

REGIONE CALABRIA

Percorso Diagnostico Terapeutico

Assistenziale

(PDTA)

regionale del

Paziente affetto da

malattia da

HIV/AIDS



1. PREMESSA E TAVOLO TECNICO REGIONALE

Il presente documento è il risultato del lavoro analitico congiunto fra il Dipartimento 13 Settore LEA dell'Assessorato per la Tutela della Salute e delle Politiche Sanitarie della Regione Calabria ed un gruppo multidisciplinare di esperti di settore, attraverso l'*"Istituzione del Tavolo Tecnico per l'elaborazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale [PDTA] regionale del paziente affetto da HIV/AIDS"* (D.D. N° 7601 29/05/2012) nel rispetto delle Linee Guida Nazionali ed Internazionali.

Il presente PDTA ha carattere di Linea Guida Regionale. Trattasi di un insieme di **indicazioni operative ed organizzative da osservare**, finalizzate a coordinare e razionalizzare gli interventi sanitari specialistici nei confronti dei pazienti HIV positivi; in particolare per quanto concerne l'**utilizzo degli antiretrovirali non in accordo con le indicazioni della scheda tecnica ("off label")**, si **sottolinea che la responsabilità è unicamente del prescrittore secondo quanto previsto dalla normativa vigente** (L. 294/2006 art. 1, L. 296/2006 comma 796 art.1 lett.z e L. 244/2007 art. 2).

Esso è rivolto a Specialisti Infettivologi dei Presidi Ospedalieri, delle UO e dei DH di riferimento delle Malattie Infettive della Regione Calabria, nonché ai Farmacisti interessati alla dispensazione della terapia AntiRetroVirale (ARV).

Il monitoraggio periodico del presente PDTA regionale assume fondamentale importanza per la corretta adozione / applicazione dello stesso e perchè l'outcome applicativo e continuo resti l'ottimizzazione del governo clinico e farmaco-economico della patologia HIV/AIDS.

Per quanto detto e con l'obiettivo di aggiornare il PDTA, la Commissione multidisciplinare del Tavolo Tecnico HIV/AIDS si dovrà riunire con cadenza media trimestrale salvo emergenze. 2.

INTRODUZIONE

I Retrovirus sono causa di condizioni di immunodeficienza acquisita, linfomi e neuropatie.

Alla famiglia dei Retrovirus sono ascritte tre sottofamiglie: una di esse è la famiglia dei Lentivirus, caratterizzati da tropismo cellulare per i linfociti T ed associati alla sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).

La sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) ha la particolarità di produrre manifestazioni cliniche conseguenti a infezioni opportunistiche e da alcune forme di tumori maligni, secondarie ad una grave compromissione della risposta immunitaria cellulo-mediata.

Le principali cellule ospiti del virus HIV sono i linfociti CD4 ed i monociti/macrofagi. Queste cellule, fondamentali per il funzionamento del sistema immunitario, vanno incontro ad una deplezione che causa un'immunodeficienza con conseguenze fatali.

Il meccanismo di ingresso del virus si basa sul legame con recettori specifici, esso è seguito dal processo di fusione e di rilascio dell'RNA virale nel citoplasma, dalla sua retrotrascrizione in DNA ad opera della transcriptasi inversa e dall'integrazione del DNA provirale nel genoma della cellula infettata ad opera dell'integrasi.

La diagnosi di infezione da HIV è effettuata grazie alla ricerca degli anticorpi specifici (test ELISA seguito da test di conferma) che sono rilevabili da una settimana a tre mesi dalla comparsa dei sintomi.

Il primo caso di AIDS venne identificato in Italia nel 1982 e da allora si è assistito ad un crescendo del numero di segnalazioni fino a raggiungere la quota di 62.976 casi al 31/12/2010, corretti per ritardo di notifica (Notiziario ISS-COA, vol. 24 n° 5; Suppl. 1 – 2011).

I dati parziali suggeriscono un'incidenza annua di circa 7-8 casi per 100.000 residenti.

L'età media alla diagnosi mostra un aumento nel tempo, sia tra i maschi che tra le femmine. Infatti, se nel 1986 la mediana era di 29 anni per i maschi e di 26 per le femmine, nel 2006 le mediane sono salite rispettivamente a 43 e 39 anni.

Nell'ultimo decennio la proporzione di pazienti di sesso femminile tra i casi adulti è rimasta sostanzialmente stabile intorno al 23-25%.

I soggetti con infezioni da HIV che afferiscono ora ai Centri Specialistici sono in gran parte di sesso maschile. Per quanto riguarda le modalità di contagio vi è un aumento significativo della via sessuale

che costituisce ora il 70% circa delle modalità di trasmissione dell'infezione. Questo aumento è più marcato nei maschi che nelle femmine anche per un aumento dei casi tra gli eterosessuali.

Le limitazioni insite nella durata d'azione e di tollerabilità delle terapie antiretrovirali ad alta attività (HAART) e la persistenza di casi di malattia da HIV rilevata tardivamente, rendono oltremodo problematica l'effettuazione di stime affidabili del profilo epidemico dell'infezione da HIV a medio-lungo termine anche nei paesi sviluppati, considerando soprattutto che il serbatoio dell'infezione sembra attestarsi in Italia intorno alle 150.000 unità e sia costituito nella stragrande maggioranza dei casi da individui in età riproduttiva.

Su queste basi, si ipotizza che si verifichino ancora 5.000 - 8.000 nuovi casi di infezione per anno.

Allo stesso modo va detto che, grazie alle terapie antiretrovirali la malattia da HIV/AIDS è diventata per l'OMS una malattia cronica. E' evidente, tuttavia, che per ottenere un simile obiettivo è opportuno conoscere lo stato di sieropositività il prima possibile, poichè la strategia (Early Treatment) suggerita per ottenere questi risultati è quella di iniziare il trattamento con CD4 più alti rispetto a quanto era indicato solo fino a qualche anno fa.

Tra i fenomeni di recente rilievo in Italia, anche l'immigrazione di soggetti provenienti da aree geografiche ad elevata endemia, o che assumono comportamenti a rischio per la trasmissione dell'infezione da HIV dopo il loro arrivo in Italia (a seguito della loro precaria situazione socio-economica e sanitaria), costituisce sempre più una nuova importante emergenza sanitaria.

3. PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) IN HIV/AIDS

I percorsi diagnostico-terapeutici sono strumenti di valutazione del grado dell'appropriatezza delle prestazioni ed attività assistenziali che costituiscono l'iter di cura del paziente. Sono il perno sul quale ruotano gli interventi trasversali delle diverse specialità cliniche e professionali, in accordo con quanto stabilito dal DPCM 29/11/2001 sui LEA. Essi si propongono come strumento operativo del governo clinico, nel rispetto della centralità del paziente e della sua malattia.

Il presente PDTA si configura come un insieme di indicazioni operative ed organizzative finalizzate a razionalizzare gli interventi per i pazienti HIV positivi in coordinamento con le Unità Operative e gli Ambulatori Specialistici coinvolti.

La scelta di definire un PDTA regionale del paziente HIV positivo nasce dall'importanza che tale patologia oggi riveste sia in termini epidemiologici, di salute e di qualità della vita dei pazienti trattati, sia per l'impatto economico delle cure per HIV/AIDS.

Il presente PDTA è stato prodotto sulla base delle più recenti linee guida nazionali ed internazionali di diagnosi e terapia della malattia da HIV/AIDS.

Gli **Obiettivi Strategici del PDTA** sono:

1. Individuare i soggetti infetti, per ridurre il rischio di trasmissione dell'infezione e di progressione della malattia.
2. Standardizzare ed ottimizzare la gestione del paziente, per migliorare l'efficacia dei trattamenti attualmente disponibili.
3. Ottimizzare la tempistica di fruizione dell'esito del Test di Resistenza ed integrare il test con NNRTIs di nuova generazione ed INSTI.
4. Validare nella pratica clinica l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti disponibili, sviluppando indicatori di efficacia ed appropriatezza.
5. Ottimizzare e coordinare gli interventi di gestione per ottenere un maggiore controllo sulle cause di generazione dei costi.

Il PDTA deve essere dunque inteso come forte raccomandazione regionale mirata ad indirizzare e monitorare le scelte terapeutiche in base a sinergiche valutazioni di appropriatezza e strategie di gestione ottimale delle risorse economiche, sulla base delle raccomandazioni indicate dalle più recenti Linee Guida Scientifiche nazionali ed internazionali.

4. DATI REGIONE CALABRIA

Dal 1982, data d'inizio dell'epidemia, ad oggi, in Calabria i nuovi casi segnalati di AIDS sono stati 623, dei quali 8 nel 2010. I dati che emergono dagli studi del Centro Operativo AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità sono riportati in Tab. 1:

PROV	Residenti (ISTAT 31/12/2010)	Casi AIDS segnalati 1982-2011
CZ	368.597	186
CS	734.656	137
KR	174.605	116
RC	566.977	141
VV	166.560	43
Totale	2.011.395	623

Tab. 1: Nuovi casi di AIDS in Calabria per Provincia

L'identikit dei pazienti sieropositivi calabresi e' conforme a quello del resto d'Italia: soprattutto eterosessuali, tra i 30 e i 50 anni (sono in aumento quelli da 40 in su). I pazienti scoprono tardi di avere l'AIDS, spesso al momento del primo test: se nel 1990 l'età media era intorno ai 30 anni adesso è di 44 per gli uomini e 40 per le donne.

