

Regione Lazio

Decreti del Commissario ad Acta

Decreto del Commissario ad Acta 28 giugno 2017, n. U00244

Aggiornamento del Decreto "Razionalizzazione dell'uso dei farmaci per la terapia antiretrovirale HIV"

IL COMMISSARIO AD ACTA
(*delibera del Consiglio dei Ministri del 21 marzo 2013*)

OGGETTO: Aggiornamento del Decreto “Razionalizzazione dell’uso dei farmaci per la terapia antiretrovirale HIV”

IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA REGIONALE
IN QUALITA’ DI COMMISSARIO AD ACTA

VISTA la legge costituzionale 18 ottobre 2001, n. 3;

VISTA la legge statutaria 11 novembre 2004, n. 1 “Nuovo Statuto della Regione Lazio”;

VISTA la legge regionale n. 6 del 18 febbraio 2002, avente ad oggetto “Disciplina del sistema organizzativo della Giunta e del Consiglio e disposizioni relative alla dirigenza ed al personale regionale”, e successive modificazioni;

VISTO il regolamento regionale del 28 marzo 2013, n. 2, concernente: "Modifiche al regolamento regionale 6 settembre 2002, n. 1 (Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta Regionale) ed in particolare l'art. 8, comma 1;

VISTO il D.Lgs. 502/92 e successive modificazioni ed integrazioni;

VISTO il decreto legge 18 settembre 2001, n. 347, convertito con modificazioni, dalla legge 16 novembre 2001, n. 405, recante interventi urgenti in materia di spesa sanitaria;

VISTA la Deliberazione del Consiglio dei Ministri del 21 marzo 2013, con cui il Presidente della Regione Lazio Nicola Zingaretti è stato nominato Commissario ad acta per la prosecuzione del Piano di rientro dai disavanzi regionali del settore sanitario della Regione Lazio;

VISTA la Delibera di Giunta Regionale n. 723 del 14 dicembre 2015, con la quale è stato conferito al Dr. Vincenzo Panella l’incarico di Direttore della Direzione Regionale Salute e politiche Sociali;

VISTA la LEGGE 6 agosto 2015, n. 125 pubblicata su G.U. n.188 del 14-8-2015;

VISTO il Decreto del Commissario ad acta del 22 febbraio 2017, n. U0052 recante l’adozione del Programma Operativo 2016 - 2018 a salvaguardia degli obiettivi strategici di rientro dai disavanzi della Regione Lazio nel settore sanitario denominato “Piano di riorganizzazione, riqualificazione e sviluppo del Servizio Sanitario Regionale”;

RICONOSCIUTO che lo sviluppo della ricerca e dell’innovazione farmaceutica è comunque un valore imprescindibile per il paziente stesso;

IL COMMISSARIO AD ACTA
(delibera del Consiglio dei Ministri del 21 marzo 2013)

VISTE le nuove Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1, elaborate dalla Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali, in collaborazione con il Ministero della Salute pubblicate a novembre 2016;

CONSIDERATO che nel corso degli ultimi anni sono scaduti i brevetti di alcune molecole utilizzate nella terapia antiretrovirale e che nel 2017 è stato autorizzato all'immissione in commercio il primo back-bone nucleosidico equivalente e che nel 2018 si avranno ulteriori importanti genericazioni;

CONSIDERATO l'ingresso in commercio di nuovi farmaci per la terapia HIV che rappresentano un ampliamento delle opzioni terapeutiche;

CONSIDERATO che nel 2016 la spesa farmaceutica per i farmaci della terapia antiretrovirale è stata di € 89.987.715 e che rispetto al 2015 a fronte di un incremento di pazienti trattati si è avuta una riduzione di 1.749.353;

CONSIDERATO il gruppo di lavoro istituito con Determinazione n. B6839 del 31/12/2010 e Determinazione n. B0673 del 02/02/2011, e integrato con la partecipazione di un rappresentante dell'associazione pazienti con Determina G03993/2015;

VISTI i DCA U0045/2011 e il DCA U0002/2014 e, verificata da parte del gruppo di lavoro, l'aderenza alle linee di indirizzo che ha consentito a fronte di una crescita annua di circa 1000 nuovi assistiti avviati al trattamento una sostanziale stabilità nella spesa farmaceutica sostenuta;

CONSIDERATO che nelle Linee guida a parità di rango terapeutico le opzioni di trattamento presentano costi diversi;

RITENUTO necessario valorizzare la strategia di semplificazione che a parità di efficacia può costituire un miglioramento nell'aderenza ad un trattamento cronico;

RITENUTO opportuno dare mandato al gruppo di lavoro di elaborare un nuovo documento che tenga conto delle mutate opzioni terapeutiche e che fornisca valutazioni economiche secondo un modello di budget impact ai fini della sostenibilità;

VISTO il documento, elaborato dal gruppo di lavoro, in cui si effettua l'analisi dei diversi regimi terapeutici con un rango che coniuga efficacia, evidenze scientifiche e costo del farmaco e che mostra come, a fronte dei diversi costi derivanti dalle opzioni terapeutiche disponibili, un maggior utilizzo del prodotto a minor costo, consenta un contenimento dei costi sanitari senza intaccare la qualità dell'assistenza e della cura, in un'ottica di sostenibilità della spesa;

IL COMMISSARIO AD ACTA
(*delibera del Consiglio dei Ministri del 21 marzo 2013*)

CONSIDERATO che il documento raccomanda, come principio generale nel mantenimento/semplificazione, in presenza di una dimostrata evidenza di efficacia clinica e in assenza di controindicazioni, di considerare il cambio verso regimi terapeutici caratterizzati da un minore impatto economico rispetto al regime corrente

CONSIDERATO che, all'interno del documento, è stato valutato l'impatto derivante dall'introduzione di farmaci equivalenti che, come specificato anche nelle Linee guida nazionali, soprattutto nel paziente naive potrebbe produrre una riduzione dei costi, mantenendo la qualità dell'intervento, nonché l'impatto dell'utilizzo di terapie che a parità di rango terapeutico presentino miglior rapporto costo/terapia;

DATO ATTO che il presente atto, per la sua natura, non è soggetto alla procedura di concertazione con le parti sociali;

DECRETA

per i motivi di cui in premessa che formano parte integrante e sostanziale del presente provvedimento:

- di ratificare il documento “Percorso Terapeutico Regionale sulla Terapia Antiretrovirale III Edizione”, stilato dal gruppo di lavoro che costituisce parte integrante del presente decreto (Allegato A), e verificarne la puntuale applicazione;
- di dare mandato alle Direzioni Generali delle Aziende Sanitarie di diffondere e implementare il presente provvedimento tra tutti gli operatori sanitari, anche attraverso programmi di formazione specifica;
- prevedere la produzione di un modello per la valutazione d'impatto economico ed assistenziale del protocollo a livello regionale, comprensivo anche dei costi totali dell'assistenza, secondo metodologia di Health Technology Assessment (HTA);
- monitorare l'applicazione del documento.

Di pubblicare il presente decreto sul Bollettino Ufficiale della Regione Lazio, nonché di renderla nota sul sito web della Regione Lazio all'indirizzo www.regione.lazio.it nel link dedicato alla sanità.

NICOLA ZINGARETTI

Protocollo Terapeutico Regionale sulla Terapia Antiretrovirale

III Edizione

28 giugno 2017

Gruppo di Lavoro Terapia Antiretrovirale Regione Lazio

INMI Lazzaro Spallanzani

Andrea Antinori

Enrico Girardi

Giuseppe Ippolito

Silvia Murachelli

Policlinico Umberto I

Vincenzo Vullo

Gabriella D'Ettorre

Policlinico Tor Vergata

Massimo Andreoni

Policlinico A. Gemelli

Roberto Cauda

Enrica Tamburrini

CEIS Università Tor Vergata

Francesco Saverio Mennini

Associazione Pazienti NPS

Maria Rosaria Iardino

Area Risorse Farmaceutiche

Lorella Lombardozzi

Alessandra Mecozzi

Introduzione

L'inizio e il cambio della terapia antiretrovirale combinata (cART) sono regolati da Linee-guida nazionali [1] e internazionali, in cui le opzioni terapeutiche sono selezionate in base all'evidenza scientifica derivata dai risultati di trials clinici controllati e studi osservazionali, applicando criteri di ranking fondati sulla forza della raccomandazione e qualità della evidenza scientifica.

I diversi regimi di terapia hanno tuttavia, a parità di evidenza scientifica, un differente impatto economico, e per combinazioni comparabili su un piano dei requisiti di efficacia, esiste un'ampia variabilità di prezzo, che comporta rilevanti conseguenze sulla spesa farmaceutica.

I costi della malattia da HIV e della terapia antiretrovirale sono riportati in crescente aumento in vari paesi europei, e tale incremento appare in buona parte dovuto all'aumento delle persone con HIV che accedono alla diagnosi e alla cura nei servizi sanitari nazionali, anche per effetto dei nuovi criteri universali di inizio della terapia [2]. I costi della malattia da HIV sono quindi stimati in progressivo aumento, visto l'incremento dei casi diagnosticati e della sopravvivenza dei pazienti in trattamento [3-4]. Il governo della spesa per farmaci antiretrovirali non può quindi derivare unicamente dal controllo dell'appropriatezza della prescrizione o da limitazioni registrative, come avviene in altre aree terapeutiche, ma deve far riferimento all'elaborazione di Percorsi Diagnostici e Terapeutici Assistenziali (PDTA) che, nell'ambito delle scelte prioritarie definite nei documenti di raccomandazione nazionali e internazionali, individuino le opzioni preferibili in base a modelli di analisi dei costi [5-6].

Le nuove Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali (ARV) e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1, elaborate dalla Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali, in collaborazione con il Ministero della Salute – Sezioni L e M del Comitato Tecnico Sanitario (CTS), e pubblicate a novembre 2016 [1], nonché l'andamento della spesa farmaceutica per i farmaci della terapia antiretrovirale degli ultimi anni [7], rendono necessario un aggiornamento del Protocollo Regionale sulla Terapia Antiretrovirale recepito con DCA U00002/2014.

Metodologia generale

Il presente Protocollo si compone di quattro parti:

- a) Quando iniziare il trattamento nel paziente naive;
- b) Scelte terapeutiche consigliate nel paziente naive;
- c) Scelte terapeutiche consigliate nel mantenimento/semplificazione (ottimizzazione della terapia);
- d) Scelte terapeutiche consigliate nel paziente al primo fallimento e successivi

Per la gestione delle strategie terapeutiche, il presente documento è focalizzato soprattutto nella scelta del regime iniziale nel paziente naive che inizia il trattamento e nella ottimizzazione della terapia nel soggetto con stabile soppressione virologica. Non contiene indicazioni articolate in merito alla gestione del fallimento virologico. La gestione del paziente con fallimento virologico risponde infatti al criterio prioritario dell'applicazione del concetto di opzioni terapeutiche guidate dal test genotipico di resistenza, e si presta in misura minore a un principio di standardizzazione basato sul rapporto tra costi ed efficacia.

La selezione dei regimi di terapia è stata guidata, laddove possibile come nella terapia del paziente naive, sulla base del ranking e delle regole indicate nel documento di "*Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Versione 22 novembre 2016*", elaborato dalla Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT), in collaborazione con il Ministero della salute, Sezioni L e M del Comitato Tecnico Sanitario [1], che è stato considerato il riferimento di base per l'evidenza scientifica delle decisioni terapeutiche.

Aspetti innovativi del Protocollo Terapeutico 2017

Il presente documento ,oltre a confermare la validità del percorso intrapreso nel 2011 e proseguito nel 2014, si è focalizzato su alcuni aspetti prioritari:

a) *Incremento dei soggetti sottoposti a trattamento ARV.*

Ampi studi randomizzati in soggetti naive con CD4 >500 cell/mm³, hanno dimostrato che l'inizio precoce della terapia è associato a beneficio clinico (riduzione della progressione verso eventi AIDS o morte) [2], e alla riduzione del rischio di trasmissione dell'infezione al partner sieronegativo [8]. L'inizio precoce della terapia è inoltre costo-efficace [9-12], associandosi nel lungo periodo a una riduzione dei costi totali della malattia. Per tale motivo, attualmente tutte le Linee-Guida a livello internazionale sulla Terapia Antiretrovirale raccomandano di iniziare la terapia in tutti i soggetti HIV, indipendentemente dal numero di CD4. Tale indicazione comporterà nei prossimi anni un incremento dei soggetti trattati e quindi dei costi sostenuti a livello della terapia antiretrovirale.

Il presente documento si pone come obiettivo di applicare un criterio generale di utilizzo della terapia antiretrovirale che coniughi sostenibilità/accesso alle cure e appropriatezza. In tal senso, un verosimile aumento dei pazienti in trattamento è stato assunto nel modello di valutazione farmaco-economica, e la sua sostenibilità in termini

economici è stata garantita in buona parte dalle misure di appropriatezza e di strategia di costo-efficacia applicate nella gestione complessiva della terapia.

- b) *Strategie di terapia (inizio terapia, mantenimento/semplificazione, primo fallimento virologico) con regimi di superiore costo-efficacia.*

Il presente documento, a partire dall'impianto di evidenza e raccomandazioni delle Linee-Guida Italiane 2016 [1], **intende favorire, nella definizione delle scelte terapeutiche da privilegiare a livello regionale, il principio del vantaggio economico a parità di efficacia terapeutica.** Sia nella terapia iniziale del paziente naive, che nelle strategie di mantenimento/semplificazione (ottimizzazione), il principio guida deve essere quello di **privilegiare, a parità di efficacia documentata da evidenze scientifiche, le opzioni caratterizzate da un costo inferiore.**

- c) *Scadenze brevettuali.*

Al momento, per diversi farmaci antiretrovirali appartenenti alla classe degli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) ancora in uso e raccomandati, il brevetto è scaduto (abacavir, lamivudina, emtricitabina, abacavir/lamivudina) o è in scadenza imminente (tenofovir disoproxil fumarato/efavirenz/emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina). Scaduto anche il brevetto di due farmaci della classe degli inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (efavirenz e nevirapina), ancora in uso, ma considerati alternativi (efavirenz) o non consigliati (nevirapina) dalle Linee-Guida Italiane 2016. Tali **scadenze brevettuali devono essere considerate un'importante opportunità per la sostenibilità del sistema** e gestite in modo rigoroso, in considerazione del fatto che ad ogni scadenza brevettuale si ha una riduzione media del costo del farmaco branded di almeno il 40% e di una quota significativamente superiore per il farmaco equivalente. Dati di letteratura in Europa e negli USA indicano un vantaggio di costo-efficacia associato all'introduzione dei generici nel mercato [13-15].

