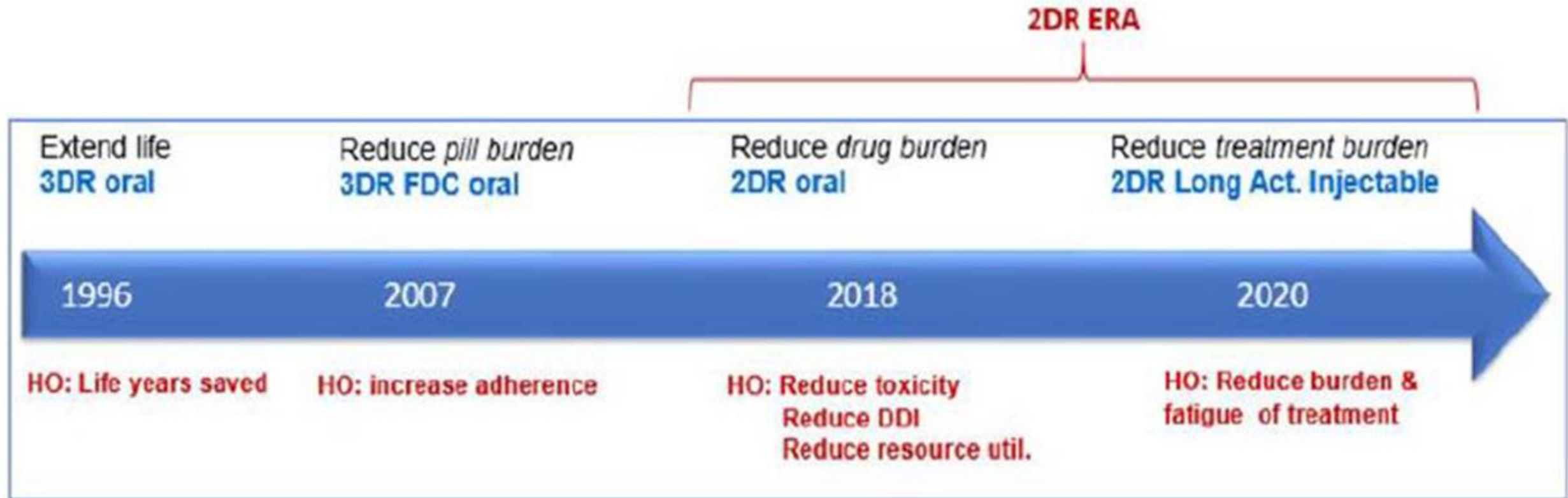
2003: Introduzione degli Inibitori della fusione: Enfuvirtide



Terapia anti-HIV

Dove siamo arrivati

Timeline



Terapia anti-HIV

Dove siamo arrivati



Terapia cronica



Aderenza ??

TERAPIE COMPLETE	
DA ASSUMERE TUTTI I GIORNI ¹	CON 3 O PIÙ FARMACI Biktarvy® (TAF + FTC + BIC) Delstrigo® (TDF + 3TC + DOR) Eviplera® (TDF + FTC + RPV) ² Genvoya® (TAF + FTC + EVG + COBI) ² Odefsey® (TAF + FTC + RPV) ² Stribild® (TDF + FTC + EVG + COBI) ² Symtuza® (TAF + FTC + DRV + COBI) Triumeq® (ABC + 3TC + DTG)
	CON 2 FARMACI Juluca® (DTG + RPV) ² Dovato® (DTG + 3TC)
A LUNGA DURATA DI AZIONE (LA)	Vocabria® + Rekambys® cabotegravir iniettabile + rilpivirina iniettabile (CAB LA + RPV LA) ⁴
FARMACI DA ASSOCIARE	
NUCLEOSI(TI)DICI	SINGOLI Emtriva® , emtricitabina (FTC) ⁵ Epivir® , lamivudina (3TC) ⁵ Viread® , tenofovir disoproxil fumarato (TDF) ⁵ Ziagen® , abacavir (ABC) ⁵
	COMBINATI Descovy® , tenofovir alafenamide + emtricitabina (TAF+FTC) Kivexa® , abacavir + lamivudina (ABC+3TC) ⁵ Truvada® , tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina (TDF+FTC) ⁵
NON NUCLEOSIDICI	Edurant® , rilpivirina (RPV) ² Pifeltro® , doravirina (DOR) Rekambys® , rilpivirina iniettabile (RPV LA)
INIBITORI DELLA PROTEASI	CON POTENZIATORE Prezista® , darunavir (DRV) Rezolsta® , darunavir + cobicistat (DRV + COBI) ² Evotaz® , atazanavir + cobicistat (ATV + COBI) ²
INIBITORI DELL'INTEGRASI	Isentress® , raltegravir (RAL) ⁶ Tivicay® , dolutegravir (DTG) Vocabria® , cabotegravir orale (CAB) ⁴ , cabotegravir iniettabile (CAB LA) ^{3,4}
ATTACHMENT INHIBITOR	Rukobia® , fostemsavir (FTR) ^{4,7}
ANTICORPI MONOCLONALI	Trogarzo® , ibalizumab (IBA) ^{4,7,8}
FARMACI PER CASI PARTICOLARI O NON PIÙ IN USO	tipranavir (TPV), maraviroc (MVC), indinavir (IDV), enfuvirtide (ENF), etravirina (ETR), saquinavir (SQV), ritonavir, zidovudina (AZT), efavirenz (EFV), fosamprenavir (FPV), nelfinavir (NFV), didanosina (DDI), nevirapina (NVP), stavudina (d4t), Combivir® (AZT + 3TC), lopinavir/r (LPV/r)
TERAPIE COMPLETE USATE IN CASI PARTICOLARI	Atripla® (TDF+FTC+EFV), Trizivir® (AZT+3TC+ABC)