Un sieropositivo, trattato presto e bene, e' una persona che ha davanti una speranza di vita pressocchè normale.

Si tratta di uno scenario nuovo quello del paziente cronico in quanto, se fino a qualche tempo fa il paziente chiedeva di vivere anni in più, oggi che questi anni li ha conquistati chiede che siano anni di qualità.

In trent'anni di lotta al virus gli infettivologi hanno imparato che un forte investimento di risorse e di energie, insieme ad una proficua collaborazione tra pubblico e privato, portano a grandi risultati. Le terapie devono comunque essere valutate in termini di costo-efficacia.

Nel contesto nazionale, secondo i dati dell'ISS (1-2) relativi ai casi notificati nel 2010, la Regione Calabria si colloca, per tassi di incidenza di AIDS non ai primi posti (0,7 per 100.000 abitanti).

Tuttavia osservati:

- gli incrementi dei flussi d'immigrazione permanente e temporanea registrati negli ultimi anni,
 - il rientro dei Pazienti Calabresi HIV+ da altre sedi extraregionali,
 - l'attuale sistema di sorveglianza che individua tutta la popolazione bersaglio,
 - l'assenza di una campagna "Test and Treat" per l'intercettazione precoce dei casi sieropositivi,
- la problematica non deve essere sottovalutata (Tab. 2).

Regione	TI
Lazio	2,8
Lombardia	2,8
Emilia Romagna	2,6
Liguria	2,2
Marche	2,0
Toscana	2,0
Campania	1,9
Valle d'Aosta	1,6
Sardegna	1,6
Sicilia	1,2
Abruzzo	1,0
Puglia	0,9
Friuli VG	0,9
Trentino AA	0,8
Calabria	0,7
Basilicata	0,7
Piemonte	0,6
Umbria	0,4
Molise	0,3

Tab. 2: Tasso di incidenza (TI) di AIDS per Regione di residenza (per 100.000 abitanti) per i casi notificati nel 2010

I casi di AIDS prevalenti sono quindi in costante aumento nell'ultimo decennio e questo comporta inevitabilmente un impatto sul budget del Sistema Sanitario Regionale.

Escludendo tutti i costi correlati alla presa in carico dei pazienti con malattia da HIV/AIDS, inclusi i costi della assistenza extraospedaliera residenziale e semiresidenziale (case alloggio, hospice, ecc.) la spesa da File F per i farmaci ARTV è stata di circa € 6.816.756 nell'anno 2010, con un costo medio annuale di € 16.086 (verso una media nazionale di € 9.491) ed un costo medio mensile per paziente di € 1.338 (verso una media nazionale di € 791).

5. UO REGIONALI, DISTRIBUZIONE DEI FARMACI HAART E TEST IN ANONIMATO.

Le Unità Operative di Malattie Infettive attualmente presenti in Regione Calabria sono presenti negli Ospedali di seguito elencati:

- Ospedale Santissima Annunziata, Azienda Ospedaliera, Cosenza
 - Via Felice Migliori 5 – 87100 – Cosenza (CS)
- Azienda Ospedaliera Pugliese Ciaccio, Catanzaro
 - Viale Pio X - 88100 - Catanzaro (CZ)
- Azienda Ospedaliera Mater Domini, Catanzaro
 - Viale Campanella 115 – 88100 – Catanzaro (CZ)
- Presidio Ospedaliero di Lamezia Terme
 - Via Senatore Arturo Perugini - 88046 – Nicastro (CZ)
- Ospedale Jazzolino, Vibo Valentia
 - Piazza Fleming – 89900 – Vibo Valentia (VV)
- Ospedale Civile San Giovanni di Dio
 - Via XXV Aprile – 88900 – Crotona (KR)
- Azienda Ospedaliera Bianchi Melacrino Morelli, Reggio Calabria
 - Via Giuseppe Melacrino 21 – 89125 – Reggio Calabria (RC)

Dal rapporto OSMED 2011 emerge che gli antivirali anti HIV rappresentano un capitolo di spesa importante tra i farmaci erogati dalle strutture pubbliche, pur esistendo un'ampia variabilità regionale nella spesa pro capite che va da meno di 5,5 euro per Molise, Basilicata, Calabria, Valle d'Aosta e Sicilia fino a 18,5 euro per Liguria, Toscana, Lazio, Emilia Romagna e Lombardia, andamento di difficile interpretazione e che meriterebbe un'analisi approfondita.

Nelle Tab. 3, 4, 5, 6 alla pagina che segue, vengono riportati:

- *Tab.3: Prezzi comprensivi di IVA dei Farmaci HIV Regione Calabria (Fonte: S.U.A. Calabria)*
- *Tab.4: Costo delle terapie giornaliere e annuali (365 giorni) ricavati dalla S.U.A. Calabria*
- *Tab.5: Raccomandazioni delle Linee Guida Italiane, DHHS e EACS 2012*
- *Tab.6: Costi di Regimi Terapeutici raccomandati dalla Linee Guida Italiane, DHHS e EACS 2012*

Principio Attivo-Formulazione- numero compresse	NOME COMMERCIALE	Numero cps Confezione	Prezzo Unitario IVA Inclusa	Prezzo CONFEZIONE
Ritonavir 100 mg 30 cpr riv	NORVIR	30	€ 0,76	€ 24,97
Lopinavir/Ritonavir 200 mg + 50 mg 120 cpr	KALETRA	120	€ 2,85	€ 376,44
Nevirapina 200 mg 60 cpr	VIRAMUNE	60	€ 2,85	€ 188,21
Tipranavir 500mg 120 cps	APTIVUS	120	€ 5,48	€ 723,72
Didanosina 250 mg 30 cps gastrores	VIDEX	30	€ 2,97	€ 97,98
Didanosina 400 mg 30 cps gastrores	VIDEX	30	€ 4,75	€ 156,77
Stavudina 40 mg 56 cps	ZERIT	56	€ 2,05	€ 126,29
Efavirenz 600 mg 30 cpr riv	SUSTIVA	30	€ 6,50	€ 214,46
Atazanavir 300 mg 30 cps	REYATAZ	30	€ 10,62	€ 350,49
Atazanavir 150 mg 60cps	REYATAZ	60	€ 5,31	€ 350,49
Tenofovir disoproxil 245 mg 30 cpr	VIREAD	30	€ 8,39	€ 276,98
Emtricitabina 200 mg 30cps	EMTRIVA	30	€ 4,89	€ 161,48
Emtricitabina/Tenofovir disoproxil 200 mg + 245 mg 30 cpr riv	TRUVADA	30	€ 13,30	€ 438,86
Efavirenz 600mg + Emtricitabina 200mg + Tenofovir disoproxil 245mg 30 cps	ATRIPLA	30	€ 20,85	€ 688,03
Zidovudina 300 mg 60cpr	RETROVIR	60	€ 1,88	€ 123,80
Lamivudina 300 mg 30cpr riv	EPIVIR	30	€ 4,66	€ 153,70
Lamivudina/Zidovudina 300 mg + 150 mg 60cpr riv	COMBIVIR	60	€ 4,76	€ 314,45
Abacavir 300 mg 60cpr	ZIAGEN	60	€ 3,40	€ 224,58
Abacavir/Lamivudina/Zidovudina 300 mg + 150 mg + 300 mg 60cpr riv	TRIZIVIR	60	€ 7,59	€ 500,66
Fosamprenavir 700 mg 60cpr riv	TELZIR	60	€ 4,79	€ 316,29
Abacavir/lamivudina 600 mg + 300 mg 30cpr riv	KIVEXA	30	€ 12,07	€ 398,31
Darunavir 300 mg 120cpr	PREZISTA	120	€ 4,00	€ 528,00
Darunavir 600 mg 60cpr	PREZISTA	60	€ 8,00	€ 528,00
Darunavir 400 mg 60 cpr	PREZISTA	60	€ 6,90	€ 455,40
Etravirina 120mg 100 cpr	INTELENCE	120	€ 3,00	€ 396,00
Indinavir 400 mg 180cps	CRIXIVAN	180	€ 1,38	€ 272,73
Raltegravir 400 mg 60 cpr	ISENRESS	60	€ 11,97	€ 789,89
Maraviroc 150 mg 60 cps	CELSENTRI	60	€ 13,68	€ 903,16
Maraviroc 300 mg 60 cps	CELSENTRI	60	€ 13,00	€ 858,00
Saquinavir 500 mg 120cpr riv	INVIRASE	120	€ 2,33	€ 307,26
Nelfinavir 250 mg 270cpr riv	VIRACEPT	270	€ 1,05	€ 310,42
Enfuvirtide 108 mg flacone 60FL+60FL+60S	FUZEON	60	€ 20,61	€ 1360,26

Tab. 3: Prezzi comprensivi di IVA dei Farmaci HIV Regione Calabria (Fonte: S.U.A. Calabria)

ALLEGATO 1: Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) Regionale del Paziente affetto da malattia da HIV/AIDS