- d) *Compattazione del regime, genericazione e aderenza alla terapia.*

In base alle normative nazionali ed europee, il farmaco equivalente possiede gli stessi requisiti di efficacia e sicurezza del farmaco branded e quindi costituisce, come detto in precedenza, un'importante risorsa per il SSN.

Nel caso del paziente naive, il farmaco equivalente potrebbe essere utilizzato in schemi che lo comprendono, anche non ricorrendo obbligatoriamente alla somministrazione in singola compressa (STR), laddove quest'ultima soluzione rappresenti un aggravio dei costi. Questo, in considerazione del fatto che la maggior parte dei regimi oggi raccomandati dalle Linee-Guida Italiane 2016 sono disponibili in 2 compresse/die QD, che comprendendo anche il farmaco generico, e che la formulazione del regime in due compresse, assunte una sola volta al giorno, rappresenta comunque una riduzione del pill burden appropriata per conseguire gli obiettivi della massimizzazione dell'aderenza e del successo virologico [16]. Da una recente meta-analisi da studi randomizzati, non comprendente trial con regimi STR, è stato dimostrato come il basso pill burden del regime risulti significativamente associato a un'aderenza migliore e a una superiore efficacia virologica [17]. Il vantaggio dei regimi STR sugli outcome dell'aderenza e della persistenza in trattamento risulta inoltre massimo se confrontato a regimi con più di una somministrazione quotidiana,

ma non risulta altrettanto netto il beneficio della STR quando confrontato a regimi somministrati una sola volta al giorno, in particolare in condizioni di minime differenze nel numero di compresse [18].

Nel paziente experienced, già in trattamento con un regime STR, rimane comunque opportuno considerare sia il vantaggio di costo-efficacia legato alla introduzione del generico, sia la continuità terapeutica nei pazienti in trattamento con il farmaco STR branded che ha perso la copertura brevettuale. Questo anche al fine di non perdere i vantaggi acquisiti con l'impiego crescente delle co-formulazioni, che hanno garantito negli anni un significativo miglioramento nei livelli di aderenza al trattamento [19], variabile in grado di influenzare la costo efficacia di un regime [20]. E questo anche in quanto l'uso di STR di per sé, come indicato nelle Linee-guida Italiane 2016 [1], può essere un elemento chiave per contribuire a migliorare la qualità di vita e l'aderenza dei pazienti [All].

e) *Valutazioni farmaco-economiche.*

Una valutazione di costo-efficacia si basa sulla combinazione degli effetti incrementali di salute e degli effetti incrementali di costo. Nelle condizioni caratterizzate da un aumento del costo con minori benefici di salute o da una riduzione del costo con aumento dei benefici di salute, una stretta valutazione farmaco-economica formale non appare necessaria. Infatti, se un intervento è più efficace e consente di risparmiare risorse va evidentemente adottato (dominante). Al contrario, se un intervento è meno efficace e più costoso, non va evidentemente adottato (dominato). Le situazioni intermedie sono quelle a cui si applica generalmente l'analisi di costo-efficacia. La situazione più frequente è quella in cui un intervento maggiormente efficace è anche più costoso. L'analisi farmaco-economica interviene per valutare quale deve essere il costo che si è disposti a pagare in più per ottenere il beneficio atteso. Il limite massimo di tale incremento di costo costituisce la soglia della costo-efficacia, espressa in genere in €/QALY (quality-adjusted life years) guadagnati. L'altra condizione intermedia, che è costituita da un intervento meno efficace a costi inferiori, è più complessa nella sua valutazione clinica ed etica. Nel campo della terapia antiretrovirale, visti i fondamentali benefici di salute guadagnati negli ultimi 20 anni per effetto della crescente efficacia delle terapie, che hanno modificato profondamente morbilità, mortalità e attesa di vita della popolazione HIV positiva, questa specifica condizione, espressa dal quesito su quanto si può essere disposti a rinunciare in efficacia per avere un intervento cost-saving, non trova nella maggior parte dei casi una giustificazione etica e di sanità pubblica. Per tale motivo, nel presente documento, saranno considerate solo le altre condizioni, quella dominante (laddove presente), e quella in cui la costo-efficacia consiste nel definire l'incremento di costo adeguato per supportare un intervento di maggiore efficacia. In termini pratici, la maggior parte dei risultati degli studi controllati sono di non-inferiorità rispetto ai controlli. Quindi la condizione più comune di applicazione dei principi di costo-efficacia, sarà quella di preferire, a parità di efficacia (non-inferiorità o equivalenza) il regime terapeutico meno costoso. Nella valutazione del beneficio clinico e della non-inferiorità (o equivalenza) tra regimi, andrà considerato non solo l'outcome di efficacia, ma anche l'eventuale beneficio in termini di tossicità, tollerabilità o convenienza (aderenza al trattamento).

Quando iniziare il trattamento

Al momento tutte le principali Linee-Guida internazionali [1,21-24] raccomandano l'accesso universale al trattamento antiretrovirale, indipendentemente dal livello dei CD4. Tale raccomandazione si basa sulla evidenza di beneficio clinico, riduzione del rischio di trasmissione di HIV al partner sieronegativo e superiore costo-efficacia della terapia precoce.

Per tale motivo, si rimanda a quanto indicato nelle Linee-Guida Italiane 2016 [1], secondo cui **la terapia antiretrovirale deve essere iniziata in tutti i soggetti HIV [AI]**, inclusi quelli diagnosticati durante l'infezione acuta, tenuto anche conto dell'elevata possibilità di trasmissione durante questa fase dell'infezione, e anche nei cosiddetti élite HIV controllers, in quanto questi ultimi presentano un numero maggiore di eventi clinici rispetto ai soggetti in terapia antiretrovirale.

L'inizio della terapia antiretrovirale, specialmente se in presenza di un numero elevato di linfociti T CD4+ (es. >500 cellule/mL), non può comunque prescindere da un'adeguata informazione e preparazione del paziente in rapporto sia ai potenziali benefici (migliore recupero immunologico, riduzione del rischio di progressione clinica, riduzione della probabilità di trasmissione al partner sieronegativo), sia ai rischi a lungo termine connessi ad un'assunzione che al momento deve essere considerata cronica (potenziali tossicità croniche dei farmaci, difetti di aderenza al trattamento).

Opzioni terapeutiche raccomandate nella terapia iniziale del paziente HIV naive

Regimi raccomandati per l'inizio della terapia

Il principio guida del presente documento è quello di **raccomandare**, nell'ambito delle scelte della prima linea di terapia [1], viste le caratteristiche del paziente, **le opzioni caratterizzate da un più vantaggioso rapporto tra rango di raccomandazione e costo**.

Come **principio generale nella terapia iniziale del paziente naive, a parità di criterio di validità clinica (espresso dal grado di evidenza secondo quanto riportato nelle Linee-Guida Italiane), in assenza di controindicazioni, è fortemente raccomandato privilegiare i regimi a minor costo (Tabella 1)**.

Tabella 1. Elenco dei regimi antiretrovirali raccomandati [AI o AII/BI] nella terapia del paziente naive, in base al livello di raccomandazione secondo le LG Italiane [1], al numero di compresse e somministrazioni/die e al costo mensile.

REGIME	RACCOMANDAZIONE (LG SIMIT 2016)*	N. compresse/die (somministrazioni/die)	COSTO§ (€/mese)
Regimi con costo mensile < € 500/mese			
TDF/FTC (generico)** + RPV (Edurant®)#	AI	2 (1)	450,19**
Regimi con costo mensile tra € 500 e € 700			
TDF/FTC/RPV (Eviplera®)#	AI	1 (1)	598,79
TAF/FTC/RPV (Odefsey®)#	AI	1 (1)	598,79
ABC°/3TC (generico) + DTG (Tivicay®)	AI	2 (1)	577,69
TDF/FTC (generico)** + RAL (Isentress®)	AI	3 (2)	658,33**
ABC°/3TC/DTG (Triumeq®)	AI	1 (1)	671,33
Regimi con costo mensile > € 700			
TDF/FTC (generico)** + DTG (Tivicay®)	AI	2 (1)	714,62**
TAF/FTC (Descovy®) + ATV/COBI (Evotaz®)	AII/BI	2 (1)	764,01
TAF/FTC (Descovy®) + ATV (Reyataz®) + RTV (Norvir®)	AII/BI	3 (1)	764,47
TAF/FTC (Descovy®) + DRV/COBI (Rezolsta®)	AII/BI	2 (1)	774,06
TAF/FTC (Descovy®) + DVR (Prezista 800®) + RTV (Norvir®)	AII/BI	3 (1)	779,28
EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya®)	AI	1 (1)	796,40
EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild®)	AI	1 (1)	797,60
TAF/FTC (Descovy®) + RAL (Isentress®)	AI	3 (2)	845,43
TDF/FTC (Truvada®) + RAL (Isentress®)	AI	3 (2)	877,76
TAF/FTC (Descovy®) + DTG (Tivicay®)	AI	2 (1)	901,72
TDF/FTC (Truvada®) + DTG (Tivicay®)	AI	2 (1)	934,05

* In accordo con la Tabella 2a del capitolo "Come Iniziare" delle LG Italiane 2016 [1]; A=regime raccomandato in tutte le condizioni (in verde); A/B=regime raccomandato solo in particolari condizioni (in giallo); I=evidenza da studi randomizzati; II=evidenza da analisi post-hoc di studi randomizzati o da studi osservazionali, III=evidenza da opinioni di esperti.

° ABC va utilizzato solo nei soggetti con negatività dell'allele HLA-B*5701 e con cautela in soggetti con elevato rischio cardiovascolare;

TDF/FTC+RPV, TDF/FTC/RPV o TAF/FTC/RPV raccomandati solo nei casi con HIV-RNA <100.000 copie/mL e CD4 >200 cell/mm³

§ Costo regime in €/mese IVA compresa.

** Il costo di TDF/FTC generico è assunto come al 50% del costo attuale di TDF/FTC (Truvada®).

I dati ufficiali (Fonte: FARMED) sui consumi da regimi iniziali di terapia nel paziente naive nella Regione Lazio nell'anno 2016 (**Tabella 2**), indicano come la prescrizione sia ancora orientata verso regimi ad alto costo in circa il 40% delle scelte. Appare quindi necessaria una modifica dei criteri di indirizzo che, pur rispettando le valutazioni di efficacia, sicurezza e convenienza dei regimi, in accordo con quanto stabilito dalla letteratura scientifica e recepito come dato di evidenza dalle Linee-Guida Italiane 2016 [1], consideri come criterio di priorità l'impatto economico e il costo delle combinazioni.

Tabella 2 – Primi regimi di trattamento (in ordine decrescente di utilizzo) nei pazienti naive nell'anno 2016 nei centri clinici della Regione Lazio.

Schema Terapeutico	Totale	%
Tenofovir/Emtricitabina/Rilpivirina	229	18,1%
Tenofovir/Emtricitabina+Raltegravir	203	16,0%
Elvitegravir/Cobicistat/Tenofovir/Emtricitabina	195	15,4%
Tenofovir/Emtricitabina+Dolutegravir	124	9,8%
Abacavir/Lamivudina+Dolutegravir	83	6,6%
Tenofovir/emtricitabina+Darunavir+Ritonavir	81	6,4%
Tenofovir/Emtricitabina/Efavirenz	75	5,9%
Tenofovir/Emtricitabina+Atazanavir+Ritonavir	53	4,2%
Tenofovir/Emtricitabina+Darunavir+Ritonavir +Raltegravir	22	1,7%
Abacavir/Lamivudina+Darunavir+Ritonavir	14	1,1%
Darunavir+Ritonavir+Raltegravir	12	0,9%
Darunavir+Ritonavir+Lamivudina	11	0,9%
Lopinavir/Ritonavir+Tenofovir/Emtricitabina	10	0,8%
Tenofovir/Emtricitabina+Nevirapina	9	0,7%
Darunavir+Ritonavir+Dolutegravir	8	0,6%
Abacavir/Lamivudina+Atazanavir+Ritonavir	6	0,5%
Altro	131	10,3%

In accordo con l'analisi di scenario assunta come base delle decisioni cliniche, nell'ambito delle opzioni preferenziali nella terapia iniziale del paziente naive, *si raccomandano le seguenti regole nella scelta delle strategie terapeutiche:*

- a) Nella scelta del terzo farmaco, andranno privilegiati regimi basati su rilpivirina, (se combinata con TDF/FTC o TAF/TFC, ma solo in pazienti con HIV-RNA pre-terapia <100.000 copie/mL e CD4 >200 cell/mm³) o su dolutegravir (se combinato con ABC/3TC), caratterizzati da un più vantaggioso rapporto di costo/efficacia;