Definizione di aderenza - OMS

“Grado di effettiva coincidenza tra il comportamento individuale del paziente e le prescrizioni terapeutiche ricevute dal personale sanitario curante”.

L'aderenza alle prescrizioni farmacologiche rappresenta un comportamento individuale che comprende:

- **Assunzione dei farmaci nelle dosi e nei tempi indicati dal medico (posologia corretta).**
- **Persistenza terapeutica, ossia prosecuzione della cura per il periodo di tempo consigliato dal medico.**



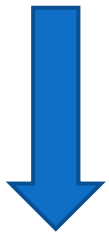
La scarsa aderenza alle terapie croniche compromette gravemente l'efficacia del trattamento, portando a un peggioramento dei sintomi con possibili riospedalizzazioni.

L'aderenza è un importante modificatore dell'efficacia dei sistemi sanitari.

Secondo una relazione del World Health Organisation nelle patologie croniche la % di aderenza è di circa il 50%.

Linee guida italiane HIV 2017

- Aderenza è la capacità del paziente di **seguire tutte le raccomandazioni del medico a riguardo della terapia prescritta (orario, dose e frequenza)**;
- Aderenza determina **successo virologico, immunologico e clinico**
- Corretta aderenza attraverso il mantenimento della soppressione **virologica riduce la capacità di trasmettere il virus ad altri.**
- Verifica dell'aderenza alla ART e **l'analisi delle motivazioni di una eventuale assunzione sub-ottimale**, nonché azioni mirate al suo ripristino o mantenimento sono elementi imprescindibili della visita clinica
- Valutazione dell'aderenza alla terapia complessiva del paziente, comprendente diversi farmaci per il trattamento delle comorbidità, può essere fondamentale per garantire il **benessere del paziente.**



Il **riscontro di un'aderenza sub-ottimale richiede necessariamente un'azione d'intervento** per rimuovere gli ostacoli e promuovere il successo terapeutico.

Fattori associati alla non-aderenza

FATTORE/SITUAZIONE	AZIONE D'INTERVENTO
La presenza di barriere per una corretta assunzione della cART riguardanti il regime terapeutico, le caratteristiche del paziente e le variabili legate all'ambiente di cura.	Indagare: complessità del regime, presenza di sintomi o effetti collaterali, attrito tra schema posologico e stile di vita, presenza di psicopatologia (depressione, ansia o rabbia), abuso di alcol/sostanze stupefacenti, utilizzo di farmaci concomitanti, priorità competitive (incertezza alimentare), difficoltà nell'accesso alla struttura di cura, stigma, timore di perdere la privacy.
Una maggiore complessità posologica del regime antiretrovirale.	Prediligere l'uso di: • Single Tablet Regimen (STR) • Regimi QD; • Minor numero di pillole.