Principio Attivo-Formulazione- numero compresse	NOME COMMERCIALE	Numero cps terapia die	Costo Terapia Die	Costo Terapia 365 gg
Ritonavir 100 mg 30 cpr riv	NORVIR	1	€ 0,76	€ 276,18
Lopinavir/Ritonavir 200 mg + 50 mg 120 cpr	KALETRA	4	€ 11,40	€ 4.161,00
Nevirapina 200 mg 60 cpr	VIRAMUNE	2	€ 5,70	€ 2.081,72
Tipranavir 500mg 120 cps	APTIVUS	4	€ 21,93	€ 8.004,79
Didanosina 250 mg 30 cps gastrores	VIDEX	1	€ 2,97	€ 1.083,74
Didanosina 400 mg 30 cps gastrores	VIDEX	1	€ 4,75	€ 1.734,02
Stavudina 40 mg 56 cps	ZERIT	2	€ 4,10	€ 1.496,59
Efavirenz 600 mg 30 cpr riv	SUSTIVA	1	€ 6,50	€ 2.372,01
Atazanavir 300 mg 30 cps	REYATAZ	1	€ 10,62	€ 3.876,67
Atazanavir 150 mg 60cps	REYATAZ	2	€ 10,62	€ 3.876,67
Tenofovir disoproxil 245 mg 30 cpr	VIREAD	1	€ 8,39	€ 3.063,57
Emtricitabina 200 mg 30cps	EMTRIVA	1	€ 4,89	€ 1.786,11
Emtricitabina/Tenofovir disoproxil 200 mg + 245 mg 30 cpr riv	TRUVADA	1	€ 13,30	€ 4.854,09
Efavirenz 600mg + Emtricitabina 200mg + tenofovir disoproxil 245mg 30 cps	ATRIPLA	1	€ 20,85	€ 7.610,04
Zidovudina 300 mg 60cpr	RETROVIR	2	€ 3,75	€ 1.369,30
Lamivudina 300 mg 30cpr riv	EPIVIR	1	€ 4,66	€ 1.700,05
Lamivudina/Zidovudina 300 mg + 150 mg 60cpr riv	COMBIVIR	2	€ 9,53	€ 3.477,96
Abacavir 300 mg 60cpr	ZIAGEN	2	€ 6,81	€ 2.483,94
Abacavir/Lamivudina/Zidovudina 300 mg + 150 mg + 300 mg 60cpr riv	TRIZIVIR	2	€ 15,17	€ 5.537,66
Fosamprenavir 700 mg 60cpr riv	TELZIR	2	€ 9,58	€ 3.498,40
Abacavir/Lamivudina 600 mg + 300 mg 30cpr riv	KIVEXA	1	€ 12,07	€ 4.405,55
Darunavir 300 mg 120cpr	PREZISTA	4	€ 16,00	€ 5.840,00
Darunavir 600 mg 60cpr	PREZISTA	2	€ 16,00	€ 5.840,00
Darunavir 400 mg 60 cpr	PREZISTA	2	€ 13,80	€ 5.037,00
Etravirina 120mg 100 cpr	INTELENCE	4	€ 12,00	€ 4.380,00
Indinavir 400 mg 180cps	CRIXIVAN	4	€ 5,51	€ 2.011,06
Raltegravir 400 mg 60 cpr	ISENTRESS	2	€ 23,94	€ 8.736,66
Maraviroc 150 mg 60 cps	CELSENTRI	2	€ 27,36	€ 9.986,40
Maraviroc 300 mg 60 cps	CELSENTRI	2	€ 26,00	€ 9.490,00
Saquinavir 500 mg 120cpr riv	INVIRASE	4	€ 9,31	€ 3.398,52
Nelfinavir 250 mg 270cpr riv	VIRACEPT	9	€ 9,41	€ 3.433,45
Enfuvirtide 108 mg flacone 60FL+60FL+60S	FUZEON	2	€ 41,22	€ 15.045,30

Tab. 4: Costo delle terapie giornaliere e annuali (365 giorni) ricavati dalla S.U.A. Calabria

Tab. 5: Raccomandazioni delle Linee Guida Italiane, DHHS e EACS 2012

Regime HAART	L.G. ITA 2012	DHHS 2012	EACS 2012	Cp/die
ATRIPLA*	AI Raccomandato HIV-RNA \leq 100,000 cp/ml	AI Preferito	Raccomandato (i)	1
SUSTIVA + TRUVADA	AI Raccomandato HIV-RNA \leq 100,000 cp/ml	AI Preferito	Raccomandato (i)	2
SUSTIVA + KIVEXA	AI Raccomandato HIV-RNA <100,000 cp/ml	BI Alternativo	Raccomandato (i)+(vii)	2
EDURANT + TRUVADA	AI Raccomandato HIV-RNA <100,000 cp/ml	BI Alternativo	Raccomandato (ii)	2
EVIPLERA	AI Raccomandato HIV-RNA <100,000 cp/ml	BI Alternativo	Raccomandato (ii)	1
REYATAZ 300/r 100 + TRUVADA	AI Raccomandato HIV-RNA \leq 100,000 cp/ml	AI Preferito	Raccomandato (iv)	3
REYATAZ 300/r100 + KIVEXA	AI Raccomandato HIV-RNA <100,000 cp/ml	BI Alternativo	Raccomandato (iv)+(vii)	3
PREZISTA 800/r 100 + TRUVADA	AI Raccomandato HIV-RNA \leq 100,000 cp/ml	AI Preferito	Raccomandato (iv)	4
ISENTRESS + TRUVADA	AI Raccomandato HIV-RNA \leq 100,000 cp/ml	AI Preferito	Raccomandato	3
KALETRA + TRUVADA	BI Raccomandato HIV-RNA \leq 100,000 cp/ml	BI Alternativo	Raccomandato (v)	5
KALETRA + KIVEXA	BI Raccomandato HIV-RNA \leq 100,000 cp/ml	BI Alternativo	Raccomandato (v)+(vii)	5
VIRAMUNE + TRUVADA	BI Raccomandato HIV-RNA \leq 100,000 cp/ml	CI Accettabile	Raccomandato (iii)	3
PREZISTA 800/ r 100 + KIVEXA	BIII Alternativo HIV-RNA < 100,000 cp/ml	BIII Alternativo	Raccomandato (iv)+(vii)	4
ISENTRESS + KIVEXA	BIII Raccomandato	BIII Alternativo		3
EDURANT + KIVEXA	BIII Raccomandato HIV-RNA <100,000 cp/ml	BIII Alternativo	Raccomandato (ii)+(vii)	2

Tabella n° 6 - Costi di Regimi Terapeutici raccomandati dalla Linee Guida Italiane, DHHS e EACS 2012

Regime HAART	Costo Mensile Terapia IVA inclusa.	A Costo Mensile Terapia IVA Inclusa	Costo Annuale (365gg) IVA Inclusa	A Costo Annuale (365 gg) IVA Inclusa
ATRIPLA*	€ 593,93	€ 0,00	€ 7.226,11	€ 0,00
SUSTIVA + TRUVADA	€ 593,93	€ 0,00	€ 7.226,11	€ 0,00
SUSTIVA + KIVEXA	€ 557,06	€ 36,87	€ 6.777,56	€ 448,54
EDURANT + TRUVADA	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
EVIPLERA	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
REYATAZ 300/r 100 + TRUVADA	€ 740,30	-€ 140,37	€ 9.088,94	-€ 1.780,64
REYATAZ 300/r100 + KIVEXA	€ 703,43	-€ 109,50	€ 8.558,40	-€ 1.332,29
PREZISTA 800/r 100 + TRUVADA	€ 835,67	-€ 241,74	€ 10.167,28	-€ 2.941,17
ISENTRESS + TRUVADA	€ 1.117,05	-€ 523,12	€ 13.590,76	-€ 6.364,65
KALETRA + TRUVADA	€ 740,27	-€ 147,84	€ 9.015,09	-€ 1.768,99
KALETRA + KIVEXA	€ 704,10	-€ 110,17	€ 8.566,55	-€ 1.340,44
VIRAMPONE + TRUVADA	€ 570,87	€ 23,86	€ 6.935,31	€ 290,38
PREZISTA 800/ r 100 + KIVEXA	€ 798,80	-€ 204,87	€ 9.718,73	-€ 2.492,63
ISENTRESS + KIVEXA	€ 1.066,18	-€ 496,76	€ 13.342,23	-€ 8.916,10
EDURANT + KIVEXA	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00

I farmaci antiretrovirali per il trattamento dell'HIV sono attualmente classificati in fascia di rimborsabilità H; l'accesso alla terapia antiretrovirale avviene per distribuzione diretta dei farmaci da parte delle Aziende Sanitarie Provinciali di residenza del paziente, tramite le proprie Strutture Farmaceutiche territoriali (D.D. n. 146 del 16 gennaio 2006). La dispensazione dei farmaci per la terapia antiretrovirale è effettuata dietro presentazione di piano terapeutico rilasciato dagli specialisti ospedalieri operanti presso le Unità Operative di Malattie Infettive degli ospedali presenti sul territorio regionale e nazionale. Sul piano terapeutico devono essere specificati gli estremi identificativi del paziente (iniziali di nome e cognome), data di nascita, il comune di residenza (necessari per la verifica della competenza territoriale nell'erogazione dei farmaci). Devono essere garantite riservatezza ed anonimato. Gli Ospedali sono tenuti ad erogare il primo ciclo terapeutico alla dimissione da ricovero in regime ordinario, in regime di day hospital e dopo visita ambulatoriale; in particolare, nei casi di :

- prima prescrizione di un regime terapeutico antiretrovirale ,
- modifica del regime terapeutico in atto
- prescrizione di farmaci di nuova immissione in commercio o destinati a pazienti selezionati che presentano specifiche esigenze terapeutiche devono assicurare la terapia sino al momento in cui i farmaci non saranno disponibili presso l'ASP di residenza del paziente. Tanto al fine di garantire la continuità ospedale-territorio senza generare discontinuità nella terapia ed ulteriori disagi ai pazienti. I farmaci erogati dagli ospedali in regime ambulatoriale sono soggetti a compensazione tramite registrazione in File F. Le strutture farmaceutiche aziendali devono mettere in atto ogni procedura utile a garantire appropriate modalità distributive finalizzate ad evitare situazioni di rischio clinico per il paziente, garantendogli nel contempo il diritto all'anonimato.