- b) Regimi terapeutici con un rapporto di costo-efficacia meno favorevole, quali quelli basati su inibitori delle proteasi (atazanavir o darunavir, rinforzati da ritonavir o cobicistat) o su inibitori delle integrasi quali dolutegravir, raltegravir o elvitegravir/cobicistat, associati o combinati in singola compressa con TDF/FTC o TAF/FTC, sono da utilizzare preferibilmente laddove regimi di pari rango di efficacia ma più economici (quali quelli basati su rilpivirina o su dolutegravir combinato con ABC/3TC), non siano utilizzabili o abbiano limitazioni di utilizzo;
- c) Le opzioni di regimi in singola compressa (STR) vanno considerate come particolarmente vantaggiose nel paziente naive, al fine di migliorare l'aderenza del paziente alla terapia. Tuttavia va considerato che, al momento, l'opzione STR non ha sicuri dati di evidenza di superiorità in tutte le combinazioni, in termini di aderenza ed efficacia virologica, rispetto a regimi con 2 compresse in singola somministrazione (2 compresse QD), e di conseguenza l'opzione basata su 2 compresse QD va considerata come più che accettabile. Regimi BID o con >2 compresse QD, vanno considerati come meno vantaggiosi in termini di aderenza terapeutica e riservati a condizioni particolari;
- d) Nella scelta del backbone nucleosidico, la strategia dovrà essere compatibile con un incremento dell'utilizzo di ABC/3TC (di cui è disponibile la formulazione generica), pur con le limitazioni di impiego poste dalle Linee-Guida nei pazienti con positività dell'allele HLA-B*5701 o elevato rischio cardiovascolare;
- e) Sempre in merito alla scelta del backbone nucleosidico, va evidenziato che le Linee-Guida Italiane 2016 pongono in ranking AI sia i regimi contenenti TDF/FTC che TAF/FTC. In attesa della formulazione generica di TDF/FTC, l'opzione basata su TAF/FTC, al momento del 30% più economica di TDF/FTC branded (Truvada[®]), ma egualmente efficace e meno tossica, è da considerarsi conseguentemente dominante secondo la valutazione farmaco-economica. Tale situazione andrà rivalutata dopo la commercializzazione di TDF/FTC generico, il cui costo inferiore atteso di almeno il 50% all'attuale costo del branded (Truvada[®]) consentirà di inserire i regimi basati su TDF/FTC in una valutazione di costo-efficacia [25].
- f) In base ai dati di linee-guida e all'evidenza di letteratura, è possibile identificare alcune condizioni (caratteristiche del paziente, tipo di terzo farmaco associato) correlate a un utilizzo costo-efficace di TDF/FTC generico. Il backbone TDF/FTC generico, potrebbe essere mantenuto all'interno di regimi di combinazione con efavirenz, rilpivirina e raltegravir, in cui gli effetti renali di TDF risultano minimizzati dalle caratteristiche di maggior sicurezza del terzo farmaco combinato. Anche l'associazione TDF/FTC generico con dolutegravir appare sufficientemente sicura, in quanto eventuali effetti sulla creatinina appaiono in massima parte legati all'effetto inibitorio sulla secrezione tubulare della creatinina e non a un reale aumento del rischio di tubulopatia. Al contrario, utilizzando inibitori delle proteasi (atazanavir o darunavir) con il boost di ritonavir o cobicistat, o inibitori delle integrasi come elvitegravir/cobicistat, l'impiego del TAF/FTC consente una maggior sicurezza rispetto a TDF/FTC, anche per il maggior rischio di tossicità renale associato agli effetti del boost con ritonavir o cobicistat sui livelli extracellulari di TDF. In tali combinazioni quindi il backbone TAF/FTC è da preferire nell'utilizzo clinico, anche sulla base di una valutazione di costo-efficacia. L'impiego del TDF/FTC (sia branded che generico), dovrebbe inoltre essere utilizzato con cautela nei pazienti a più elevato rischio di danno renale od osseo, quali pazienti con insufficienza

renale (e-GFR <60 mL/min), soggetti anziani (over 65), donne in menopausa, soggetti ad alto rischio di sviluppare osteoporosi.

- g) Nei pazienti AIDS presenters, essendo necessario iniziare il trattamento entro 2 settimane, prima del risultato del test di resistenza genotipica, è necessario utilizzare farmaci ad elevata barriera genetica (inibitori delle proteasi, dolutegravir), anche se gravati da un costo superiore. Una volta disponibili i risultati del test di resistenza genotipica, è possibile cambiare il trattamento verso un regime a costo più contenuto, laddove le condizioni cliniche lo consentano;
- h) Nei pazienti con infezione acuta (PHI), vista la necessità di iniziare quanto prima possibile la terapia (al fine di migliorare il controllo dell'infezione nei reservoirs), non è possibile attendere i risultati del test di resistenza genotipica e del test genetico sulla espressione dell'allele HLA-B*5701. E' quindi necessario iniziare una terapia con un regime basato su
 - a) alta barriera genetica (PI-boosted o dolutegravir);
 - b) TDF/FTC o TAF/FTC (vista la impossibilità ad iniziare ABC e la superiore barriera genetica di tenofovir ed emtricitabina). Al fine di garantire un decay rapido e una barriera genetica adeguata a prevenire la selezione di resistenza (in caso di sottostante resistenza primaria trasmessa), è accettabile, limitatamente alla fase di induzione, una terapia con 4 farmaci (es. TDF/FTC o TAF/FTC+PI-boosted+dolutegravir), da semplificare verso regimi meglio tollerati e più economici, una volta disponibili i dati di resistenza e il test HLA-B*5701;
- i) La selezione del regime terapeutico dovrà comunque rispettare un criterio che tenga conto, oltre che del costo e dell'efficacia, anche delle caratteristiche individuali del paziente, e di fattori quali la frequenza di eventi avversi, l'aderenza, il rischio di resistenza al fallimento virologico. L'impostazione del regime terapeutico di prima linea dovrà inoltre tenere in considerazione la possibilità successiva di semplificazione, in un'ottica di ottimizzazione a lungo termine sia del trattamento che dei parametri economici.

Resta comunque importante sottolineare che, così come indicato nelle LG Italiane 2016, oltre alle caratteristiche proprie dei diversi farmaci e delle diverse combinazioni (efficacia virologica e immunologica, compattezza/convenienza, tossicità e di tollerabilità, barriera genetica, esteso impiego clinico), la scelta della terapia di associazione d'esordio nel paziente con HIV, in rapporto alle priorità tra farmaci definite in precedenza, dovrà essere individualizzata sulla base di fattori che riguardano la situazione clinica generale e le caratteristiche del paziente, tra cui:

- a. Co-morbidità (malattia cardiovascolare, epatica, renale, neurocognitiva, psichiatrica, altre infezioni in atto e/o condizioni quali tossicodipendenza ecc.);
- b. Potenziali effetti avversi dei farmaci utilizzati;
- c. Potenziali interazioni con altri farmaci;
- d. Gravidanza in atto o prevista;
- e. Test genotipico di resistenza;
- f. Possibile aderenza al trattamento;
- g. Accettabilità della terapia (numero di compresse, numero di somministrazioni, modalità di assunzione);
- h. Numero di linfociti CD4+, non inferiori a 200/mm³ se si considera l'uso di rilpivirina;
- i. HLA-B*5701, se si considera l'uso di abacavir.

Nella **Tabella 3** sono riportate le modalità e le restrizioni nell'impiego dei vari regimi nel paziente naive, e le osservazioni principali in rapporto a quanto contenuto nelle LG Italiane [1].

Tabella 3. Regimi raccomandati (rango AI e AII/BI) nella terapia iniziale del paziente naive, in accordo con le raccomandazioni delle Linee-guida Italiane ARV [1]. Modalità e restrizioni di impiego.

Regimi	Rango secondo LG [1]	Modalità e restrizioni di impiego	Note
TDF/FTC (generico) + Rilpivirina (Edurant®) o TDF/FTC/Rilpivirina° (Eviplera®) o TAF/FTC/Rilpivirina (Odefsey®)	AI	Prima scelta nel paziente naive con HIV-RNA basale <100.000 c/mL e CD4 >200 cell/mm ³ . TDF non deve essere utilizzato in pazienti con insufficienza renale.	Regimi QD, anche in STR (solo Eviplera® e Odefsey®). Da utilizzare solo nei pazienti con <100.000 copie/mL di HIV-RNA e CD4 >200 cell/mm ³ . TAF/FTC/RPV (Odefsey®) al momento costo-efficace (meno tossico ed egualmente costoso) rispetto a TDF/FTC/RPV (Eviplera®). Da rivalutare la costo-efficacia del regime TAF/FTC/RPV con la disponibilità del TDF/FTC generico.
ABC/3TC (generico) + Dolutegravir (Tivicay®) o ABC/3TC/Dolutegravir (Triumeq®)		Prima scelta nel naive con HIV/RNA >100.000 copie/mL o CD4 <200 cell/mm ³ . Prima scelta (con ABC/3TC generico) e alternativa costo-efficace (con ABC/3TC/DTG in STR) anche nel paziente con HIV-RNA <100.000 copie/mL e CD4 >200 cell/mm ³ . ABC va utilizzato solo in pazienti con negatività dell'allele HLA-B*5701 e impiegato con cautela nel paziente con alto rischio cardiovascolare.	Regime QD e in STR (Triumeq®). Il regime ABC/3TC (generico) + DTG (2 compresse/die QD) consente un risparmio di costi, e va considerato potenziale prima scelta anche nel paziente con HIV-RNA <100.000 copie/mL o CD4 >200 cell/mm ³ .
TAF/FTC (Descovy®) + Atazanavir/cobicistat (Evotaz®) o Atazanavir (Reyataz®) + RTV (Norvir®)	AII/BI	Prima scelta nel paziente naive solo nel caso di inizio terapia senza test di resistenza genotipica (AIDS presenter, Infezione acuta). Potenziali interazioni farmacologiche (cobicistat o ritonavir)	Regime in 2 compresse/die (con cobicistat) o 3 compresse/die (con ritonavir) QD. Costo più elevato di altre combinazioni. TDF/FTC non utilizzabile con PI/boosted per più elevato rischio di danno renale o osseo.
TAF/FTC (Descovy®) + Darunavir/cobicistat (Rezolsta®) o Darunavir (Prezista®) + RTV (Norvir®)	AII/BI	Prima scelta nel paziente naive solo nel caso di inizio terapia senza test di resistenza genotipica (AIDS presenter, Infezione acuta). Potenziali interazioni farmacologiche (cobicistat o ritonavir)	Regime in 2 compresse/die (con cobicistat) o 3 compresse/die (con ritonavir) QD. TDF/FTC non utilizzabile con PI/boosted per più elevato rischio di danno renale o osseo.
Elvitegravir /Cobicistat/TAF/FTC (Genvoya®) o Elvitegravir/Cobicistat/TDF/FTC (Stribild®)	AI	Prima scelta nel naive con HIV-RNA >100.000 copie/mL in caso di non possibilità di impiego di ABC/3TC. Potenziali interazioni	Regimi STR. Il regime con TAF/FTC (Genvoya®) dominante su quello contenente TDF/FTC (Stribild®) (superiore efficacia a 144 settimane, meno

Protocollo ART Regione Lazio - III Edizione 2017

		farmacologiche (cobicistat).	tossico e meno costoso). Non è al momento ipotizzabile una combinazione comprendente generico.
TDF/FTC (Truvada®) o TDF/FTC (generico) o TAF/FTC (Descovy®) + Dolutegravir (Tivicay®)	AI	Regimi ad alta barriera genetica. Alternativo a ABC/3TC+DTG o ABC/3TC/DTG (Triumeq®) nei pazienti con HIV-RNA >100.000 copie/mL. Alternativo ai regimi con PI/boosted in caso di inizio terapia prima della disponibilità di test di resistenza genotipica (AIDS presenter, Infezione acuta). TDF non deve essere utilizzato in pazienti con insufficienza renale.	Regimi in 2 compresse/die QD. Costo elevato rispetto ad altre combinazioni. Il regime con TAF/FTC (Descovy®) al momento dominante (meno tossico e meno costoso) rispetto a quello con TDF/FTC (Truvada®). Da rivalutare la costo-efficacia del regime TAF/FTC + Dolutegravir con la disponibilità del TDF/FTC generico.
TDF/FTC (Truvada®) o TDF/FTC generico o TAF/FTC (Descovy®) + Raltegravir (Isentress®)	AI	Il regime di RAL+TDF/FTC generico di costo-efficacia comparabile a ABC/3TC/DTG (Triumeq®) nel naive con HIV-RNA >100.000 copie/mL. La combinazione di RAL + TDF/FTC (Truvada®) o TAF/FTC (Descovy®) è al momento, visto il costo più elevato e la somministrazione BID, da considerare solo in caso di gravi interazioni farmacologiche o in pazienti con controindicazioni ad altri regimi di scelta. TDF non deve essere utilizzato in pazienti con insufficienza renale.	Regime BID. Costo elevato rispetto ad altre combinazioni. Il regime con TAF/FTC (Descovy®) al momento dominante (meno tossico e meno costoso) rispetto a quello con TDF/FTC (Truvada®). Da rivalutare la costo-efficacia del regime TAF/FTC + Raltegravir con la disponibilità del TDF/FTC generico.

TDF=tenofovir disoproxil fumarato; TAF=tenofovir alafenamide; FTC=emtricitabina; ABC=abacavir; 3TC=lamivudina.
 QD=regime somministrabile una volta al giorno; BID=regime somministrabile due volte al giorno.

Figura 1 - Algoritmo sulle opzioni iniziali di terapia nel paziente HIV naive con infezione cronica, viremia <100.000 copie/mL e CD4 >200 cell/mm₃.