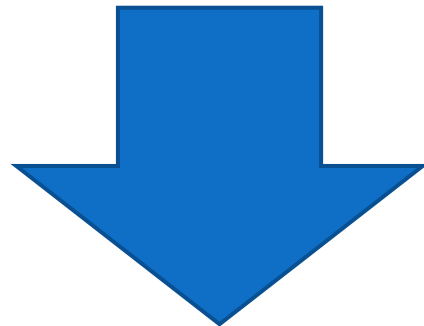
Terapia anti-HIV

Dove siamo arrivati

Terapia patient friendly per favorire l'aderenza

Riduzione al minimo le interazioni (frequenza di altre patologie concomitanti)

Mantenere un profilo di tollerabilità valutando la tossicità a lungo termine



Trattamento

Malattia

Organizzazione
del servizio di
cura

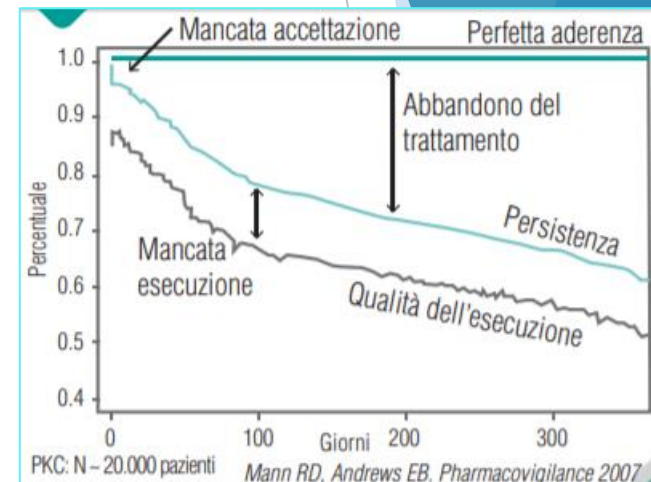
PAZIENTE

Aderenza e persistenza alla terapia

Gli effetti collaterali legati ai farmaci ARV erano tra i principali motivi di non aderenza e non persistenza alla terapia.

Questo era vero agli inizi della terapia ARV, quando i farmaci erano gravati da pesanti eventi avversi, quali diarrea, anemia, lipodistrofia, nausea, neuropatia.

Continua ad essere vero anche oggi e sono tra le cause di interruzione della terapia, nonostante siano stati compiuti notevoli passi in avanti in termini di tollerabilità, soprattutto con i farmaci recentemente approvati e commercializzati.



Aderenza e persistenza alla terapia

Quali strategie?

Personalizzazione della terapia (semplificazione, de-intensificazione, ottimizzazione)

Educazione dei pazienti a partecipare maggiormente alle scelte che riguardano la propria salute

Gestione degli eventuali eventi avversi con particolare attenzione alle condizioni di fragilità



Il coinvolgimento del paziente nella scelta del regime ARV è fondamentale per il successo terapeutico

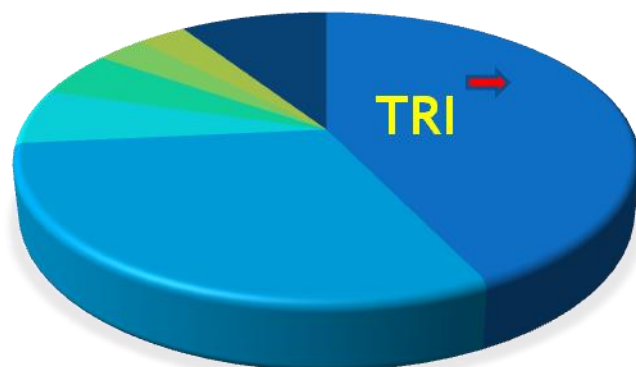
Qualche dato nella nostra realtà

921 switch di 764 pazienti...

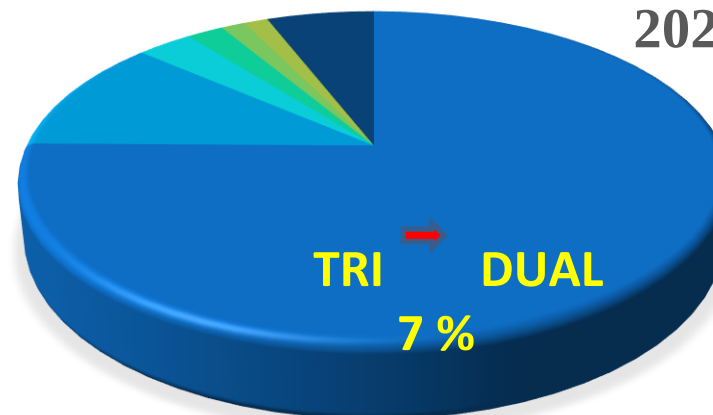
anno	2019		2020		2021	
tot	310		451		160	
	n	%	n	%	n	%
Sempl.	131	42	336	74	93	58
Ott.	95	30	49	11	12	7,5
Tox.	19	6	14	3	11	7
DDI	16	5	8	2	7	4
Proattivo	10	3	6	1,3	11	7
Fall.	9	3	6	1,3	7	4,3
Altro	30	9	32	5,8	19	12