5.1. TEST HIV IN ANONIMATO:

Oltre ad essere anonimo, il test per l'HIV dovrebbe anche essere gratuito, secondo quanto previsto dal D.M. Salute del 31/03/2008 (G.U. 28/07/2008 n. 175) e riportato altresì dal sito web ufficiale dello stesso Ministero.

Questo al fine di garantire a tutti l'accesso al test e per contrastare la diffusione dell'HIV che ancora oggi colpisce, solo nel nostro paese, 150.000 persone (secondo i dati del COA - Centro Operativo AIDS) con incidenza di circa 4mila persone all'anno; dati che non considerano il sommerso, ossia di quella fetta di popolazione bersaglio che non è a conoscenza dell'aver contratto il virus (un sieropositivo su quattro non sa di esserne affetto).

6. TAPPE DEL PERCORSO SANITARIO

6.1. Valutazione e preparazione del Paziente

L'inizio della terapia antiretrovirale con una combinazione di farmaci altamente efficace (cART) è da considerarsi un momento fondamentale per la corretta gestione dell'infezione da HIV che necessita:

- ✓ di particolare competenza da parte del Medico Infettivologo curante;
- ✓ di condivisione del problema e delle strategie da attuarsi attraverso un counselling adeguato.

In questo senso è necessario:

- ✓ offrire al paziente un colloquio da effettuarsi nel rispetto della normativa sulla privacy;
- ✓ garantire il tempo necessario alla comprensione, all'ascolto ed alla risposta alle domande dello stesso;
- ✓ spiegare in dettaglio i motivi per i quali è opportuno e/o necessario iniziare la cART;
- ✓ discutere la tipologia della cART scelta e le motivazioni che hanno portato a tale scelta;
- ✓ condividere il percorso diagnostico e di follow up verificando e monitorando la relativa aderenza alla terapia.

6.2. Diagnostica viro-immunologica (LG Italiane)

6.2.1. Viremia

La concentrazione di HIV-RNA nel plasma (viremia o carica virale) si pone come marcatore surrogato e consente di predire il rischio di progressione clinica dell'infezione (marcatore prognostico) e di valutare l'entità della risposta terapeutica (marcatore di efficacia).

L'obiettivo principale della terapia antiretrovirale di combinazione, in tutte le classi di pazienti, consiste nel ridurre la viremia a valori non misurabili (non rilevabilità, undetectability), e mantenerla per il maggior tempo possibile.

Per convenzione, e nonostante la disponibilità di test ad altissima sensibilità, si ritiene comunemente che il valore di viremia inferiore a 50 copie/mL rappresenti la soglia di non rilevabilità con un riconosciuto rilievo clinico. Studi sono in corso al fine di verificare se valori di viremia ancora più bassi siano predittivi di outcome clinico (marcatore prognostico) o terapeutico (marcatore di efficacia).

La conta del numero di copie di HIV-RNA è stata effettuata per molti anni con uno dei tre metodi classici: RT (reverse transcriptase)-PCR; NASBA (nucleic acid sequence-based amplification); b- DNA (branched DNA amplification). Si tratta di tre metodi con un limite di sensibilità intorno alle 50 copie/mL.

In particolare, studi recenti mostrano una notevole affidabilità dei sistemi basati su Real Time, significativamente maggiore dei sistemi classici. I metodi basati su Real Time rappresentano, oggi, lo standard of care nella grande maggioranza dei centri qualificati [5-7]. Sulla base dei nuovi dati, il loro utilizzo è pertanto fortemente raccomandato.

È importante ricordare che esiste una certa variabilità nei valori (almeno 0,3 Log₁₀, fino a 0,5 Log₁₀ considerando anche lo scarto legato alla manualità), e pertanto è importante che il monitoraggio di ciascun paziente venga eseguito utilizzando sempre la stessa metodica [AII]. Inoltre, per le stesse ragioni, è importante che il dato di viremia basale (prima dell'inizio della terapia antiretrovirale, cioè su paziente naive) venga confermato da due determinazioni consecutive, eseguite a distanza di non più di tre mesi l'una dall'altra.

Si stanno standardizzando delle metodiche ultra sensibili che consentono di quantificare fino ad una copia di HIV-1 RNA plasmatico per mL utilizzate ad oggi ai fini di ricerca [8-10]. I risultati sono molto incoraggianti, tuttavia il loro utilizzo nella pratica clinica è ancora da valutare.

6.2.2. Definizioni virologiche

La soppressione virologica è definita come la riduzione della viremia a valori non misurabili. L'obiettivo principale della terapia antiretrovirale di combinazione, in tutte le classi di pazienti, consiste nel ridurre la viremia a valori non misurabili (non rilevabilità, undetectability), e mantenerla per il maggior tempo possibile [11, 12, 1]. Per convenzione, e nonostante la disponibilità di test ad altissima sensibilità, si ritiene comunemente che il valore di viremia inferiore a 50 copie/mL rappresenti la soglia di non rilevabilità con un riconosciuto rilievo clinico.

Al momento le linee guida suggeriscono di attenersi nei criteri di valutazione del fallimento virologico almeno alla soglia di 50 copie/mL.

Nei pazienti naive in follow-up o sottoposti ad un regime terapeutico stabilizzato e di successo, la carica virale dovrebbe essere determinata ogni 3/4 mesi. All'inizio del percorso terapeutico la viremia dovrà essere misurata dopo 4 settimane dall'inizio della terapia per verificare l'efficacia iniziale del trattamento. In tale momento, se la terapia è efficace, si dovrebbe ottenere una riduzione pari ad almeno 1 Log₁₀ rispetto al basale; il test deve poi essere ripetuto ogni 4-8 settimane, fino al raggiungimento del valore di non determinabilità.

Il mancato raggiungimento di valori non rilevabili a 6 mesi oppure un incremento della viremia dopo iniziale soppressione suggeriscono l'opportunità di interventi volti a:

- Incrementare l'aderenza del paziente al trattamento ;
- Valutare le concentrazioni plasmatiche dei farmaci (biodisponibilità) e le eventuali interazioni farmacologiche ;

- Considerare l'esecuzione di test di resistenza ai farmaci antiretrovirali, raccomandato comunque anche prima dell'esordio della terapia antiretrovirale, per indirizzare al meglio il trattamento .

Il tutto è finalizzato al raggiungimento e mantenimento di viremia non rilevabile, se necessario modificando il regime terapeutico in uso.

Va segnalato che, soprattutto in caso di viremie pre-terapia particolarmente elevate, il raggiungimento di viremia non rilevabile potrebbe richiedere tempi superiori a 6 mesi. In tali circostanze, un attento monitoraggio della viremia, anche molto ravvicinata, può permettere di distinguere un fallimento precoce (rialzo viremico) da un lento e graduale decadimento della viremia stessa . In questi casi "dubbi", ai fini di ridurre il rischio di evoluzione virale verso un ceppo resistente, può essere considerato un utilizzo preferenziale di farmaci ad alta barriera genetica.

6.2.3. Resistenze

La prevalenza di farmaco-resistenze in pazienti *naive* alla terapia antiretrovirale si attesta in Italia attorno al 10%. Essa risulta essere significativamente più elevata in pazienti con sierconversione recente [14-16]. Nei casi di fallimento virologico alla terapia antiretrovirale, siano essi unici o multipli, si registra frequentemente l'emergenza di resistenze ai farmaci, soprattutto nei confronti di farmaci a barriera genetica più bassa. Va infine segnalato che permangono sacche, localmente anche rilevanti, di pazienti trattati dagli anni '90 con duplice terapia, caratterizzati da resistenze multiple alla gran parte delle classi di farmaci oggi disponibili. Tali pazienti, pur essendo un numero residuale rispetto alla massa dei trattati, richiedono un impegno notevole per il trattamento, con costi terapeutici sostanzialmente più elevati degli altri.

Nei pazienti naive alla terapia antiretrovirale, l'importanza del test di resistenza prima dell'inizio della terapia antivirale è stato ulteriormente confermato dal recente studio EuroCoord-CHAIN. In tale studio è stato valutato l'effetto delle mutazioni di resistenza trasmessa sull'efficacia del trattamento antiretrovirale combinato di prima linea in più di 10.000 pazienti affetti da HIV, naive al trattamento antiretrovirale. I risultati dello studio hanno mostrato come pazienti con resistenza trasmessa che iniziano una terapia di prima linea genotipo-guidata hanno una probabilità di successo virologico paragonabile a quella osservata nei pazienti con virus wild type [17].

Il test di resistenza rappresenta quindi uno strumento diagnostico irrinunciabile per un corretto approccio terapeutico finalizzato al mantenimento per lungo tempo della viremia non rilevabile, e dell'omeostasi immunitaria e clinica.