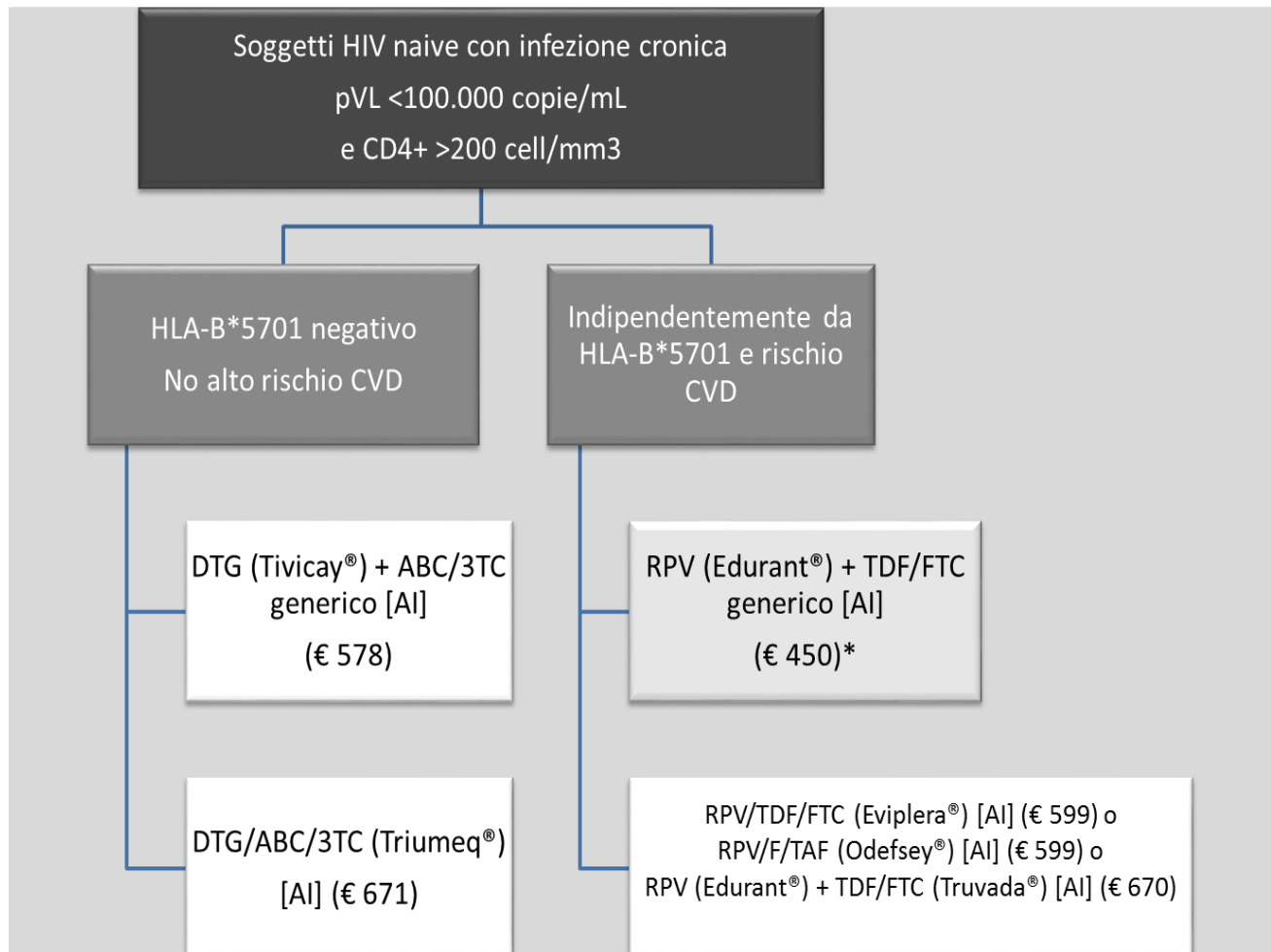


Figura 2 - Algoritmo sulle opzioni iniziali di terapia nel paziente HIV naivo con infezione cronica, viremia >100.000 copie/mL o CD4 >200 cell/mm₃.

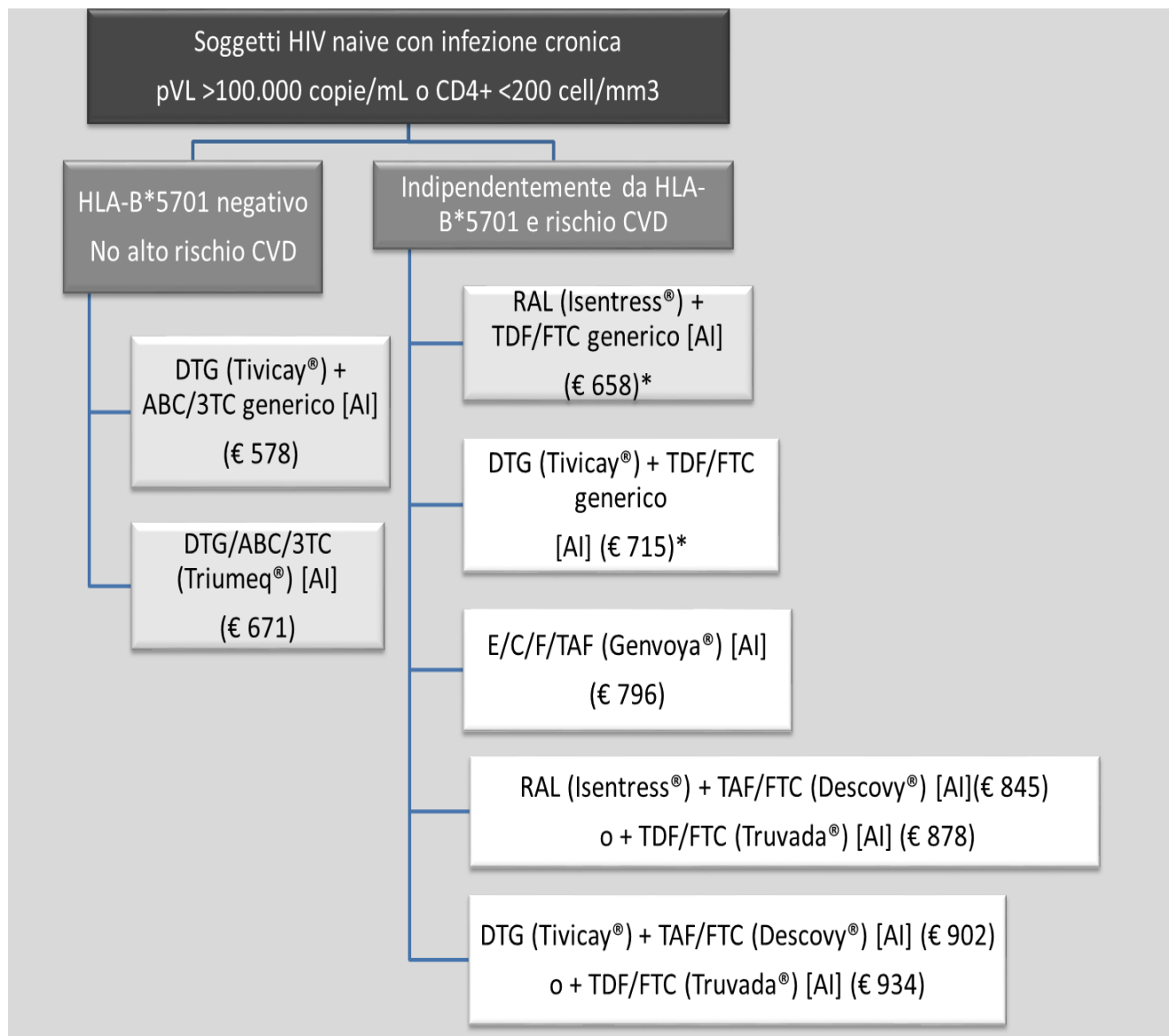
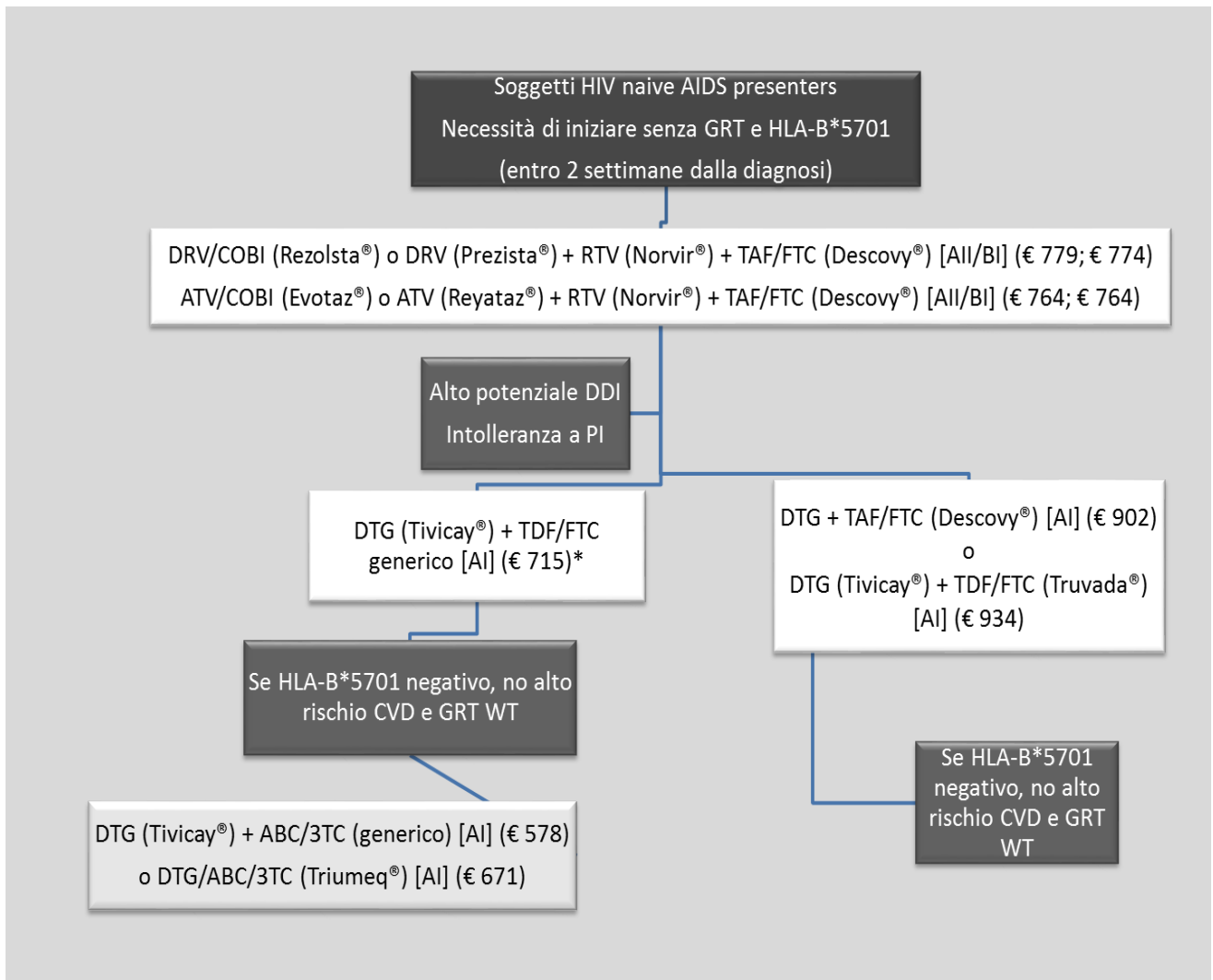


Figura 3 - Algoritmo sulle opzioni iniziali di terapia nel paziente HIV naive AIDS presenter, in cui la terapia deve essere iniziata entro 2 settimane, prima del risultato del test di resistenza genotipica o del test genetico sull'allele HLA-B*5701.



Ottimizzazione

Secondo le Linee-Guida Italiane 2016 [1], il termine ottimizzazione della cART è abitualmente utilizzato per indicare strategie finalizzate al miglior risultato possibile, attraverso cambiamenti dei regimi terapeutici anche differenti fra loro e con diversi scopi e razionali, ma sempre in condizioni di soppressione virologica (HIV-RNA < 50 copie/mL).

Sono immaginabili tre principali modalità di ottimizzazione:

- a) Riduzione del numero di componenti del regime antiretrovirale;
- b) Riduzione del numero di dosi/somministrazioni e di compresse giornaliere, ma sempre ricorrendo a uno schema di triplice terapia;
- c) Altre strategie di ottimizzazione, che ricorrono ad uno schema di triplice terapia, non necessariamente inquadrabili nel rationale del precedente punto.

Requisito principale per una ottimizzazione della terapia è che si sia raggiunta, in corso d'induzione terapeutica, la soppressione virologica (<50 copie/mL) e che tale soppressione sia mantenuta per un periodo di tempo sufficientemente lungo a ridurre il rischio di rebound virologico (>6-12 mesi).

Alcune delle strategie di ottimizzazione utilizzate costituiscono un potenziale strumento di economizzazione delle scelte, in quanto per molte delle soluzioni sperimentate con successo in letteratura (es. switch terapeutico da PI/r a NNRTI, switch da PI/r+2NRTIs a duplice terapia o monoterapia con PI/r), è presente una riduzione dei costi della terapia. In tal senso, l'evidenza sulla costo-efficacia di strategie di switch terapeutico verso regimi con riduzione del numero dei farmaci componenti da 3 a 2 (dual therapy) o a monoterapia, è in crescente aumento in letteratura, e questo costituisce la base per politiche di riduzione dei costi appropriate oltre che cost-saving [26-29].

Nel presente Protocollo Terapeutico ***sono consigliati esclusivamente le opzioni di ottimizzazione che presentino una riduzione del costo rispetto al regime corrente***. Strategie di ottimizzazione che presentino un aumento del costo rispetto alla combinazione scelta in prima linea sono da riservare *solo* in caso di consistenti motivazioni sul profilo di tossicità/tollerabilità.

Non saranno invece considerati i cambi verso regimi meno efficaci (o palesemente più tossici) con l'esclusivo vantaggio di una riduzione dei costi.

In accordo con le Linee-Guida Italiane 2016 [1], le potenziali indicazioni alla ottimizzazione sono:

- a) Intolleranza al regime in atto (effetti indesiderati, documentata tossicità);
- b) Regime in atto che possa aggravare comorbidità presenti;
- c) Prevenzione di tossicità a lungo termine (pre-emptive switch);
- d) Regime in atto non più raccomandato;
- e) Interazioni con altri farmaci, inclusa necessità di cura di altre infezioni (TB, HBV, HCV, ecc.);
- f) Necessità di migliorare l'aderenza del paziente alla terapia.