Qualche dato nella nostra realtà

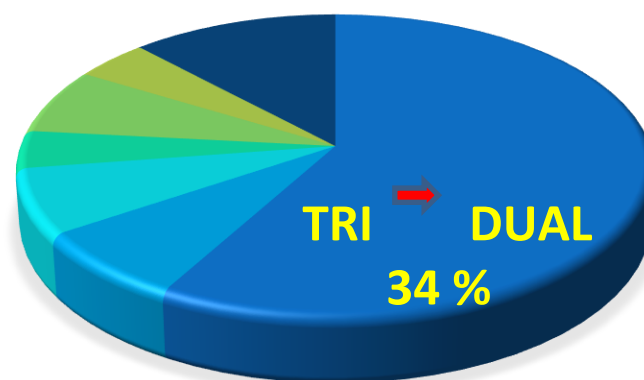
2019



2020



2021



- Sempl
- Ott
- Tox
- DDI
- Proattivo
- Fall.
- altro

FARMACOVIGILANZA



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Complesso di attività finalizzate a valutare in maniera continuativa tutte le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci e ad assicurare, per tutti i medicinali in commercio, un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione.



- ✓ **Identificare tempestivamente** delle nuove reazioni avverse ai farmaci (ADR);
- ✓ **migliorare e allargare** le informazioni su ADR già note;
- ✓ **identificare i fattori di rischio** predisponenti la comparsa di ADR
- ✓ **stimare l'incidenza** delle ADR;
- ✓ **confrontare i profili di sicurezza** di farmaci appartenenti alla stessa categoria terapeutica;
- ✓ **comunicare l'informazione** a tutti gli operatori sanitari in modo da migliorare la pratica terapeutica

VIGIBASE

Tutti i dati provengono da VigiBase®, il database globale dell'Organizzazione mondiale della sanità ("OMS") per le ADR

I dati contengono segnalazioni di sospette ADR, i rapporti sulla sicurezza dei casi individuali (ICSR), raccolti dalle autorità nazionali per i farmaci in oltre 110 paesi e coprono più di 100.000 diversi medicinali.

Un algoritmo, VigiMatch, rimuove automaticamente i duplicati



EUDRAVIGILANCE

NETWORK internazionale istituito dall'EMA nel dicembre 2001 e contiene i reports delle reazioni avverse ai farmaci autorizzati in tutta l'Unione Europea, inoltrati da parte delle agenzie regolatorie e delle aziende farmaceutiche dell'UE.

Obiettivo di Eudravigilance è sostenere la salute pubblica dei cittadini attraverso la raccolta di informazioni in materia di sicurezza sui farmaci, da rendere disponibili per la valutazione scientifica.

Tale valutazione è effettuata dalle autorità regolatorie europee che sorvegliano e controllano il corretto uso dei farmaci in tutti i paesi UE su base continuativa. Possono avere accesso alle informazioni relative ai propri medicinali anche le stesse aziende farmaceutiche. In tal modo esse possono avere un quadro completo e attuale su ciò che viene effettivamente riportato in termini di sicurezza e fornire ai medici prescrittori e ai pazienti informazioni aggiornate.

VIGIFARMACO

VigiFarmaco (www.vigifarmaco.it/) è un'applicazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco per l'invio online di segnalazioni di reazione avversa a farmaci e vaccini sviluppata dal Centro regionale di farmacovigilanza (CRFV) del Veneto ed estesa a livello nazionale da febbraio 2017

**Aiutaci a rendere
i farmaci più sicuri.**

Invia una segnalazione di reazione avversa

(che hai sperimentato in prima persona o di cui sei a conoscenza)



Sono un operatore sanitario

Sono un operatore sanitario (medico ospedaliero, medico specialista, medico di medicina generale, farmacista, infermiere, etc.) e voglio segnalare i disturbi che io o i miei pazienti abbiamo avuto in seguito all'assunzione di medicinali.

Prosegui



Sono un cittadino

Sono un cittadino e voglio segnalare i disturbi che io, i miei familiari o i miei conoscenti abbiamo avuto in seguito all'assunzione di medicinali.

Prosegui

Segnalazione di reazione avversa a farmaco

Paziente

Iniziali

Le iniziali vanno indicate nell'ordine "nome e cognome" (2 lettere).