L'utilizzo del test di resistenza sul quale basare la scelta della terapia di prima linea nei pazienti *naive* può presentare un vantaggio in termini di costo-efficacia laddove, ed è il caso italiano, la prevalenza di resistenze nella popolazione infetta sia superiore a 1% [18]; allo stesso modo, in caso di fallimento virologico, la scelta di successive linee terapeutiche basata sul test di resistenza presenta un vantaggioso rapporto costo-efficacia [19-21].

Per questi motivi, l'impiego dei test di resistenza è attualmente raccomandato sia per la scelta della terapia di prima linea che per la scelta della terapia alternativa in caso di fallimento virologico.

Per la Regione Calabria è dunque indispensabile ottimizzare i tempi di risposta ed ampliare i relativi Test (Obiettivo Strategico n°3 del presente PDTA: "Ottimizzare la tempistica di fruizione dell'esito del Test di Resistenza ed integrare il test con NNRTIs di nuova generazione ed INSTI").

6.2.4. Tipizzazione linfocitaria

La quantificazione della conta linfocitaria CD4+ è un marcatore prognostico essenziale.

Essa consente di determinare l'indicazione all'inizio della terapia antiretrovirale e all'inizio o alla sospensione delle profilassi delle infezioni opportunistiche .

La conta dei CD4+ rappresenta l'indicatore migliore di un rischio di sviluppare patologie AIDS correlate, più attendibile della determinazione di HIV-RNA in pazienti in trattamento con antiretrovirali.

Qualsiasi decisione clinica dovrebbe essere presa sulla scorta di almeno due misurazioni consecutive.

In seguito a sospensione della terapia antiretrovirale si registra solitamente un rapido incremento della viremia ed un successivo decremento della conta dei CD4. Pertanto qualora la terapia dovesse

essere interrotta, è importante ripetere la conta dei CD4 con una frequenza maggiore (esempio ogni 1-2 mesi).

6.3. Linee Guida (LG)

Le più recenti Linee Guida riguardanti il trattamento dell'infezione da HIV/AIDS prese in considerazione in questo documento sono:

- Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 (Luglio 2012).

6.3.1. Paziente Naive

Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 (Luglio 2012) delle quali si riportano in Tab.7 i criteri di rating.

CONDIZIONI PER CLASSIFICAZIONE DI FARMACO/ASSOCIAZIONE

Prima scelta

Farmaco/associazione che rientri nella maggior parte delle seguenti condizioni: che sia considerato "standard of care"; che in almeno uno studio randomizzato abbia dimostrato almeno una non inferiorità nel confronto con uno "standard of care"; che abbia caratteristiche di compattezza/convenienza; che abbia un profilo favorevole di tossicità e tollerabilità; che abbia una dimostrazione di esteso impiego clinico.

Alternativa

Farmaco/associazione che non riflette tutti i criteri della prima scelta ma che può rappresentare, in casi specifici, la scelta migliore per un determinato paziente (profili di tossicità, interazioni farmacologiche con trattamenti concomitanti).

Accettabile

Farmaco/associazione ritenuta comunque efficace qualora il paziente non dovesse tollerare o poter assumere i farmaci/le associazioni di prima scelta o alternative.

Alla pagina che segue la Tab. 7 mostra la forza della raccomandazione, il livello di evidenza e i casi di pazienti con infezione acuta secondo LG.

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE		
A Fortemente raccomandato.	B Moderatamente raccomandato.	C Opzionale.
LIVELLO DI EVIDENZA		
LIVELLO 1: I dati sono ricavati da almeno uno studio controllato e randomizzato con potenza sufficiente o da metanalisi di studi controllati.	LIVELLO 2: I dati sono ricavati da ricerche non randomizzate o da studi osservazionali di coorte.	LIVELLO 3: Raccomandazione basata su rassegne casistiche o sul consenso di esperti.
PAZIENTE CON INFEZIONE ACUTA		
CONDIZIONE	RACCOMANDAZIONE TRATTAMENTO	AL FORZA/EVIDENZA
Infezione acuta o siero conversione recente	Non raccomandato	
Infezione acuta con grave sintomatologia	Fortemente raccomandato*	A2
* laddove la terapia venga iniziata è consigliato l'inserimento, quando possibile, in uno studio clinico controllato [BIII]		

Tab. 7: Linee Guida: forza della raccomandazione, livello di evidenza e condizione del paziente con infezione acuta.

6.3.2. Quando iniziare il trattamento

Considerando che attualmente non esistono evidenze forti sul timing ottimale di inizio del trattamento con antiretrovirali in relazione al rapporto costo/efficacia del trattamento stesso, l'inizio della terapia antiretrovirale è **fortemente raccomandato**:

- ✓ nei pazienti con infezione acuta accompagnata da sintomatologia grave; in questi casi è preferibile che il paziente venga arruolato in uno studio clinico;
- ✓ in tutti i pazienti con una storia di malattia che connota l'AIDS;
- ✓ nei pazienti con conta di linfociti CD4 < 500 cellule/mm³ in presenza di:
 - HIV-RNA > 100.000 copie/ml
 - decremento dei CD4+ >= 100 cellule per anno
 - co-infezione HIV/HCV
- ✓ indipendentemente dai valori dei linfociti CD4, nei pazienti con le seguenti condizioni:
 - gravidanza
 - nefropatia associata ad HIV
 - neoplasie AIDS correlate
 - in presenza di disordini neuro-cognitivi
 - co-infezione con epatite B (HBV) quando il trattamento di HBV è indicato.

Con CD4 > 500 cellule l'inizio della terapia antiretrovirale è **moderatamente raccomandato**:

- ✓ in pazienti con età > 50 anni [BII]
- ✓ epatite cronica da HCV, in caso di mancata eradicazione con terapia anti-HCV [BII]
- ✓ in pazienti con rischio cardiovascolare elevato: diabete mellito o pregressi accidenti vascolari o rischio nei successivi 10 anni (algoritmo di Framingham)
- ✓ in condizioni particolari secondo motivata valutazione del clinico curante
- ✓ In presenza di condizioni che comportino elevato rischio di trasmissione secondaria: coppia siero discordante [AI] oppure in caso di soggetti che riportano ripetuti episodi di rapporti non protetti e/o con patologie acute a trasmissione sessuale [AII]. Sempre solo in caso di paziente motivato.

L'inizio della terapia antiretrovirale non è raccomandato:

- ✓ per i pazienti asintomatici con CD4 > 500 cellule/mm³ in assenza delle condizioni di cui sopra.

La Tab.8 alla pagina che segue, importata integralmente dalle Linee Guida Italiane (Luglio 2012) riporta il Rango dei vari regimi terapeutici.

<p> [Redacted text block containing multiple lines of obscured text, likely representing a summary or detailed comparison of ARV regimens.] </p>						

Tab. 8: Confronti di efficacia virologica, immunologia, compattezza/convenienza, tossicità/tollerabilità, barriera genetica ed esteso impiego clinico tra i diversi regimi raccomandati per l'inizio della terapia ARV (L.G. Italiane, Luglio 2012; in evidenza gli aggiornamenti rispetto alle LG dell'Ottobre 2011).

6.4. Semplificazione della terapia antiretrovirale

Secondo la definizione delle Linee Guida nazionali per "semplificazione terapeutica" si intende ogni modifica di almeno un farmaco del regime atta a migliorare la qualità della vita agendo sulla tollerabilità, il numero di compresse/somministrazioni, le interazioni farmacologiche. La semplificazione, facilitando l'aderenza, è finalizzata anche a ridurre il rischio di fallimento della terapia. La riduzione della tossicità a medio-lungo termine rappresenta una delle principali indicazioni alla semplificazione del regime terapeutico ed i regimi STR (Fig.1) si prestano positivamente anche sotto questo aspetto consentendo al paziente di assumere anche meno eccipienti, conservanti ed adiuvanti. Restano comunque prioritari i benefici clinici per il paziente offerti da queste semplificazioni.