In merito al livello di raccomandazione e di qualità dell'evidenza scientifica, in rapporto a quanto indicato nelle Linee-Guida Italiane 2016, va considerato che, a differenza delle opzioni iniziali nel paziente naive, che rispondono tutte a un livello di raccomandazione di tipo AI o AII, nel considerare le opzioni sulla ottimizzazione della terapia nei pazienti con stabile soppressione

virologica, sono stati considerati tutti i regimi raccomandati, consigliati od opzionali (A, B e C), nelle Linee-Guida Italiane 2016. Questo in quanto, nell'area dell'ottimizzazione, in cui gli studi sono di numerosità inferiore a quelli sul paziente naive, prevalgono considerazioni di natura clinica, e spesso i comportamenti prescrittivi fanno riferimento a studi di livello di evidenza inferiore (studi osservazionali, studi non controllati, studi proof-of-concept). In termini di costo-efficacia, andrà tenuto conto, nella valutazione di un singolo regime di switch, oltre al criterio del costo, anche quello della qualità degli studi, e del grado di esperienza clinica relativo all'utilizzo di una determinata combinazione.

Dai dati di prescrizione dell'anno 2016 nei centri clinici della Regione Lazio (**Tabella 4**), risulta che oltre il 40% dei pazienti experienced già stabilmente in trattamento è in terapia con regimi a costo relativamente più elevato (>700 €/mese). Tale dato suggerisce la necessità di intervenire in tale area di prescrizione, percentualmente molto più ampia di quella dei pazienti naive, con politiche strategiche di efficace impatto sui costi.

Come principio generale nell'ottimizzazione, in presenza di un'efficacia clinica equivalente o non-inferiore, in assenza di controindicazioni, è raccomandato considerare il cambio verso regimi terapeutici caratterizzati da un minore impatto economico rispetto al regime corrente. Tale strategia di cambio, pur nel rispetto delle indicazioni cliniche e delle preferenze del paziente, laddove il cambio avvenga verso regimi supportati da adeguate prove di evidenza di efficacia, potrà essere attuata anche con il solo obiettivo della riduzione dell'impatto economico.

Tabella 4 - Primi regimi di trattamento (in ordine decrescente di utilizzo) nei pazienti experienced nell'anno 2016 nei centri clinici della Regione Lazio.

Schema terapeutico	Totale	%
Tenofovir/Emtricitabina/Efavirenz	2.776	22,8%
Tenofovir/Emtricitabina+Atazanavir+Ritonavir	1.578	13,0%
Tenofovir/Emtricitabina+Darunavir+Ritonavir	946	7,8%
Tenofovir/Emtricitabina+Lopinavir/Ritonavir	708	5,8%
Tenofovir/Emtricitabina/Rilpivirina	656	5,4%
Tenofovir/Emtricitabina/Nevirapine	418	3,4%
Tenofovir/Emtricitabina/Raltegravir	338	2,8%
Abacavir/Lamivudina+Efavirenz	236	1,9%
Abacavir/Lamivudina+Atazanavir+Ritonavir	233	1,9%
Zidovudina/Lamivudina+Lopinavir/Ritonavir	226	1,9%
Darunavir+Ritonavir+Raltegravir	209	1,7%
Zidovudina/Lamivudina+Nevirapine	190	1,6%
Darunavir+Ritonavir	186	1,5%
Tenofovir/Emtricitabina/Elvitegravir/Cobicistat	157	1,3%
Abacavir/Lamivudina+Nevirapine	154	1,3%
Tenofovir/Emtricitabina+Darunavir+Ritonavir+Raltegravir	144	1,2%

Protocollo ART Regione Lazio - III Edizione 2017

Zidovudina/Lamivudina+Efavirenz	121	1,0%
Abacavir/Lamivudina+Darunavir+Ritonavir	120	1,0%
Abacavir/Lamivudina+Lopinavir/Ritonavir	116	1,0%
Tenofovir/Emtricitabina+Atazanavir	105	0,9%
Altro	2.559	21,0%

Le principali strategie di ottimizzazione raccomandate, in accordo alle Linee-Guida Italiane 2016 [1], e caratterizzate da una *riduzione dei costi* sono al momento le seguenti (**Tabella 5**):

- a) Switch da regimi a 3 farmaci a RPV+TDF/FTC generico o RPV/TDF/FTC o RPV/TAF/FTC, al fine di ridurre il pill burden, di ridurre o prevenire la tossicità da farmaci di altre classi, o le interazioni farmacologiche;
- b) Switch da regimi a 3 farmaci a *dual therapy* con ATV/r+3TC, ATV/COBI+3TC, DRV/r+3TC o DRV/COBI+3TC al fine di prevenire o ridurre la tossicità renale o ossea da TDF;
- c) Switch da regimi a 3 farmaci monoterapia con DRV/r o DRV/COBI, per prevenire o ridurre la tossicità da NRTI (da utilizzare solo in pazienti senza storia di fallimento virologico, con viremia <50 copie/mL da almeno 12 mesi, nadir di CD4+ >200 cellule/mm³, recupero immunologico >200 CD4/mm³, aderenza ottimale alla terapia, assenza di co-infezione da HBV o HCV);
- d) Switch da regimi a 3 farmaci a DTG+ABC/3TC generico o DTG/ABC/3TC, per ridurre il *pill burden* e il numero di somministrazioni/die, prevenire o ridurre la tossicità renale o ossea (da TDF), le interazioni farmacologiche, o altre tossicità da terzo farmaco;
- e) Switch da regimi a 3 farmaci a DTG+3TC, per ridurre il *pill burden* e il numero di somministrazioni/die, prevenire o ridurre la tossicità renale o ossea (da TDF) o cardiovascolare (da ABC), le interazioni farmacologiche, o altre tossicità da terzo farmaco;
- f) Switch da regimi a 3 farmaci a E/C/F/TAF al fine di ridurre il pill burden e il numero di somministrazioni/die (RAL), per ridurre la tossicità renale e ossea da TDF;
- g) Switch da regimi a 3 farmaci contenenti TDF/FTC a ABC/3TC o a TAF/FTC, per ridurre la tossicità renale e ossea da TDF;
- h) Switch da regimi a 3 farmaci contenenti TDF/FTC branded a TDF/FTC generico, per ridurre i costi del trattamento;

Tabella 5. Caratteristiche, vantaggi/svantaggi e costi dei principali regimi di ottimizzazione terapeutica che comportano riduzione dei costi rispetto alla prosecuzione del regime di provenienza. L'evidenza è in accordo con quanto indicato nelle Linee-Guida Italiane 2016 [1].

Strategie e regimi di mantenimento/semplificazione	Criteri di inclusione	Criteri di esclusione	Vantaggi	Svantaggi
Switch da regimi a 3 farmaci a TDF/FTC (Truvada® o generico) + RPV (Edurant®), TDF/FTC/RPV (Eviplera®) o TAF/FTC/RPV (Odefsey®)	Soppressione virale (<50 copie/mL) per >6-12 mesi.	Pregresso fallimento virologico a regimi contenenti NRTI o NNRTI; evidenza di resistenza a NNRTI o NRTI;	STR (se Eviplera® o Odefsey®). Evidenza da studi controllati [A]. Miglioramento aderenza. Migliori dati metabolici di RPV rispetto ad altri NNRTI. Il regime con TAF (Odefsey®) si associa a minore tossicità renale e ossea.	Assunzione con pasto (almeno pasto leggero di 390 kcal)
Switch da regimi a 3 farmaci a dual therapy con ATV+RTV+3TC generico, ATV/COBI (Evotaz®)+3TC generico, DRV+RTV+3TC generico, DRV/COBI (Rezolista®)+3TC generico	Soppressione virale (<50 copie/mL) per >6-12 mesi	Pregresso fallimento virologico a PI o NRTI	Evidenza da studi controllati [A] Miglioramento o prevenzione tossicità renale o ossea (in caso di sospensione di TDF)	Possibile aumento dislipidemia da sospensione di TDF Interazioni farmacologiche (ritonavir o cobicistat)
Switch da regimi a 3 farmaci a monoterapia con DRV/r o DRV/COBI (Rezolista®)	Soppressione virale (<50 copie/mL) per >12 mesi; nadir CD4 >200 cell/mm ³ , aderenza ottimale	Pregresso fallimento virologico a PI; pregressa resistenza a PI; co-infezione da HBV e HCV	STR (in caso di utilizzo di DRV/COBI). Riduzione tossicità NRTIs Evidenza da studi controllati [B]	Rischio di rebound a basso numero di copie (<500 c/mL), in particolare nei co-infetti con HCV; aumentato rischio di rebound anche a basso numero di copie; possibile aumentato rischio viral escape nel CSF Interazioni farmacologiche (ritonavir o cobicistat)
Switch da regimi a 3 farmaci ad ABC/3TC generico+DTG o ABC/3TC/DTG (Triumeq®)	Soppressione virale (<50 copie/mL) per >6-12 mesi	Pregresso fallimento virologico; evidenza di resistenza a NRTI;	STR (se utilizzo di Triumeq®). Evidenza da studi controllati [B]	Da impiegare con cautela in pazienti con elevato rischio CV (>20% a 10 anni) (in caso di switch ad ABC/3TC);
Switch da regimi a 3 farmaci a DTG+3TC generico	Soppressione virale (<50 copie/mL) per >6-12 mesi	Pregresso fallimento virologico; evidenza di resistenza a NRTI; pregressa esposizione a INSTI; coinfezione da HBV	Riduzione tossicità renale e ossea da TDF	Assenza di dati da studi controllati; evidenza solo da dati osservazionali [CII]
Switch da regimi a 3 farmaci a E/C/F/TAF (Genvoia®)	Soppressione virale (<50 copie/mL) per >6-12 mesi	Pregresso fallimento virologico; evidenza di resistenza a NRTI	STR. Evidenza da studi controllati [A] Riduzione o prevenzione tossicità	Interazioni farmacologiche (cobicistat)

Protocollo ART Regione Lazio - III Edizione 2017

<p>Switch da regimi a 3 farmaci contenenti TDF/FTC (Truvada®) a regimi a 3 farmaci contenenti ABC/3TC generico o TAF/FTC (Descovy®)</p>	<p>Soppressione virale (<50 copie/mL) per >6-12 mesi</p>	<p>Presenza di allele HLA-B*5701 (nel caso di switch ad ABC/3TC)</p>	<p>renale od ossea (in caso di terapia in atto con TDF) Evidenza da studi controllati [A] Miglioramento o prevenzione tossicità renale o ossea</p>	<p>Da impiegare con cautela lo switch ad ABC/3TC in pazienti con elevato rischio cardiovascolare (>20% a 10 anni). Possibile aumento dislipidemia da sospensione di TDF</p>
<p>Switch da regimi a 3 farmaci contenenti TDF/FTC (Truvada®) a regimi a 3 farmaci contenenti TDF/FTC generico</p>	<p>Soppressione virale (<50 copie/mL) per >6-12 mesi</p>	<p>Nessuno</p>	<p>Riduzione del costo atteso di almeno il 50% con l'introduzione del farmaco generico</p>	<p>Da valutare il mantenimento del TDF/FTC generico in base alle caratteristiche del terzo farmaco associato, e a quelle del paziente. Considerare il passaggio a TAF/FTC nei casi con elevato rischio di danno renale od osseo (vedi pagina n. 9, paragrafo e)</p>

Protocollo ART Regione Lazio - III Edizione 2017

Tabella 6. Elenco dei regimi antiretrovirali fortemente raccomandati [AI], moderatamente raccomandati [BI] od opzionali [CII] nel cambio di terapia (switch) del paziente experienced con viremia <50 copie/mL, in base al livello di raccomandazione secondo le LG Italiane [1], al numero di compresse e somministrazioni /die e al costo mensile.

REGIME	RACCOMANDAZIONE (LG SIMIT 2016)*	N. compresse/die (somministrazioni/die)	COSTO§ (€/mese)
Regimi con costo mensile < € 500/mese			
TDF/FTC (generico)** + EFV (generico) [#]	BI [#]	2 (1)	283,69**
DRV/COBI (Rezolsta®) monoterapia	BI	1 (1)	367,53
ATV/COBI (Evotaz®) + 3TC (generico)	AI	2 (1)	383,55
DRV/COBI (Rezolsta®) + 3TC (generico)	AI	2 (1)	393,60
TDF/FTC (generico)** + RPV (Edurant®)	AI	2 (1)	450,19**
TAF/FTC (Descovy®) + EFV (generico) [#]	BI [#]	2 (1)	470,79
Regimi con costo mensile tra € 500 e € 700			
DTF/FTC (Truvada®) + EFV (generico) [#]	BI [#]	2 (1)	503,12
DTG (Tivicay®) + 3TC (generico)	CII	2 (1)	521,26
TAF/FTC/RPV (Odefsey®)	AI	1 (1)	598,79
TDF/FTC/RPV (Eviplera®)	AI	1 (1)	598,79
ABC°/3TC (generico) + DTG (Tivicay®)	BI	2 (1)	608,68
ABC°/3TC/DTG (Triumeq®)	BI	1 (1)	671,33
TDF/FTC (generico)** + RAL (Isentress®)	AI	3 (2)	658,33**
Regimi con costo mensile > € 700			
TDF/FTC (generico)** + DTG (Tivicay®)	AI	2 (1)	714,62**
DTG (Tivicay®) + RPV (Edurant®)	AI	2 (1)	725,95
TAF/FTC (Descovy®) + ATV/COBI (Evotaz®)	AI	2 (1)	764,01
TAF/FTC (Descovy®) + DRV/COBI (Rezolsta®)	AI	2 (1)	774,06
EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya®)	AI	1 (1)	796,40
TAF/FTC (Descovy®) + RAL (Isentress®)	AI	2 (1)	845,43
TAF/FTC (Descovy®) + DTG (Tivicay®)	AI	2 (1)	901,72

* In accordo con le Tabelle 1-4 del capitolo "ottimizzazione" delle LG Italiane 2016 [1]; A=regime raccomandato in tutte le condizioni (in verde); A/B=regime raccomandato solo in particolari condizioni (in giallo); I=evidenza da studi randomizzati; II=evidenza da analisi post-hoc di studi randomizzati o da studi osservazionali, III=evidenza da opinioni di esperti.