Data di nascita / /

Età

Sesso ☐  Maschio ☐  Femmina

Altezza e peso

Origine etnica

Condizioni predisponenti e/o concomitanti alla reazione avversa

Reazione avversa

Data di insorgenza / /

Descrizione *

La descrizione può contenere fino a 255 caratteri

Gravità * ☐ Grave ☐ Non grave

Criterio di gravità

Esito

Data esito / /

Causa del decesso

Azioni intraprese

Esami di laboratorio e/o strumentali rilevanti per la reazione avversa

Segnalazione di reazione avversa a farmaco

Farmaco sospetto

Farmaco n° 1

Ruolo * ☐ Sospetto ☐ Concomitante

Nome *

Per affinare la ricerca del farmaco desiderato scrivi più lettere possibili. Non trovi il nome giusto? Usa il pulsante a fianco per inserire il termine che hai in mente senza essere vincolato a sceglierlo da un elenco predefinito.

Codice lotto

Il codice lotto va indicato solo per i vaccini e i farmaci biologici

Scadenza lotto / /

La scadenza del lotto va indicata solo per i vaccini e i farmaci biologici

Dose

Le cifre decimali vanno separate da un punto

Frequenza

Zona somministrazione

La zona somministrazione va indicata solo per i vaccini

Occorrenza del ciclo di vaccinazione

L'occorrenza nel ciclo di vaccinazione (prima dose, seconda dose, etc) va indicata solo per i vaccini (al posto della frequenza)

Indicazione terapeutica

Non trovi il nome giusto? Usa il pulsante a fianco per inserire il termine che hai in mente senza essere vincolato a sceglierlo da un elenco predefinito.

Forma farmaceutica

Via di somministrazione

Data inizio / /

Data fine / /

Durata d'uso

Ora inizio :

L'ora di inizio va indicata solo per i vaccini

Reazione da

- ☒ nessuna informazione aggiuntiva
- ☐ uso improprio
- ☐ abuso
- ☐ esposizione professionale
- ☐ farmaco sospetto interagente
- ☐ off-label
- ☐ overdose
- ☐ errore terapeutico

Il farmaco è stato utilizzato nell' ambito di ☐ Uso Speciale ☐ Inserito in registro di monitoraggio AIFA

Il farmaco è stato sospeso ? ☐ Sì ☐ No

La reazione è migliorata dopo la sospensione ? ☐ Sì ☐ No

Il farmaco è stato ripreso ? ☐ Sì ☐ No

Le reazioni sono ricomparse ? ☐ Sì ☐ No

VIGIFARMACO → RNF

Il percorso della segnalazione online

Conoscere il percorso che farà la propria segnalazione è utile per comprendere come si è una parte di un sistema e che il contributo di ciascuno è fondamentale per garantire la salute dei cittadini.

Il percorso è riassumibile in otto tappe:

1. il segnalatore si collega alla piattaforma, compila la segnalazione, la invia in formato elettronico e può scaricare il pdf della scheda appena compilata
2. l'applicazione riceve la segnalazione e la registra
3. l'applicazione invia un'email con alcuni dati sulla segnalazione al segnalatore, al relativo Responsabile di farmacovigilanza, al relativo Responsabile del Centro regionale di farmacovigilanza e ai collaboratori abilitati del Centro regionale di farmacovigilanza
4. il Responsabile di farmacovigilanza, ricevuta la notifica, si collega a VigiFarmaco, revisiona la segnalazione e la invia alla Rete nazionale di farmacovigilanza
5. l'applicazione carica in automatico nella Rete nazionale di farmacovigilanza la segnalazione e sempre in automatico riporta in VigiFarmaco il codice RNF attribuito alla segnalazione
6. l'applicazione invia una e-mail al segnalatore e al relativo Responsabile di farmacovigilanza indicando il codice RNF attribuito alla segnalazione effettuata
7. il Centro regionale di farmacovigilanza, all'interno della Rete nazionale di farmacovigilanza, effettua il controllo dei dati e della codifica e assegna alla segnalazione il *causality assessment*, valuta cioè il nesso tra farmaco e reazione avversa
8. secondo una tempistica prestabilita, le segnalazione vengono poi inviate alla banca dati europea Eudragilance e al database dell'OMS.