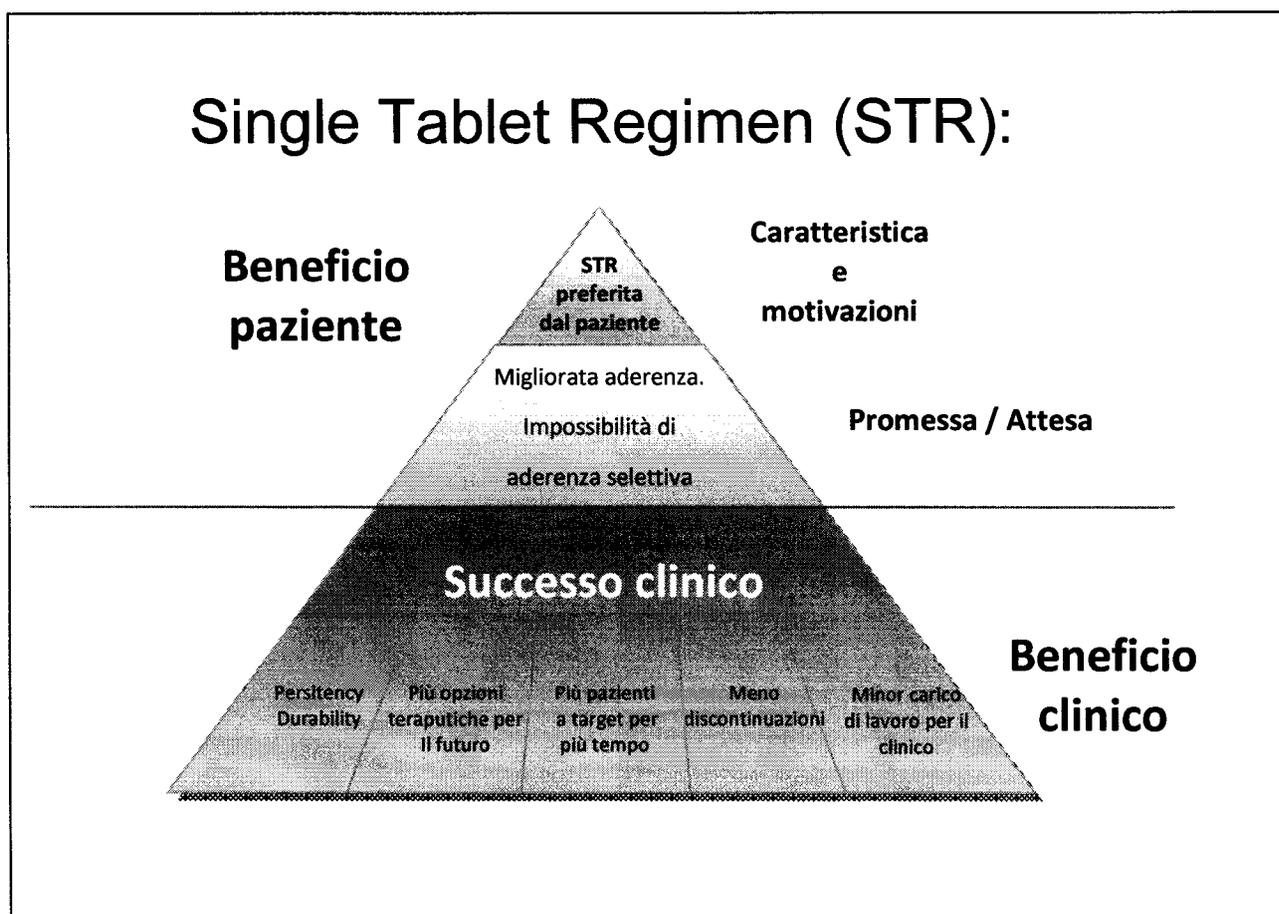


Fig.1: Schematizzazione del beneficio clinico e beneficio paziente offerti dai regimi STR

Soggetti con viremia persistentemente non rilevabile (viral load < 50 copie/ml da almeno 12 mesi), in terapia con regimi non compatti o con sintomi o tossicità attribuibili alla terapia in atto, sono candidati ad una semplificazione del regime terapeutico, ove possa essere garantita una buona aderenza e non siano presenti nel passato fallimenti virologici o resistenze documentate a farmaci proposti nel regime semplificato.

Le principali indicazioni alla semplificazione, secondo le attuali Linee Guida, sono:

- ✓ documentata tossicità;
- ✓ presenza di effetti collaterali e/o reazioni avverse;
- ✓ desiderio di semplificare la terapia per motivazioni varie;
- ✓ regime in atto non più raccomandato;

- ✓ prevenzione di tossicità a lungo termine (pre-emptive switch);
- ✓ terapia in atto che possa peggiorare comorbidità presenti o manifestazioni cliniche legate all'invecchiamento;
- ✓ interazioni con altri farmaci;
- ✓ necessità di cura di altre infezioni (TBC, HBV, HCV, etc).

Si distinguono semplificazioni intra-classe e semplificazioni inter-classe (passaggio da farmaci non co-formulati a farmaci co-formulati, passaggio a farmaci che richiedono una sola somministrazione co-formulata al giorno ovvero STR, prevenzione di possibili tossicità).

Nella scelta del regime di semplificazione è opportuna una valutazione dei costi e si deve operare una semplificazione solo in caso di parità o riduzione dei costi del regime semplificato rispetto al regime iniziale, salvo situazioni di scelte che si rendono necessarie per grave tossicità in atto, considerando che i farmaci antiretrovirali non sono equivalenti.

Possibili regimi di semplificazione inter-classe che comportano anche riduzione di spesa ed aumento della appropriatezza prescrittiva, sono:

- ✓ Passaggio da 2NRTI+PI/r a ATRIPLA (STR);
- ✓ Passaggio da 2NRTI+PI/r a 2NRTI+VIRAMUME

Nel paziente naive andrà considerato l'utilizzo di EVIPLERA, di imminente immissione in commercio anche in Italia.

Regimi di semplificazione con inibitori delle proteasi con booster di Ritonavir in monoterapia o, comunque, utilizzo di antiretrovirali non in accordo con quanto previsto dalle indicazioni riportate dal Riassunto Caratteristiche Prodotto (RCP) altrimenti detto "scheda tecnica" (utilizzo "Off Label"), non sono a carico dei SSN e SSR e, quindi, NON rendicontabili in File F, e come tali da utilizzarsi sotto la diretta responsabilità medico-legale del prescrittore ai sensi della normativa nazionale vigente Legge 296/06 ovvero Finanziaria 2007 (art.1, comma 796, lett.Z, e s.m.i.).

Si consiglia che tali regimi vengano utilizzati all'interno di studi clinici controllati, nel rispetto della vigente normativa che regola la sperimentazione clinica.

Schemi terapeutici alternativi alla triplice ART (LDR):

- DUAL strategia opzionale (BI) per dati troppo preliminari/pilota con stretto monitoraggio virologico e controllo aderenza.
- Le Monoterapie con qualsiasi farmaco o classe non sono raccomandate in terapie d'esordio per dati di efficacia insufficienti o negativi (Tab 12).

Nel paziente experienced per LPV/r i dati sono controversi e per DRV/r si raggiunge, la non-inferiorità solo reintroducendo gli NRTI. Inoltre non raggiungono in modo significativo i distretti genitali e del SNC. Restano quindi una opzione accettabile in pazienti selezionati ovvero per tossicità al backbone (AI) o prevenzione tossicità (BI) con stretto monitoraggio virologico.



Riduzione del numero di farmaci antiretrovirali: semplificazione schematica. Vantaggi, svantaggi, forza di raccomandazione e livello di evidenza

TIPO DI SWITCH	SCOPI	ALTRI POTENZIALI VANTAGGI	POTENZIALI SVANTAGGI	FORZA RACCOM. LIVELLO EVIDENZA	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Da 3 farmaci a LPV/r 400/100 BID	Per tossicità [redacted]	Riduzione tossicità NRTI ed eventuali tossicità NNRTI pre-esistenti	Aumento compresse/somministrazioni tranne se proveniente da 2NRTI + LPV/r; effetti gastroenterici/metabolici; rischio CV nel lungo termine; minore efficacia virologica; dubbia efficacia nei santuari; controindicato in HBsAg+	[redacted] [BI]	[redacted]
Da 3 farmaci a DRV/r 800/100 QD	Per tossicità [redacted] semplificazione da BID.	Riduzione tossicità NRTI ed eventuali tossicità NNRTI pre-esistenti. semplificazione se proveniente da BID	Efficacia virologica non totalmente non-inferiore; dubbia efficacia nei santuari; controindicato in HBsAg+	[redacted] [BI]	[redacted]

Tab. 12 (L.G. Italiane, Luglio 2012; in evidenza gli aggiornamenti rispetto alle LG dell'Ottobre 2011).

I regimi STR si sono mostrati più efficaci nella durata della soppressione virologica rispetto a quelli più complessi. In particolare di recente è stato introdotto il concetto multifattoriale di **barriera genetica di regime** [1], che riguarda l'analisi dell'intero regime terapeutico ed è basata sulla valutazione complessiva della potenza della combinazione degli antiretrovirali, delle caratteristiche virologiche dei singoli farmaci al fallimento (profilo di resistenza), delle similitudini inerenti la farmacocinetica (emivita) delle molecole in questione. In particolare, a questo razionale, si possono ascrivere le seguenti strategie:

- Lo switch ad associazioni farmacologiche coformulate con gli stessi farmaci già in uso. La sicurezza di tale strategia è stata certamente provata [2] [AII]. L'uso di STR di per sé non può essere un elemento chiave per contribuire a ridurre il rischio di aderenza selettiva ai singoli farmaci del regime prescritto, a migliorare la qualità di vita e l'aderenza dei pazienti [3,4] [AII];
- Lo switch da diversi regimi, inclusi IP, verso la coformulazione TDF/FTC/EFV (al momento l'unica disponibile che racchiude, in un'unica compressa a somministrazione QD, una triplice terapia) che si è dimostrato sicuro ed efficace, anche se i pazienti che passavano da IP ad EFV mostravano una maggiore incidenza di eventi avversi, in particolare a livello del SNC [AI] [5].