° ABC va utilizzato solo nei soggetti con negatività dell'allele HLA-B*5701 e con cautela in soggetti con elevato rischio cardiovascolare;

[#] Il rango [BI] per lo switch verso regimi contenenti EFV è riferito alla collocazione del farmaco EFV nel paziente naive; lo switch verso regimi contenenti EFV è utilizzabile solo nei pazienti che assumono EFV/TDF/FTC (Atripla®) che abbiano una buona tollerabilità a EFV;

§ Costo regime in €/mese IVA compresa.

** Il costo di TDF/FTC generico è assunto come al 50% del costo attuale di TDF/FTC (Truvada®).

Nella **Tabella 6** sono riportati i regimi antiretrovirali fortemente raccomandati [AI], moderatamente raccomandati [BI] od opzionali [CII] nello switch terapeutico del paziente experienced con viremia <50 copie/mL, in base al livello di raccomandazione secondo le LG Italiane [1], al numero di compresse e somministrazioni /die e al costo mensile (suddiviso in fasce di costo progressive). Le differenze indicate in Tabella possono essere la base per politiche di indirizzo volte al contenimento della spesa, che tengano conto in misura prioritaria dei dati di evidenza di efficacia oltre che economici.

In caso di necessità di modificare la terapia per tossicità o in caso di un regime non più raccomandato (ad es. regimi contenenti EFV, NVP, LPV/r), il cambio potrà considerare anche regimi a costo superiore, privilegiando comunque, tra le opzioni possibili raccomandate, quella più economica.

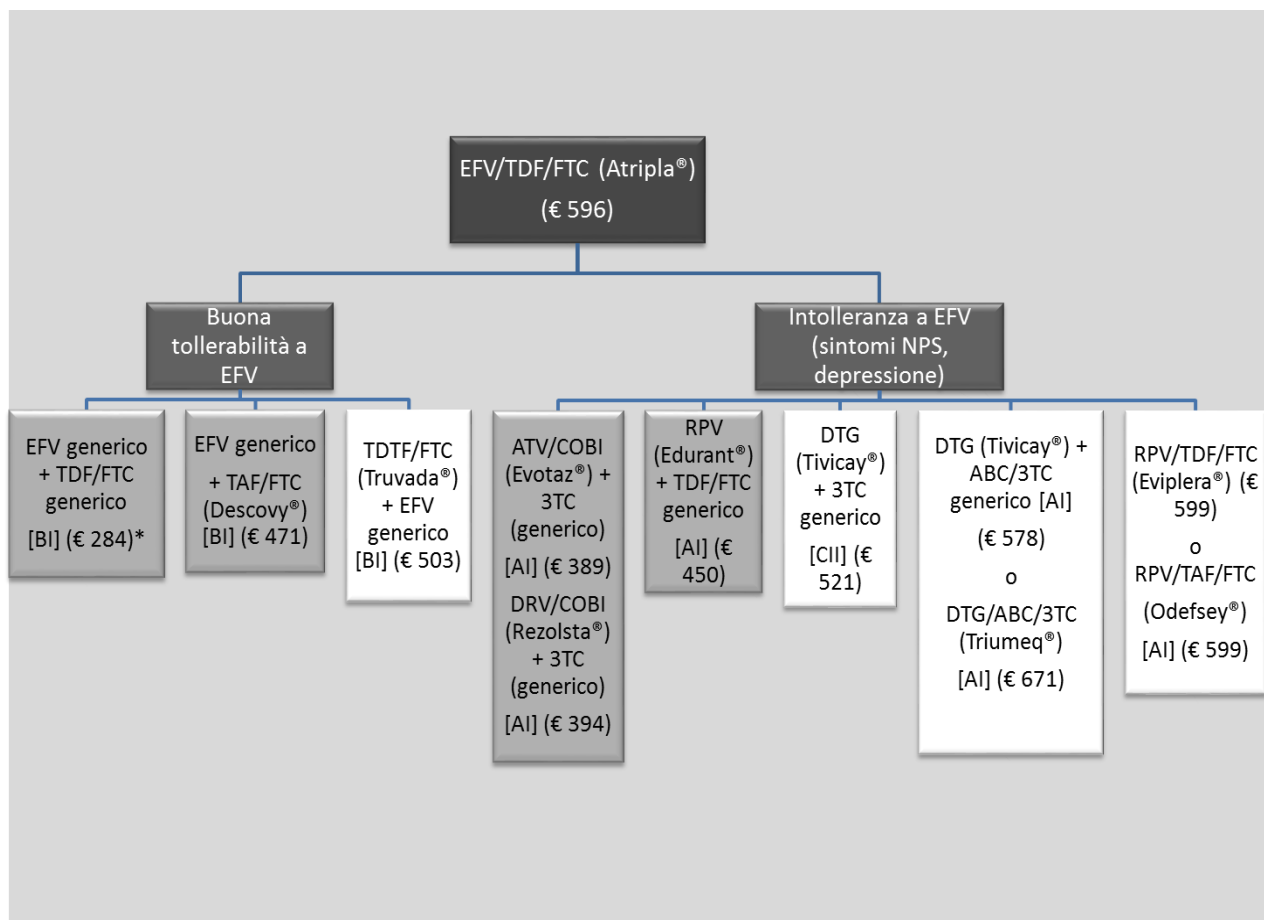
Algoritmi sulle strategie di ottimizzazione con vantaggio economico

Le principali strategie di ottimizzazione andranno individuate e considerate in base al regime di provenienza, tenendo in considerazione le tossicità e comorbidità associate al regime in atto, i vantaggi clinici relativi ai cambi verso altri regimi, la necessità o meno di mantenere invariata la classe del terzo farmaco, la presenza di interazioni farmacologiche, le evidenze da studi controllati o da studi osservazionali a supporto del cambio verso un determinato regime, il vantaggio economico del cambio di terapia.

In tal senso, nelle pagine successive, sono indicate le principali strategie di ottimizzazione raccomandate in questo Protocollo, in rapporto alle caratteristiche del regime di provenienza. I ranghi di raccomandazione riportati negli algoritmi fanno riferimento a quanto stabilito dalle Linee Guida Italiane 2016. I ranghi di costo dei regimi di trattamento fanno riferimento alle fasce di costo della Tabella 6 (vedi legenda).

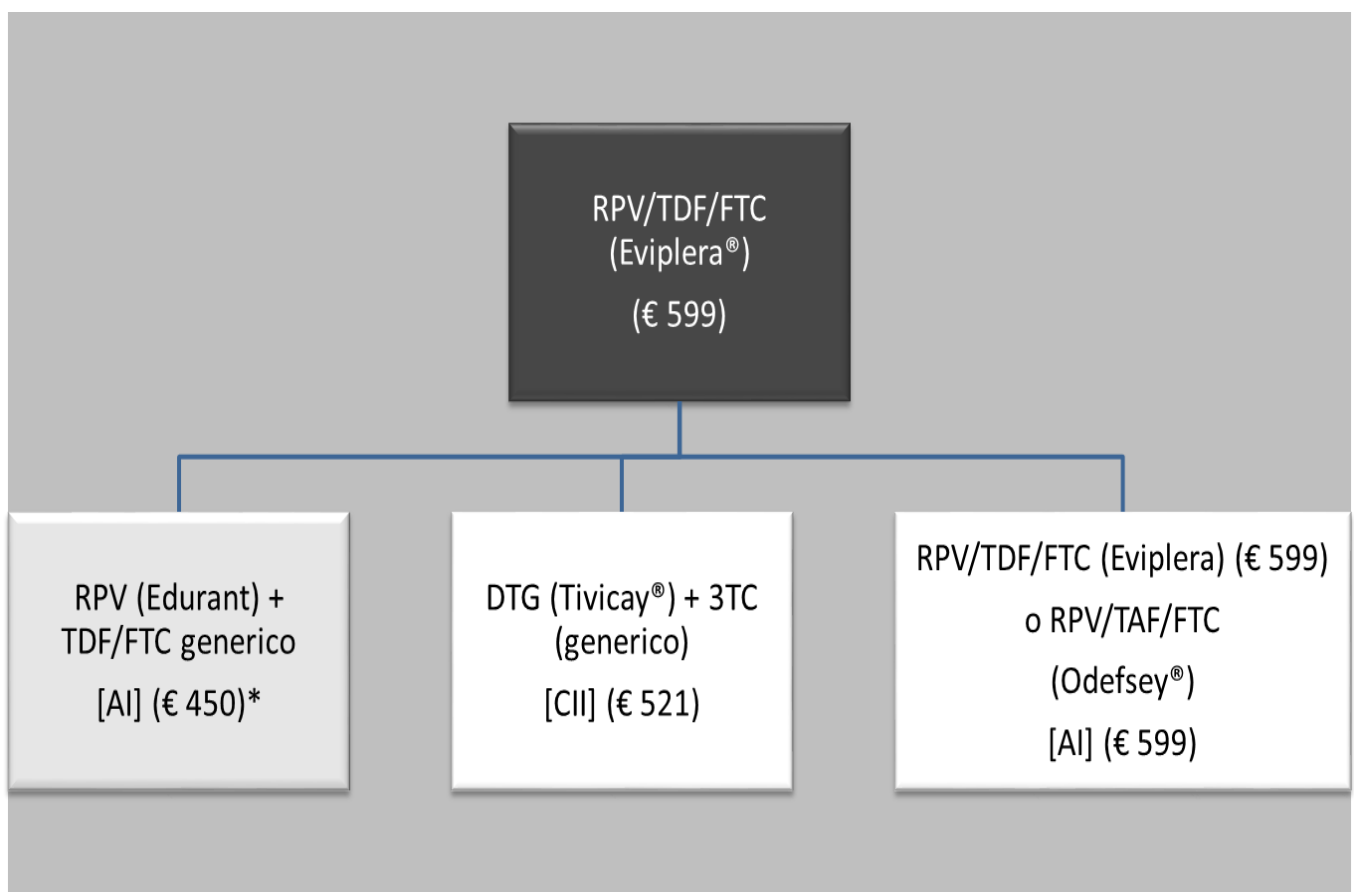
- a) **Pazienti in terapia con un regime contenente EFV/FTC/TDF (Atripla®) (Figura 4).** Tale regime, è stato utilizzato largamente nel recente passato e oggi non è più raccomandato nel paziente naive, per la eccessiva tossicità neuropsichiatrica e il rischio di suicidio. Le Linee-Guida Italiane 2016 tuttavia affermano che, nel paziente già in terapia con EFV/FTC/TDF, in caso di buona tollerabilità e persistente successo virologico, tale regime possa essere mantenuto, con vantaggio per il paziente. Nel caso di buona tollerabilità a EFV, è anche da valutare la possibilità di un cambio da EFV/TDF/FTC (Atripla) a EFV generico + TDF/FTC (generico o branded), valutando il costo-beneficio del passaggio da 1 a 2 compresse/die in rapporto sia ai possibili riflessi sull'aderenza del paziente, sia alla possibilità di impiego del farmaco equivalente, con i relativi vantaggi economici. Nel caso di persistente tossicità neuropsichiatrica a EFV, da considerare il cambio verso regimi basati sulla stessa classe (NNRTI), come RPV+TDF/FTC generico, RPV/TDF/TFC (Eviplera®) o RPV/TAF/FTC (Odefsey®) [AI], o verso regimi basati su classi diverse, quali triplici combinazioni con ABC/3TC + DTG o ABC/3TC/DTG [BI], dual therapy con ATV/r o ATV/COBI (Evotaz®) + 3TC generico, DRV/r o DRV/COBI (Rezolsta®) + 3TC generico [AI], o DTG+3TC generico [CII].

Figura 4 – Switch costo-efficaci in pazienti in terapia con EFV/TDF/FTC e con soppressione virologica



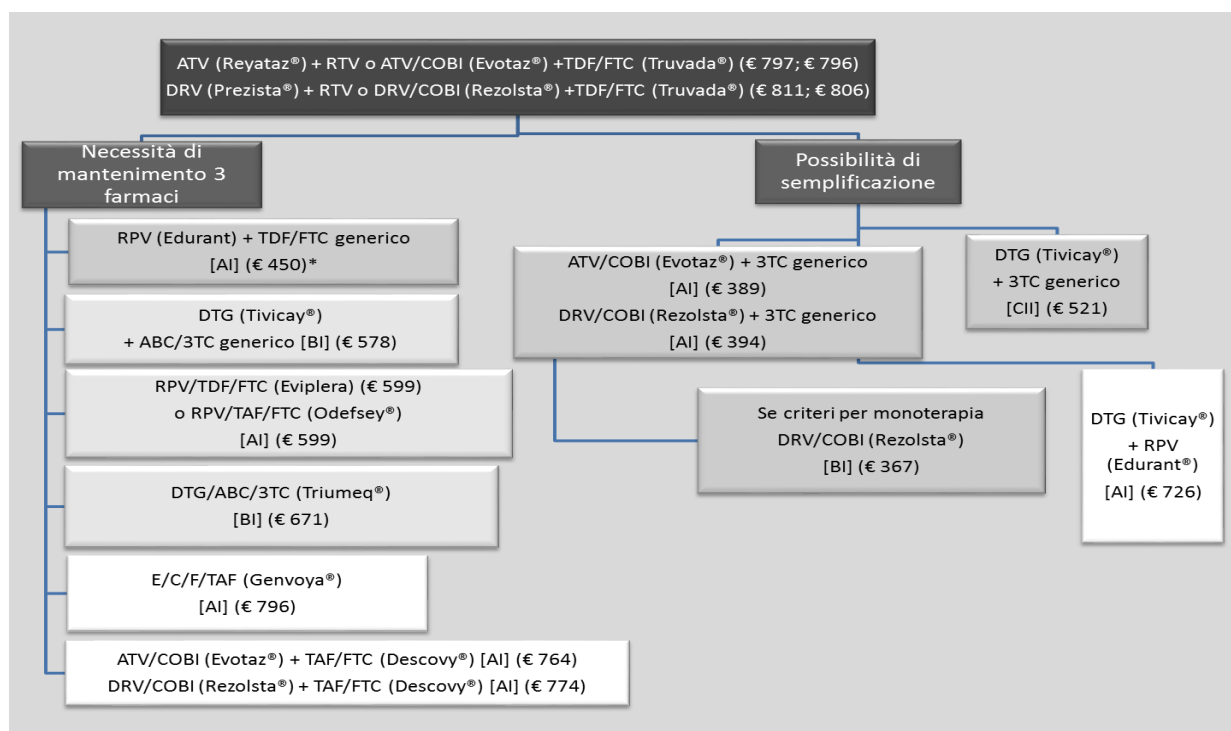
- b) **Pazienti in terapia con un regime contenente RPV/TDF/FTC (Eviplera®) (Figura 5).** Tale regime, di scelta nel paziente naive con <100.000 copi/mL e CD4 >200 cell/mm³ e raccomandato negli switch da PI/r, PI/COBI, NNRTI (EFV), INSTI, rappresenta una terapia efficace, ben tollerata, con elevata durability e un favorevole rapporto di costo-efficacia. Le necessità di cambio, pur rare nella pratica clinica, potrebbero sussistere in caso di insufficiente esposizione a RPV (per mancato rispetto delle prescrizioni dietetiche), o per una tossicità renale od ossea da TDF. In tali casi, le opzioni preferenziali che rispettino il principio del vantaggio economico dei costi sono il cambio a RPV/TAF/FTC (Odefsey®) [AI] o a DTG+3TC generico [CII]. Il cambio a RPV + TDF/FTC generico, con passaggio da STR a 2 compresse/die, può costituire una soluzione costo-efficace, mantenendo le 2 compresse/die QD a invarianza dei farmaci componenti.