Cosa riporta la scheda tecnica?

bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide

Frequenza	Reazione avversa
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
Non comune:	anemia ²
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Comune:	depressione, sogni anormali
Non comune:	idea suicida, tentato suicidio (specialmente in pazienti con una storia preesistente di depressione o malattia psichiatrica), ansia, disturbi del sonno
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Comune:	cefalea, capogiro
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Comune:	diarrea, nausea
Non comune:	vomito, dolore addominale, dispepsia, flatulenza
<i>Patologie epatobiliari</i>	
Non comune:	iperbilirubinemia
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Non comune:	angioedema ^{3,4} , eruzione cutanea, prurito, orticaria ⁴
Rara:	sindrome di Stevens-Johnson ⁵
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Non comune:	artralgia
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Comune:	stanchezza

comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) e rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

VigiAccess: dati bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide

3965 segnalazioni

- ▶ Blood and lymphatic system disorders (45)
- ▶ Cardiac disorders (94)
- ▶ Congenital, familial and genetic disorders (19)
- ▶ Ear and labyrinth disorders (66)
- ▶ Endocrine disorders (9)
- ▶ Eye disorders (46)
- ▶ Gastrointestinal disorders (603)
- ▶ General disorders and administration site conditions (815)
- ▶ Hepatobiliary disorders (62)
- ▶ Immune system disorders (75)
- ▶ Infections and infestations (268)
- ▶ Injury, poisoning and procedural complications (642)
- ▶ Investigations (912)
- ▶ Metabolism and nutrition disorders (156)
- ▶ Musculoskeletal and connective tissue disorders (314)
- ▶ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (85)
- ▶ Nervous system disorders (529)
- ▶ Pregnancy, puerperium and perinatal conditions (36)
- ▶ Product issues (54)
- ▶ Psychiatric disorders (604)
- ▶ Renal and urinary disorders (144)
- ▶ Reproductive system and breast disorders (45)
- ▶ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (132)
- ▶ Skin and subcutaneous tissue disorders (414)
- ▶ Social circumstances (36)
- ▶ Surgical and medical procedures (138)
- ▶ Vascular disorders (75)

Numeri di casi segnalati nel mondo per tipologia di reazione.

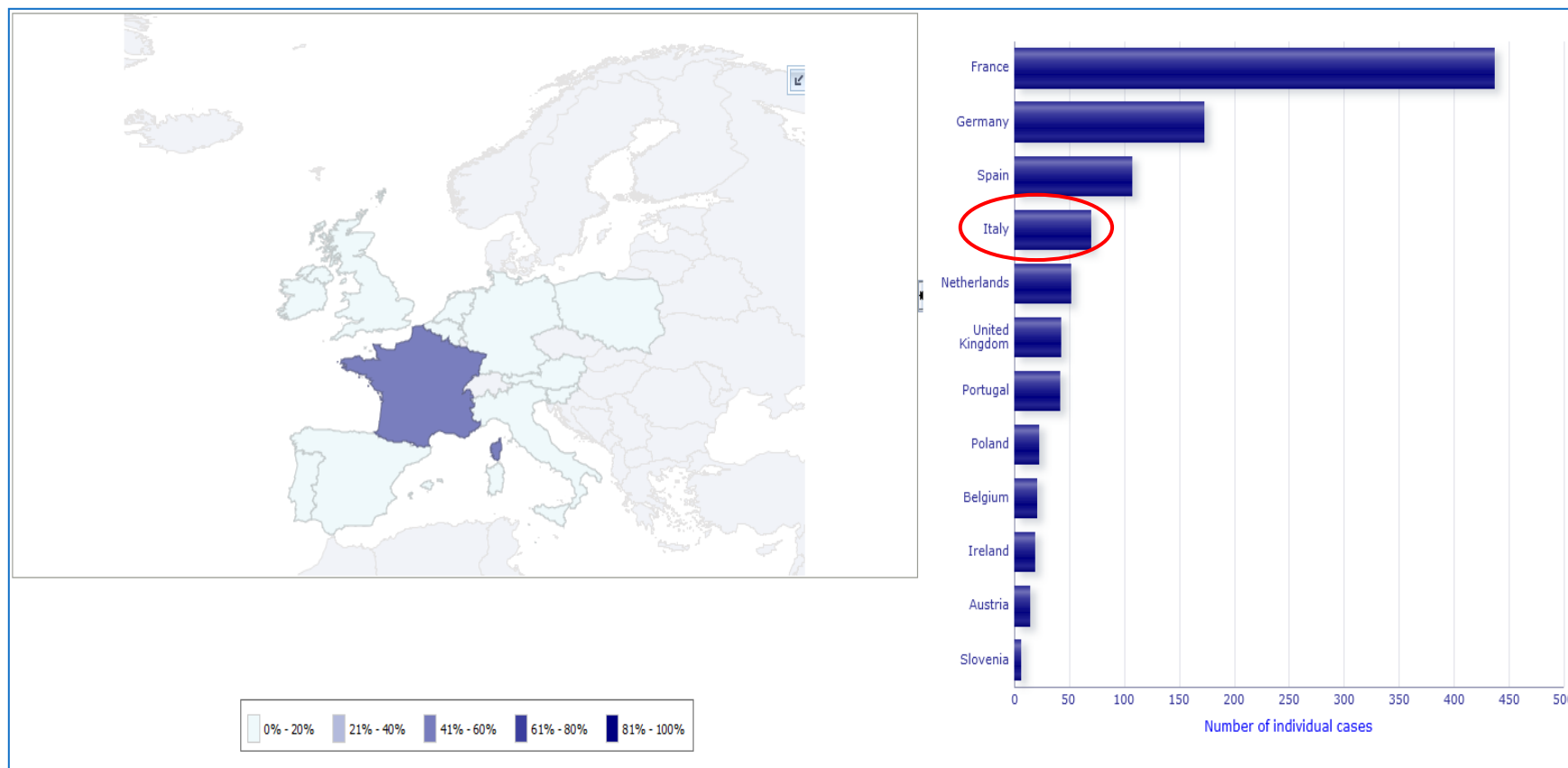
Continent	Count	Percentage
Americas	2172	55
Asia	90	2
Europe	1597	40
Oceania	106	3