Riduzione del numero di dosi/somministrazioni e di compresse giornaliere: strategie di semplificazione gestionale. Vantaggi, svantaggi, forza di raccomandazione e livello di evidenza:				
TIPO DI SWITCH	SCOPI	ALTRI POTENZIALI VANTAGGI	POTENZIALI SVANTAGGI	FORZA RACCOM./LIVELLO EVIDENZA
Da singole molecole in uso a coformulazioni degli stessi farmaci	Miglioramento aderenza e qualità di vita	Coformulazione	Nessuno	[AII]
Da NVP BID a NVP XR QD	Miglioramento aderenza e qualità di vita	Ridotto numero di compresse e somministrazioni	Nessuno	[AI]
Da IP/r a EFV	Per tossicità	Minore impatto gastrointestinale, coformulazione	Più eventi avversi, in particolare al SNC, minore barriera genetica	[AI]
Da IP/r a NVP	Per tossicità	Minore impatto gastrointestinale metabolico	Tossicità cutanea ed epatica nel breve termine, minore barriera genetica	[AI]
Da IP/r a ETR	Per tossicità	Minore impatto gastrointestinale metabolico	Tossicità cutanea nel breve termine, minore barriera genetica	[AI]
Da IP/r a raltegravir	Per tossicità	Minore impatto gastrointestinale e metabolico	Minore barriera genetica, non inferiorità non raggiunta in uno studio, regime comunque BID, non consigliato se precedenti fallimenti aNRTI e da effettuarsi dopo almeno 6 mesi di soppressione virologica	[BI]
Da enfuvirtide a raltegravir	Per tossicità	Diminuzione effetti locali dermatologici in sede di iniezione, migliore maneggevolezza e vantaggio sulla QoL	Nessuno	[AI]

Tab. 13 (L.G. Italiane, Luglio 2012).



Altre strategie di switch terapeutico. Vantaggi, svantaggi, forza di raccomandazione e livello di evidenza:				
TIPO DI SWITCH	SCOPI	ALTRI POTENZIALI VANTAGGI	POTENZIALI SVANTAGGI	FORZA RACCOM./LIVELLO EVIDENZA
Da NRTI timidinici o ddI a TDF o ABC	Ridurre lipoatrofia ed altre tossicità, ridurre numero di somministrazioni e compresse	Minore tossicità mitocondriale , maggiore compattezza, maggiore aderenza	Tossicità cardiovascolare (ABC), tossicità renale e ossea (TDF)	[AI]
Da TDF ad ABC	Per tossicità specifica	No su impatto rene e osso	Maggiore dislipidemia, tossicità cardiovascolare	[AIII]
Da ABC a TDF	Per tossicità specifica	Migliore impatto sui lipidi	Lieve impatto su rene e osso	[AIII]
Da EFV a NVP	Per tossicità specifica	Migliore impatto sui lipidi, migliore penetrazione SNC, riduzione tossicità neurologica	Tossicità cutanea ed epatica nel breve termine, no coformulazione	[AIII]
Da EFV a RAL	Per tossicità specifica	Riduzione tossicità neurologica di EFV	Aumento numero compresse	[BI]
Da NVP a EFV	Per tossicità specifica	Coformulazione	Maggiore impatto sui lipidi, disturbi SNC	[AIII]
Da LPV/r a ATV/r o DRV/r QD	Per tossicità specifica	Minore impatto sui lipidi e disturbi gastroenterici: ridotto numero di compresse e somministrazioni	No coformulazione con RTV; iperbilirubinemia con ATV	[AI]
Da DRV/r a BID a QD	Semplificazione	Semplificazione (ridotto numero di compresse e di somministrazioni) e riduzione tossicità lipidica	Solo in caso di assenza di mutazioni di resistenza a DRV/r	[AI]
Da ATV/r a ATV	Per tossicità specifica	Riduzione iperbilirubinemia, modesta riduzione lipidi	Non indicato in scheda tecnica in Italia, minore barriera genetica, non indicato con TDF e anti-acidi	[BII]

* Indicato nei pazienti con intolleranza a ritonavir. Suggestibile controllo del TDM.

Tab. 14 (L.G. Italiane, Luglio 2012).

6.5. Gestione primo fallimento virologico

L'impiego del primo regime terapeutico riportato da L.G. Italiane (Luglio 2012) consentirebbe più ampie scelte terapeutiche future (Tab.15),

PRIMO REGIME	SECONDO REGIME
2 NRTI + NNRTI	2 NRTI* + IP/r
2 NRTI + IP/r	2 NRTI* + IP/r*
2 NRTI + IP	2 NRTI* + IP/r*
3 NRTI	
* = Scelti sulla base del test di resistenza.	

Tab. 15 (L.G. Italiane, Luglio 2012; in evidenza gli aggiornamenti rispetto alle LG dell'Ottobre 2011).

6.6. Tossicità farmaci antiretrovirali:

Di seguito si riporta integralmente la Tab.16 riassuntiva delle LG italiane dei profili di tossicità farmacologica dei vari ARV. Si richiama altresì l'attenzione all'osservanza della normativa che regola la segnalazione notifica degli effetti collaterali e degli eventi avversi.

Valutazione del rischio di tossicità associata ai farmaci antiretrovirali

Esistono tossicità a breve e a lungo termine legate all'uso dei farmaci antiretrovirali. L'esposizione continuativa alla terapia antiretrovirale rafforza la necessità di un sistema di sorveglianza farmacologica *post-marketing* [BII]

La Tabella sintetizza le principali tossicità riferibili alle diverse classi e ai singoli farmaci emersi dagli studi registrativi o da importanti studi di coorte [25, 35, 36].

	RASH IPERSENSI BILITÀ	GASTROINT ESTINALE	TOSSICITÀ EPATICA	CARDIOV ASCOLA RE	OSSA		TOSSICI TÀ RENALE	SISTEM A NERVO SO	LIPODISTR OFIA	ALTERAZI ONI METABOLI CHE
NRTI										
AZT		X	X			■		X	X	X
d4T		X	X					X	X	X
ddI		X	X	X				X		X
3TC	■									
FTC	■									
ABC	X			X						
TDF					X		X			
NNRTI										
EFV	X		X					X		X
NVP	X		X							
ETV	X									
RPV	X									
IP										
IDV		X	X	X			X		X	X
SQV		X								
LPV		X		X			■			X
FPV	X	X		X						X
ATV							X			
DRV		X								
TPV			X					X		X
Inibitori della fusione										
ENF	X									
Inibitori Integrasi										
RAL	■					■				
Inibitori CCR5										
MVC			X							

Tab. 16 (L.G. Italiane, Luglio 2012; in evidenza gli aggiornamenti rispetto alle LG dell'Ottobre 2011).

6.7. EFFICACIA DI PENETRAZIONE LIQUORALE DEGLI ANTIRETROVIRALI (CPE SCORE)

CPE composito (ricavato dalla somma dei punteggi dei farmaci della combinazione), vi sono dati che indicano una maggiore neuroprotezione da parte di regimi con score compositi tra 6 e 8. Tuttavia non è stato validato con sicurezza un cut-off di CPE score associato a una minore prevalenza di replicazione liquorale o di alterazioni neurocognitive. Inoltre, lo score composito è maggiore o uguale a 6 per la maggior parte dei regimi correntemente utilizzati, mentre non è stato validato con regimi terapeutici a meno di tre farmaci.

6.8. COINFEZIONE HCV

Di seguito, integralmente riportata la Tab.17 dalle LG italiane, riferita al trattamento dell'epatite cronica C con le associazioni che prevedono l'impiego degli Inibitori delle Proteasi, farmaci innovativi, non ancora disponibili in commercio.

	Zidovudina, Stavudina, Didanosina	Sconsigliato§	Sconsigliato§
	Abacavir	Considerare alternative	Considerare alternative
	Lamivudina, emtricitabina	Possono essere impiegati	Possono essere impiegati
	Tenofovir	Può essere impiegato	Può essere impiegato
	Lopinavir Ritonavir	Sconsigliato	Sconsigliato*
	Darunavir Ritonavir	Sconsigliato	Sconsigliato*
	Atazanavir Ritonavir	Può essere impiegato	Sconsigliato*
	Fosamprenavir Ritonavir	Sconsigliato	Sconsigliato
	Tipranavir Ritonavir	Sconsigliato (non dati potenziali interazioni clinicamente significative)	Sconsigliato (non dati potenziali interazioni clinicamente significative)
	Efavirenz	Con	Sconsigliato°
	Nevirapina	Sconsigliato (non vi sono dati; potenziali interazioni clinicamente significative)	Sconsigliato (non vi sono dati; potenziali interazioni clinicamente significative)
	Rilpivirina	Può essere impiegato^	Non vi sono dati
	Etravirina	Può essere impiegato	Può essere impiegato

Tab. 17 (L.G. Italiane, Luglio 2012; in evidenza gli aggiornamenti rispetto alle LG dell'Ottobre 2011).

6.9. Fallimento terapeutico

Il fallimento viro-immunologico della terapia può determinare la progressione della malattia. La presenza di un **fallimento clinico** (inteso come insorgenza di eventi clinici HIV correlati dopo almeno 3 mesi di terapia antiretrovirale) non comporta istantaneamente la modificazione della terapia se il paziente è in soppressione virologica completa ed ha una risposta immunologia adeguata.

La definizione di **fallimento immunologico** non è di univoca interpretazione ed attiene sia al mancato raggiungimento di un valore soglia di linfociti CD4 (almeno 500/cmm dopo 6-12 mesi di ART) o un mancato incremento di almeno 50-100 cellule/cmm rispetto al valore iniziale in 6 mesi di ART o più genericamente la persistenza di CD4 al di sotto delle 200/cmm.

In presenza di una duratura risposta virologica (intesa come viremia <50 copie/ml dopo 6-12 mesi di ART) si configura la definizione di "immunological non responders".