Figura 5 – Switch costo-efficaci in pazienti in terapia con RPV/TDF/FTC e con soppressione virologica



- c) **Pazienti in terapia con un regime contenente TDF/FTC+ATV/r o ATV/COBI o TDF/FTC+DRV/r o DRV/COBI (Figura 6).** Tali regimi risultano fortemente prevalenti nella popolazione in trattamento (Tabella 4), e presentano potenziali problemi di tossicità, per cui i pazienti in trattamento risultano una popolazione frequentemente interessata dalle opzioni di switch. Le opzioni preferenziali dipendono dalla necessità o meno di mantenere un regime a 3 farmaci. **Le opzioni di switch verso regimi a 3 farmaci** che siano compatibili con una favorevole valutazione farmaco-economica sono rappresentate dagli switch a RPV + TDF/FTC generico, RPV/TAF/FTC (Odefsey®) o RPV/TDF/FTC (Eviplera®) [AI], a ABC/3TC generico + DTG o ABC/3TC/DTG (Triumeq®) [BI]. Tra le opzioni di cambio verso regimi a 3 farmaci, lo switch a E/C/F/TAF (Genvoya®), che è supportato da dati da studi randomizzati [AI], non presenta un sostanziale vantaggio economico, ed è quindi da riservare ai casi con tossicità, in cui le altre opzioni più economiche non siano utilizzabili. Per quanto riguarda lo switch del backbone nucleosidico da TDF/FTC (Truvada®) a TAF/FTC (Descovy®), rappresenta un'opzione supportata da studi controllati [AI] di favorevole costo-efficacia (più economica e meno tossica), anche se non con lo stesso vantaggio economico delle opzioni precedenti. **In caso di possibilità di semplificazione**, l'opzione preferenziale (per evidenza di dati e costo) è quella della dual therapy con ATV/r o ATV/COBI+3TC generico o con DRV/r o DRV/COBI+3TC generico [AI], con un beneficio clinico sulla tossicità renale e ossea. La monoterapia con DRV/r o DRV/COBI [BI], che è quella più vantaggiosa da un punto di vista economico, può essere fattibile e sicura solo in pazienti pre-selezionati per determinati fattori predittivi (nadir CD4, durata della soppressione, livello di aderenza, co-infezione da HBV e HCV). Le alte opzioni di semplificazione sono costituite dallo switch a DTG+3TC generico [CII] e a DTG+RPV, quest'ultima supportata da dati da studi randomizzati [AI], ma di limitato impatto in termini di vantaggio di costi.

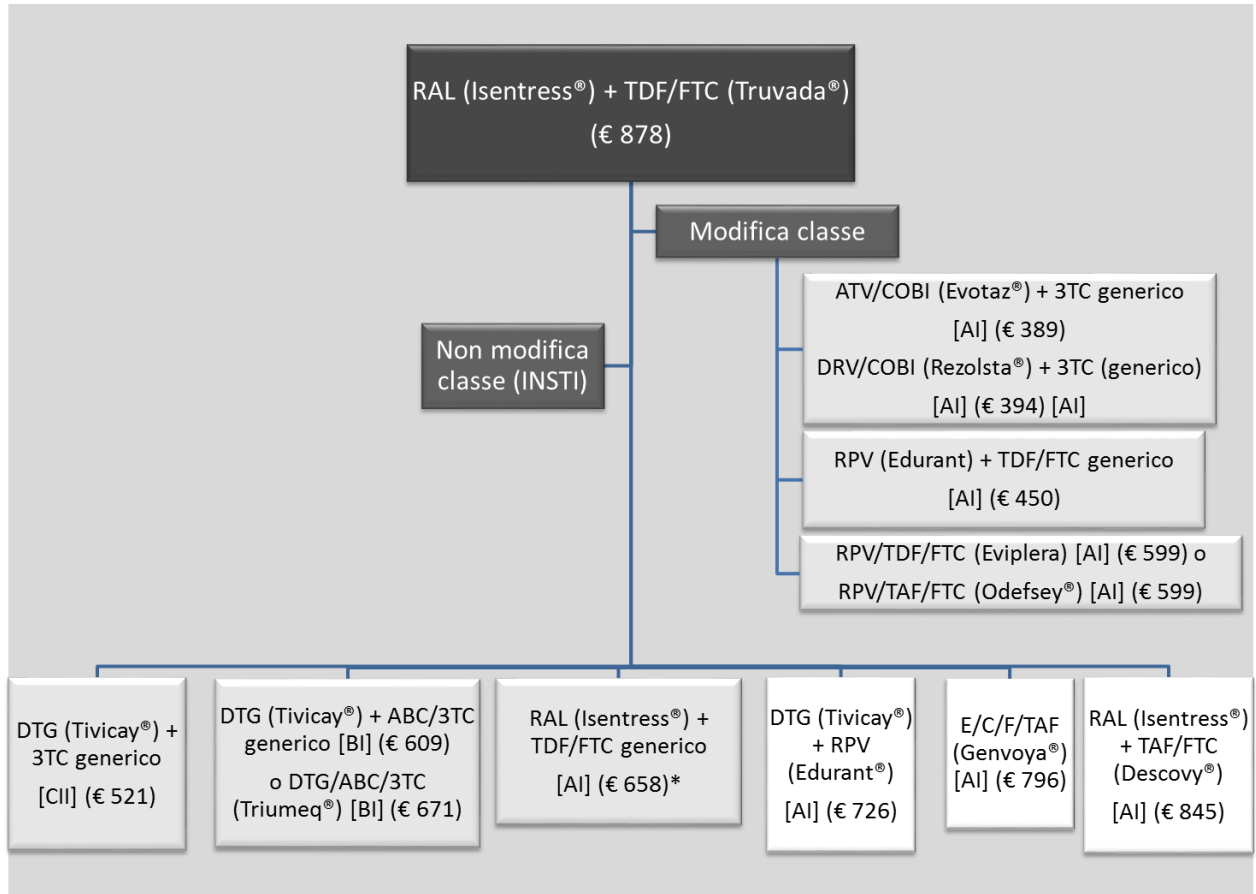
Figura 6 – Switch costo-efficaci in pazienti in terapia con Pi-boosted (ATV o DRV con boost con RTV o COBI) e con soppressione virologica



d) **Pazienti in terapia con un regime contenente TDF/FTC+RAL (Figura 7).** Tale regime è relativamente frequente nei pazienti experienced (**Tabella 4**) e rappresenta un'opzione di costo elevato, con somministrazione BID, ma senza rilevanti problemi di tossicità o di interazioni farmacologiche rispetto ad altri regimi. Le necessità di cambio sono in rapporto a problemi di aderenza o a valutazioni sui costi della terapia. Le opzioni di switch preferenziali dipendono dalla necessità o meno di cambiare la classe del terzo farmaco. In caso di necessità di mantenimento della classe INSTI, per motivi virologici o di tollerabilità, le opzioni più vantaggiose sono costituite dagli switch a DTG + 3TC generico [CII], a DTG + ABC/3TC generico o DTG/ABC/3TC (Triumeq®) [BI]. Le opzioni di switch a E/C/F/TAF (Genvoya®) o a DTG+RPV supportate da evidenza di grado elevato da ampi studi randomizzati [AI], sono però associate a un vantaggio economico più marginale delle precedenti.

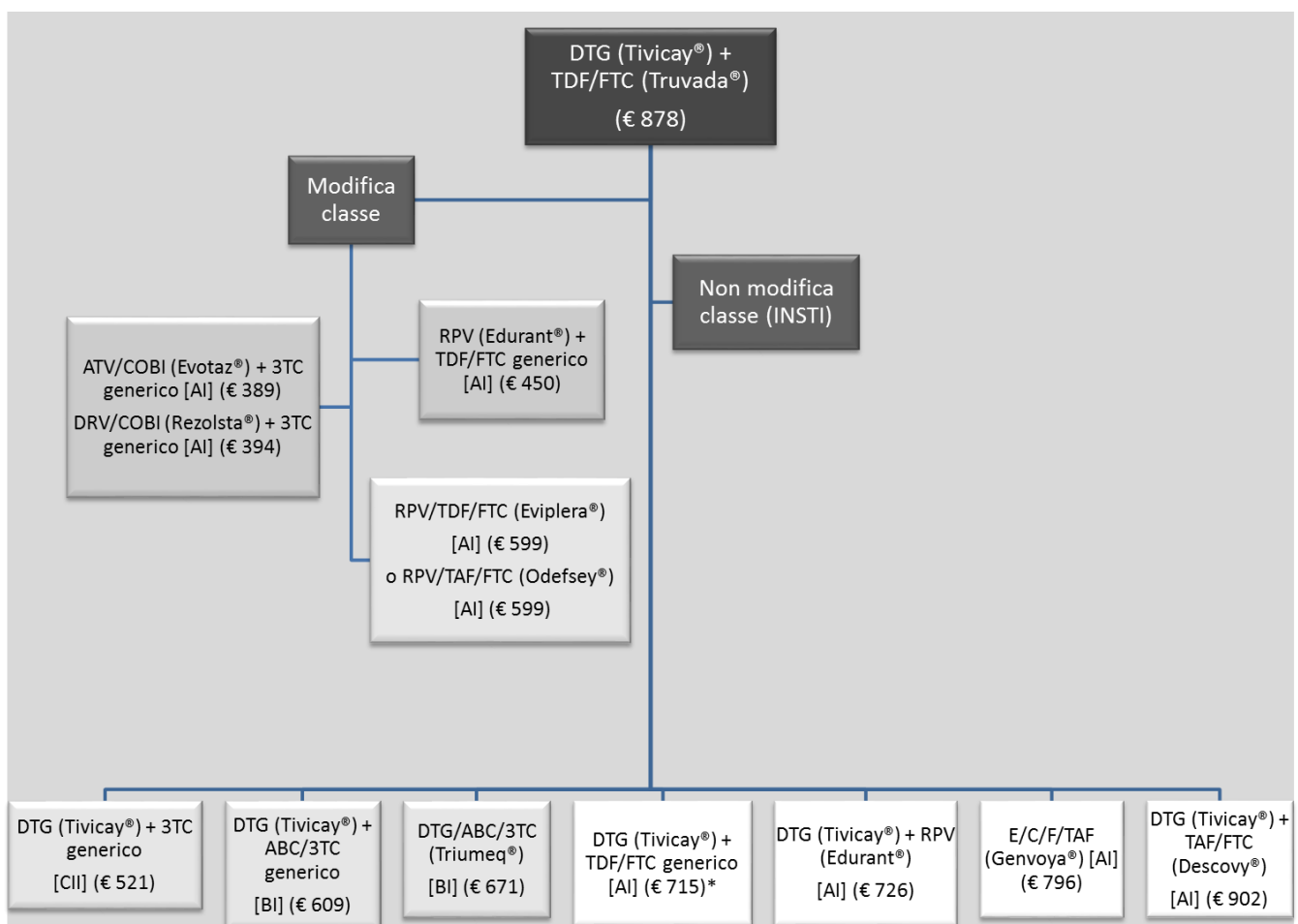
In caso di cambio di classe, le opzioni più vantaggiose sono costituite da RPV+TDF/FTC generico, RPV/TDF/FTC (Eviplera®), RPV/TAF/FTC (Odefsey®) [AI] e dalle dual therapy con ATV/r o ATV(COBI) (Evotaz®) + 3TC generico o DRV/r o DRV/COBI (Rezolsta®) + 3TC generico [AI]. Entrambe le opzioni risultano di forte impatto economico, anche se, a dispetto del grado di raccomandazione generale, non vi sono studi disegnati in modo specifico per valutare il beneficio dello switch da regimi contenenti RAL a combinazioni contenenti RPV o a dual therapy con PI-boosted+3TC.