Year	Count	Percentage
2021	1121	28
2020	1274	32
2019	1467	37
2018	101	3
2017	2	0

Numeri di casi segnalati nel mondo per continente e per anno.

Eudravigilance: dati bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide

1726 segnalazioni



Numeri di casi segnalati in Europa suddivisi per Paese.

Eudravigilance: dati bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide



Numeri di casi segnalati in Europa per tipologia di reazione.

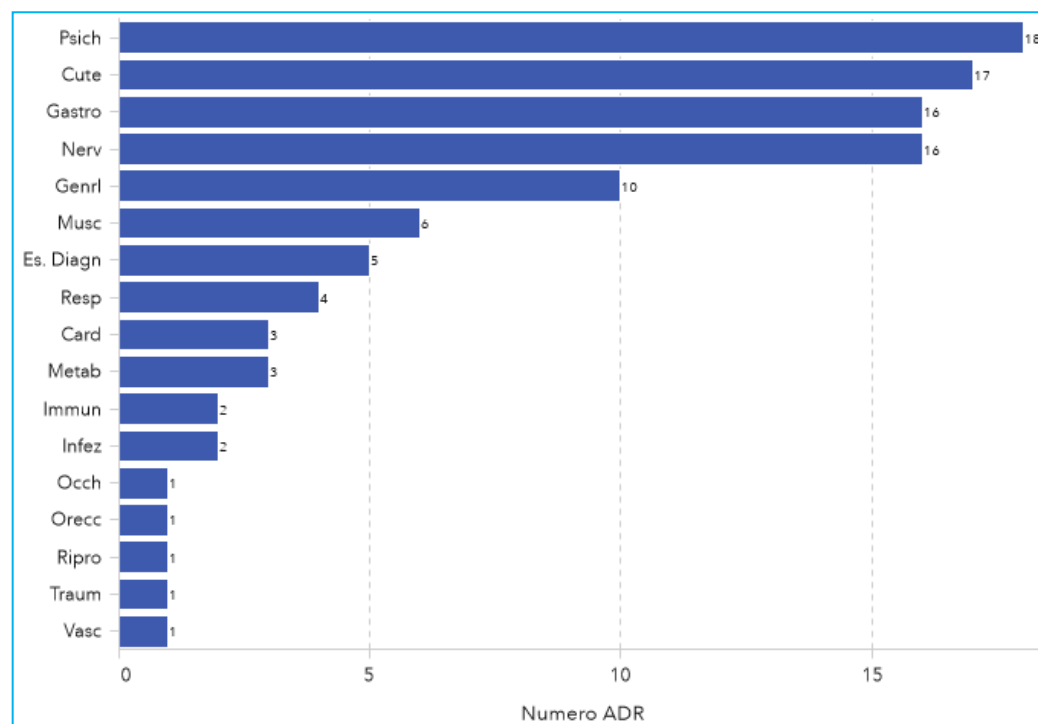
RNF: dati bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide

86 segnalazioni

Disturbi psichiatrici
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Patologie del sistema nervoso
Patologie gastrointestinali
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Esami diagnostici
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Patologie cardiache
Disturbi del sistema immunitario
Infezioni ed infestazioni
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Patologie dell'occhio
Patologie dell'orecchio e del labirinto
Patologie vascolari
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura

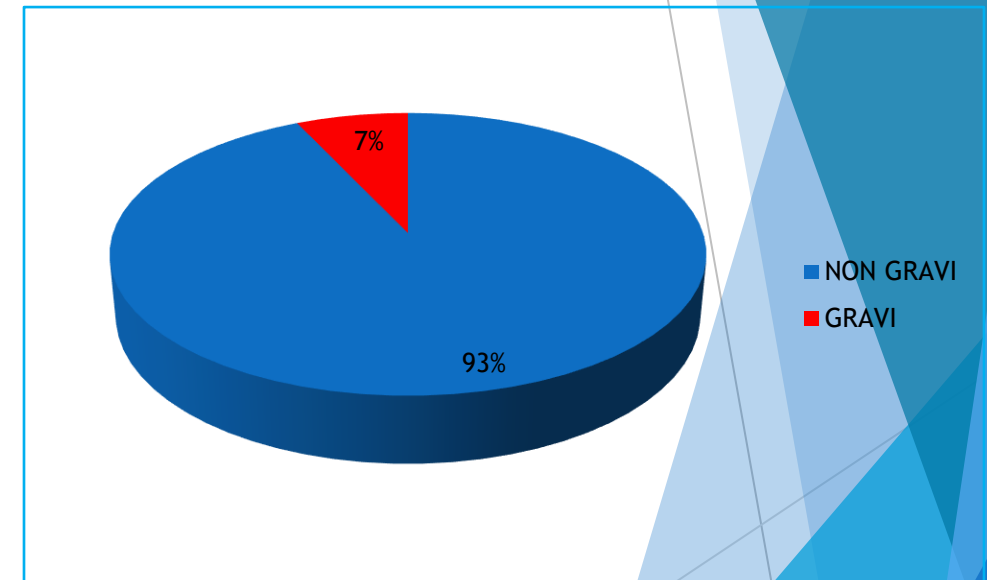
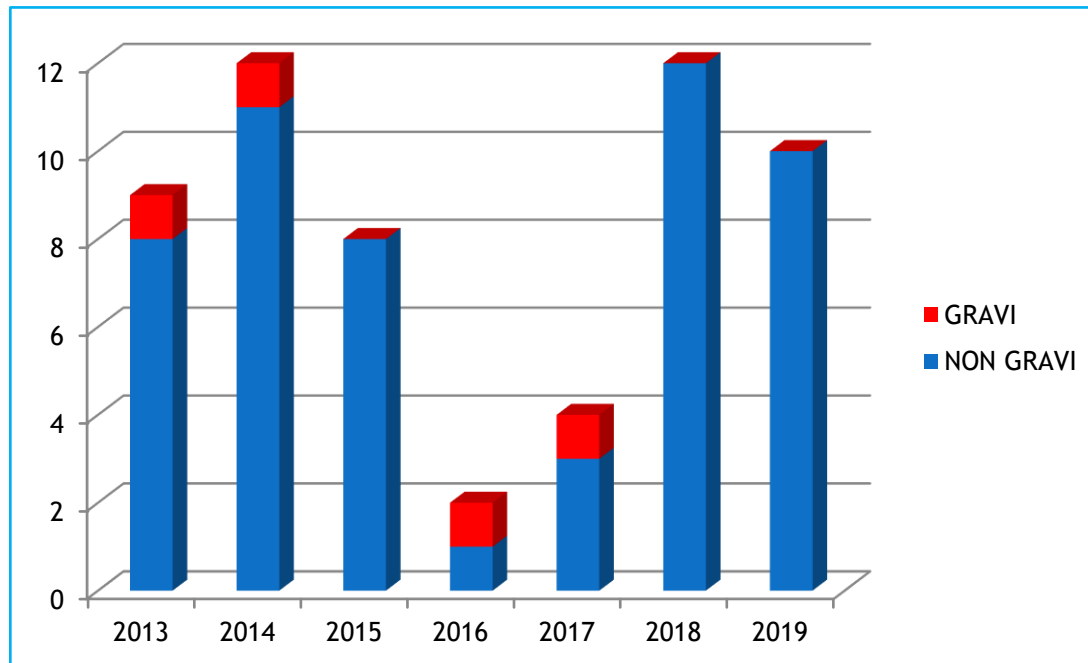
Anno inserimento RNF (ultimo anno potrebbe... ▲	Nr. Segnalazioni
2019	7
2020	48
2021	31
Totale	86

Numeri di casi segnalati in Italia per tipologia di reazione nel 2020.



Qualche dato nella nostra realtà

Numero di sospette ADR per tipologia di gravità anni 2013 -2019



57 segnalazioni


$$U=U$$



Grazie per l'attenzione!