Le strategie terapeutiche nei confronti di tali soggetti sono poco definite in quanto diversi tentativi sia di aumento del numero di farmaci antiretrovirali che l'utilizzo di immunomodulanti o di farmaci inibitori del co-recettore CCR5 non hanno dato risultati soddisfacenti e l'utilizzo di tali regimi è sconsigliato al di fuori di protocolli terapeutici.

Prima di modificare la terapia in soggetti che presentano **fallimento virologico** è opportuno accertarsi se il paziente è aderente alla terapia in atto e quali sono le cause della eventuale non aderenza.

La scelta del regime di terapia in soggetti che presentano fallimento virologico deve essere guidata dal Test di Resistenza, deve tener conto della eventuale non aderenza al regime precedente e dei costi del regime identificato. In generale si devono utilizzare almeno due farmaci attivi sulla base del Test di Resistenza. In assenza di almeno due farmaci attivi è meglio rimandare il cambiamento del regime in atto a meno che non sussistano condizioni di urgenza, cliniche o immunologiche.

A parità di condizioni (sensibilità e compattezza) è opportuno selezionare il regime dotato di costi più ridotti.

In generale:

1. in caso di fallimento a regime comprendente 2NRTI+EFV o NVP si raccomanda:
 - ✓ ottimizzazione di backbone nucleosidico ove possibile;
 - ✓ sostituzione di NNRTI con PI/r (ATV/r o LPV/r o DRV/r);
 - ✓ in caso di resistenze a tutta la classe NRTI associare PI/r a etravirina (in tal caso non utilizzare atazanavir per interazione sfavorevole con etravirina);
 - ✓ utilizzare associazioni comprendenti farmaci di altre classi qualora tali opzioni non siano percorribili;
2. in caso di fallimento a regime comprendente 2NRTI+PI/r si raccomanda:
 - ✓ ottimizzazione di backbone nucleosidico ove possibile;
 - ✓ sostituzione di PI/r con altro PI/r sulla base del Test di Resistenza;
 - ✓ in assenza di mutazioni alla classe dei PI è opportuno accertarsi su aderenza e favorire terapie più compatte.;
 - ✓ in caso di resistenze a tutta la classe NRTI valutare la possibilità di una duplice combinazione con etravirina ed un PI/r in assenza di mutazioni PI-relate (in tal caso non utilizzare atazanavir perché ha interazione sfavorevole con etravirina);
 - ✓ utilizzare associazioni comprendentifarmaci di altre classi qualora tali opzioni non siano percorribili;
3. in caso di fallimento a regime comprendente 2NRTI+raltegravir si raccomanda:
 - ✓ ottimizzazione di backbone nucleosidico ove possibile;
 - ✓ sostituzione del regime con tenofovir, efavirenz, emtricitabina in combinazione a dose fissa, ove possibile;
 - ✓ sostituzione del regime con 2NRTI+PI/r ove possibile.

L'utilizzo di maraviroc deve sempre essere documentato dalla presenza di test sul tropismo; l'utilizzo dello stesso in associazione a NNRTI deve essere riservato a casi con provata necessità clinica, dato che si deve raggiungere un dosaggio più elevato del farmaco, con conseguente aggravio dei costi.



Regimi terapeutici complessi, che prevedano 3 classi di farmaci o regimi non convenzionali, necessitano di un uso oculato e motivato, possibilmente nell'ambito di studi clinici.

Modificazione del regime di terapia per problemi di aderenza.

Un'ottimale aderenza ai farmaci antiretrovirali deve essere sempre perseguita per ottenere e mantenere il successo sia viro-immunologico che clinico del trattamento. Questo doppio beneficio, già descritto nel regime STR è possibile oggi con le nuove formulazioni in commercio ed in imminente commercializzazione.

La complessità, infatti, dei regimi di terapia e, in particolare, il numero di compresse da assumere quotidianamente, sono stati in passato motivo di insuccesso terapeutico.

Negli ultimi anni si è ovviato introducendo terapie combinate ovvero co-formulazioni che permettono un minor carico di compresse da assumere (STR).

L'utilizzo di inibitori delle proteasi con booster di ritonavir ha contribuito a tale risultato.

6.10. Sintesi tappe percorso sanitario:

→ Paziente Naive con viremia > 100.000 copie/ml

→ Come iniziare:

I dati clinici di questi ultimi anni hanno permesso una miglior distinzione fra l'efficacia virologica e la sicurezza di differenti combinazioni.

Piuttosto che raccomandare specifici componenti antiretrovirali per mettere a punto una combinazione, gli Esperti ora suggeriscono quali trattamenti sono raccomandati nei pazienti naive.

I trattamenti sono classificati come "Preferiti", "Alternativi", "Accettabili",

"Trattamenti che possono essere accettabili ma che richiedono maggiori dati", e "Trattamenti da utilizzare con cautela".

Quattro trattamenti sono ora nella lista dei "Preferiti" per i Pazienti Naive con viremia > 100.000 copie/ml:

1. TRUVADA + SUSTIVA (Efavirenz/Tenofovir/Emtricitabina) [AI]
2. TRUVADA + REYATAZ/r (Ritonavir-boosted Atazanavir + Tenofovir/Emtricitabina) [AI]
3. TRUVADA + PREZISTA/r (Ritonavir-boosted Darunavir + Tenofovir/emtricitabina) [AI]
4. TRUVADA + ISENTRESS (Raltegravir + Tenofovir/Emtricitabina) [AI]

I trattamenti a base di Fosamprenavir/r, Saquinavir/r e Lopinavir-ritonavir sono ora classificati come "Alternativi" [BI] invece di "Preferiti", ad eccezione che per le donne in gravidanza, per le quali lopinavir/ritonavir + zidovudina/lamivudina due volte al giorno rimane come "Preferito" [AI].

Inoltre vengono inseriti i trattamenti a base di rilpivirina e darunavir con le seguenti Raccomandazioni:

1. EVIPLERA (RPV/TDF/FTC1) [BI]
2. EDURANT + KIVEXA (RPV + ABC/3TC1) [BIII]
3. PREZISTA + KIVEXA (DRV/r + ABC/3TC1) [BIII].

7. MONITORAGGIO DEL PDTA

Il PDTA proposto necessita di un percorso di monitoraggio della sua applicazione per valutare eventuali incongruenze e suggerire percorsi di adeguamento agli standard, laddove vi siano carenze o criticità, coniugando efficacia terapeutica e compatibilità economiche.

A tal fine sono previste in capo alle Direzioni Sanitarie in collaborazione con i Direttori di UO Malattie Infettive e con i Direttori di UO Farmacia le seguenti azioni:

- ✓ Diffusione delle informazioni e raccomandazioni contenute nelle LG nazionali e nel presente protocollo regionale a tutti gli operatori sanitari coinvolti nella presa in carico di pazienti con infezione da HIV/AIDS.
- ✓ Audit interni per il controllo della appropriatezza prescrittiva, in particolare per i farmaci ad elevato impatto economico di regime di terapia.
- ✓ Controllo della distribuzione dei farmaci ai pazienti con l'obiettivo di non superare il limite prescritto di fornitura per un fabbisogno di **60 giorni per singolo ritiro.**



Le singole Amministrazioni devono quindi mettere a disposizione dei professionisti sanitari le informazioni inerenti il numero dei pazienti in trattamento ed i trattamenti farmacologici dispensati:

- 1) Numero totale di pazienti trattati nel periodo di riferimento, con possibilità di identificazione del singolo paziente e della terapia dispensata.
- 2) Numero totale di pazienti di nuova registrazione trattati nel periodo di riferimento, con possibilità di identificazione del singolo paziente e della terapia dispensata.
- 3) Numero totale di pazienti che nel periodo di riferimento hanno ricevuto un trattamento farmacologico antiretrovirale **Off-label o più costoso**:
 - Atazanavir 200 mg cps non boosterato
 - PI/r in monoterapia
 - Raltegravir 400 mg cpr
 - Darunavir 400mg, 600 mg e 800 mg cpr
 - Maraviroc 150/300 mg cpr

con possibilità di identificazione del singolo paziente.

Laddove vengano impiegati i farmaci di cui al punto 3, è richiesto che il prescrittore debba, motivarne la scelta, secondo le vigenti normative.

Un ulteriore monitoraggio è poi svolto a livello regionale da parte del gruppo di lavoro del Tavolo Tecnico "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale [P.D.T.A.] regionale del Paziente affetto da malattia HIV/AIDS" (Registro Decreti Dirigenti N° 7601 29/05/2012 della Regione Calabria) al quale va aggiunto un Rappresentante delle Associazioni Pazienti, relativamente a:

- 1) Valutazione dei dati sul consumo mensile dei farmaci in base al File F, audit semestrali del Tavolo Tecnico sopra detto con i Direttori delle Unità Operative di Malattie Infettive (o loro delegati) e possibilità di incontri supplementari, *ad personam*, nel caso si evidenziassero anomalie significative in alcune Unità Operative rispetto alle medie regionali.
- 2) Messa a punto, laddove non siano presenti, di strumenti dinamici in grado di analizzare i dati clinici in rapporto alle terapie prescritte e valutarne il rapporto costo/efficacia.
- 3) La revisione periodica del presente PDTA in relazione alla disponibilità di nuove Linee Guida nazionali, a variazioni del costo di alcuni farmaci ed alla immissione in commercio di nuovi farmaci che rappresentino innovazione tecnologica.