Figura 7 – Switch costo-efficaci in pazienti in terapia con TDF/FTC+RAL e con soppressione virologica



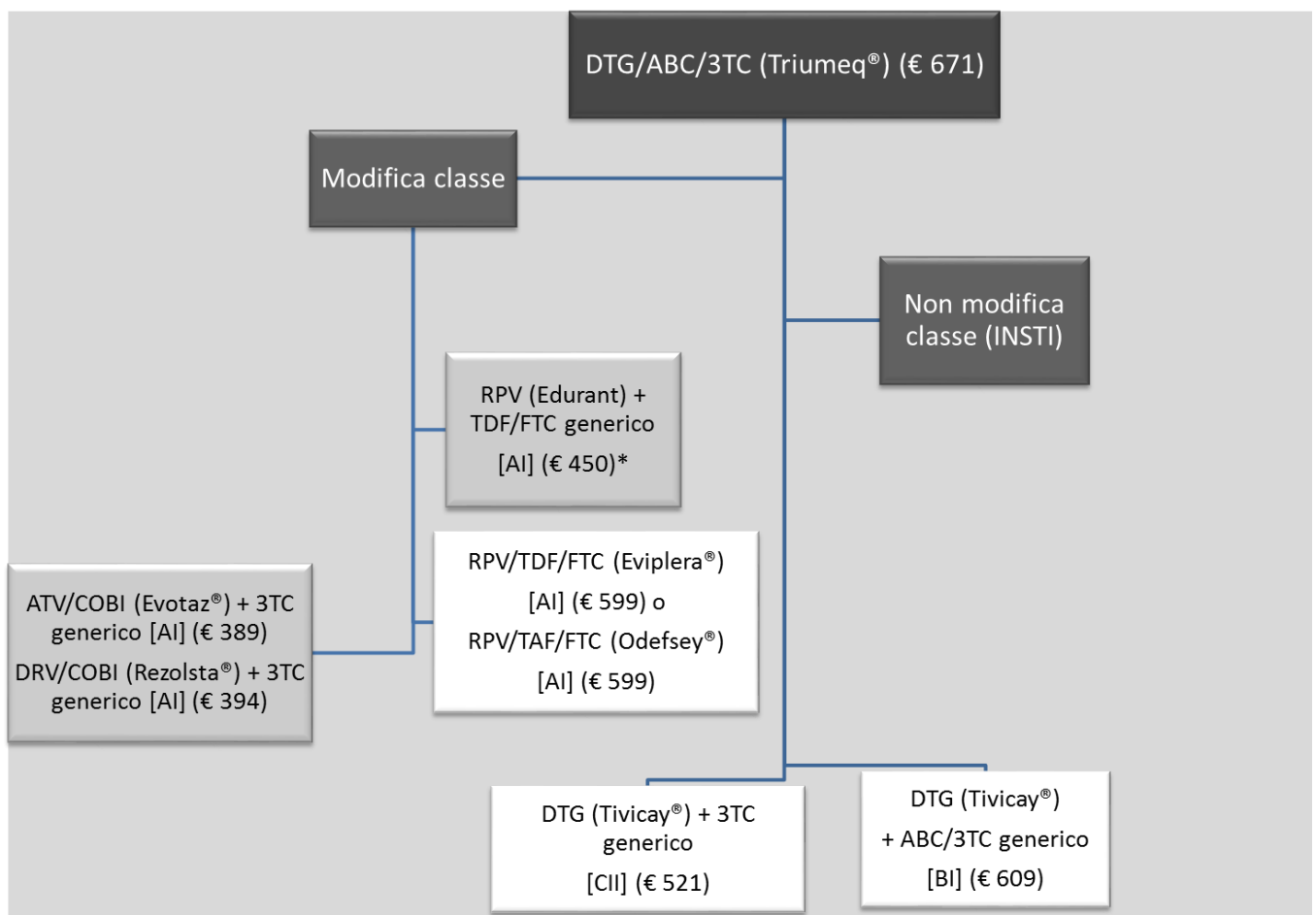
- e) **Pazienti in terapia con un regime contenente TDF/FTC+DTG (Figura 8).** Tale regime non è al momento molto frequente nei pazienti experienced, ma rappresenta uno dei primi 4 regimi utilizzati nella Regione Lazio nel 2016 nel paziente naive (**Tabella 4**). In caso di mantenimento della classe le opzioni preferibili sono gli switch verso ABC/3TC generico + DTG, DTG/ABC/3TC (Triumeq®) [BI] o DTG + 3TC generico [CII], che consentono di mantenere DTG all'interno di combinazioni a basso costo. Di costo-efficacia inferiore gli switch verso E/C/F/TAF (Genvoya®) [AI], DTG + RPV [AI], o TAF/FTC (Descovy®) + DTG [AI], supportate da dati di non-inferiorità da studi controllati, ma di costo più elevato. Lo switch verso DTG + TDF/FTC generico rappresenta una possibilità potenziale di cambio verso regime a invarianza di componenti e di pill burden (2 compresse/die QD), con vantaggio economico.

Figura 8 – Switch costo-efficaci in pazienti in terapia con TDF/FTC+DTG e con soppressione virologica



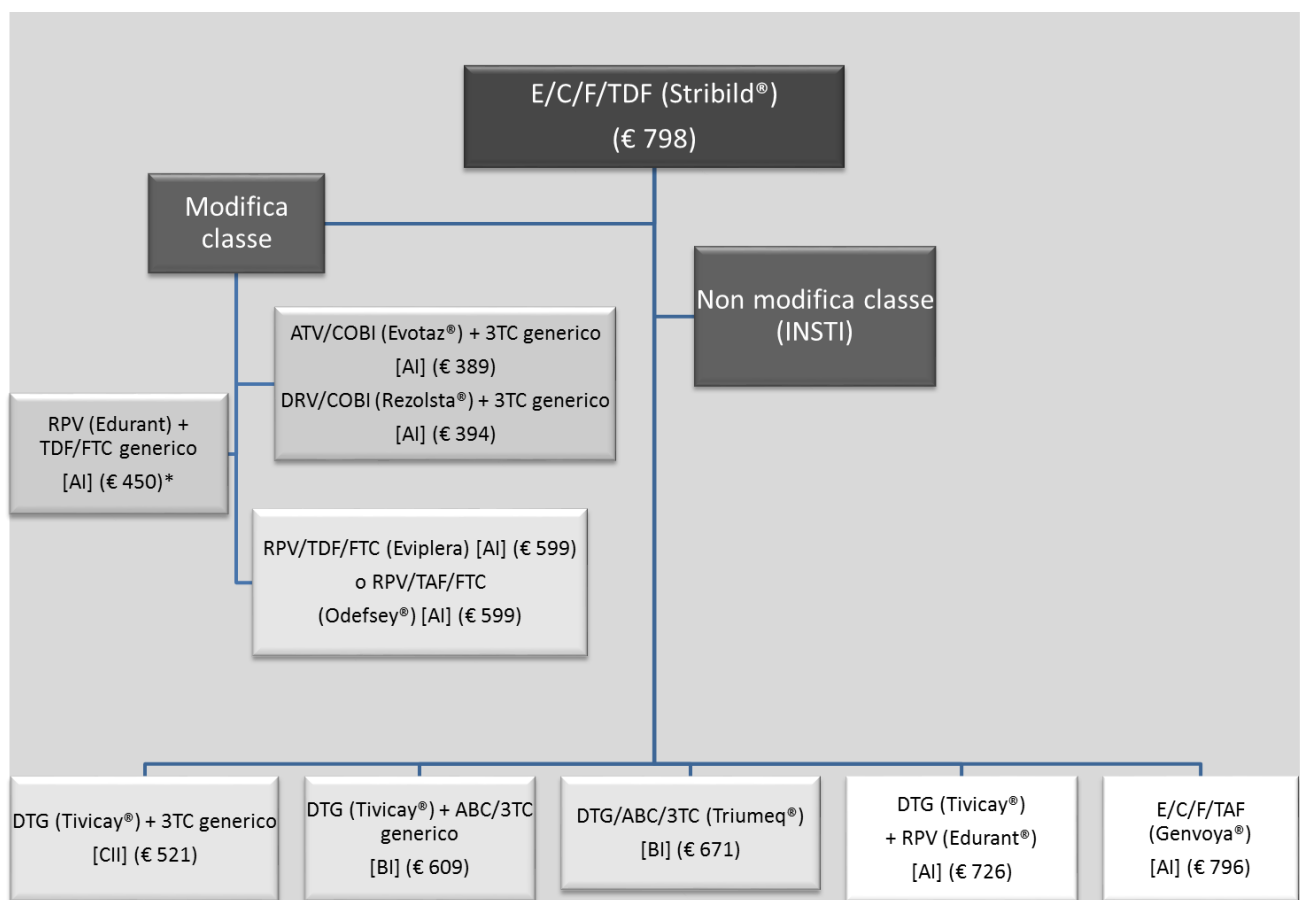
- f) **Pazienti in terapia con un regime contenente ABC/3TC/DTG (Figura 9).** Le possibilità costo-efficaci di switch da tale regime in singola compressa sono limitati dalla potenziale efficacia e basso costo della combinazione. Nel caso di mantenimento della classe INSTI, le uniche alternative compatibili con un contenimento dei costi sono rappresentate dalla combinazione ABC/3TC generico + DTG (regime in 2 compresse/die al posto della STR) [BI] e dalla combinazione di DTG + 3TC generico [CII]. In caso di necessità di cambio della classe per tossicità o intolleranza a DTG, le alternative costo-efficaci sono costituite dallo switch a RPV + TDF/FTC generico, RPV/TDF/FTC (Eviplera®) o RPV/TAF/FTC (Odefsey®) [AI] e alla dual therapy con ATV/r o ATV/COBI (Evotaz®) + 3TC generico o con DRV/r o DRV/COBI (Rezolsta®) + 3TC generico [AI]. Cambi verso altri inibitori delle integrasi non appaiono né supportati da dati di evidenza (RAL), né dai costi (RAL o EVG/COBI).

Figura 9 – Switch costo-efficaci in pazienti in terapia con ABC/3TC+DTG e con soppressione virologica



g) Pazienti in terapia con un regime contenente E/C/F/TDF (Stribild®) (Figura 10). Il cambio verso il regime in singola compressa con gli stessi componenti e TAF al posto di TDF, ovvero E/C/F/TAF (Genvoya®) è supportato dai dati da studi randomizzati nel naive (superiorità di E/C/F/TAF rispetto a E/C/F/TDF a 144 settimane) e nel paziente experienced (non-inferiorità con beneficio sulla tossicità renale e ossea) [AI]. Tuttavia il suddetto switch non consente nessun impatto favorevole sui costi. I cambi con mantenimento della classe INSTI a vantaggio economico, sono rappresentati dallo switch a DTG + 3TC generico [CII], a ABC/3TC generico + DTG [BI], a ABC/3TC/DTG (Triumeq®) [BI]. Nel caso si renda necessario cambiare la classe INSTI, gli switch con il miglior rapporto di costo/efficacia sono quelli a RPV + TDF/FTC, RPV/TDF/FTC (Eviplera®) e RPV/TAF/FTC (Odefsey®) [AI], o alle dual therapy con ATV/r o ATV/COBI (Evotaz®) + 3TC generico o DRV/r o DRV/COBI (Rezolsta®) + 3TC generico [AI].

Figura 10 – Switch costo-efficaci in pazienti in terapia con E/C/F/TDF e con soppressione virologica



Primo fallimento virologico

La gestione del primo fallimento virologico è fondamentale al fine di garantire un'efficacia duratura nella prosecuzione della terapia, e assicurare un risparmio di risorse e opzioni terapeutiche future.

Da un punto di vista di costo-efficacia, è opportuno *limitare il ricorso alle nuove opzioni di classe*, ai casi in cui non sia possibile un efficace rescue terapeutico basato sull'impiego di classi terapeutiche tradizionali (NRTI, PI/r, NNRTI), legato a problemi di resistenza alle classi tradizionali o di tossicità documentata.

Sono riportate di seguito le indicazioni recepite dal presente protocollo in base al contenuto delle LG Italiane [4].

In caso di fallimento virologico a una prima linea di terapia:

1. Utilizzare sistematicamente il test genotipico di resistenza per massimizzare il risparmio di opzioni farmacologiche;
2. Attenersi per quanto possibile all'impiego del *minimo di due farmaci attivi in base al GSS (GSS=2) di cui almeno uno appartenente ad una classe di farmaci mai utilizzata dal paziente*;
3. Applicare una strategia sequenziale a risparmio di opzioni future, che veda l'impiego di soluzioni che preservino il più possibile le opzioni terapeutiche future e maggiormente *cost-saving*, in particolare:

Fallimenti successivi al primo

In tali condizioni in relazione alla complessità e variabilità delle condizioni cliniche si rimanda alla attenta valutazione del test genotipico di resistenza al fine di impostare la scelta terapeutica ottimale in accordo con quanto indicato nelle LG italiane [1].

Interazioni con i farmaci antivirali ad azione diretta anti-HCV (DAA)

Nei pazienti con co-infezione HIV/HCV, in previsione di un trattamento estensivo e universale dell'epatite cronica C, le valutazioni di costo-efficacia dei regimi antiretrovirali, sia nel naive che nel soggetto già in trattamento, dovranno tenere conto, in elevata priorità, delle esigenze di trattamento con farmaci antivirali ad azione diretta anti-HCV (DAA). Andranno quindi considerate sia le potenziali interazioni farmacologiche che la costo-efficacia dei regimi DAA. Di seguito si riporta la tabella con le interazioni tra i DAAs attualmente rimborsabili e i farmaci antiretrovirali

		SOF/VEL	3D	GZR/EBR	SIM
NRTIs	Abacavir	◆	◆	◆	◆
	Emtricitabine	◆	◆	◆	◆
	Lamivudine	◆	◆	◆	◆
	Tenofovir	■	◆	◆	◆
NNRTIs	Efavirenz	●	●	●	●
	Etravirine	●	●	●	●
	Nevirapine	●	●	●	●
	Rilpivirine	◆	■	◆	◆
Inibitori Proteasi	Atazanavir; atazanavir/r; atazanavir/cobicistat	◆	■*	●	●
	Darunavir/r; darunavir/cobicistat	◆	■*	●	●
	Lopinavir/r	◆	●	●	●
Inibitori Integrasi	Dolutegravir	◆	◆	◆	◆
	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate	■	●	●	●
	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/ tenofovir alafenamide	◆	●	●	●
	Maraviroc	◆	■	◆	◆
	Raltegravir	◆	◆	◆	◆
Fonte: www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool)					
Legenda					
SOF/VEL, sofosbuvir + velpatasvir; 3D, ritonavir + paritaprevir + ombitasvir + dasabuvir; GZR/EBR, grazoprevir + elbasvir; SIM, simeprevir; /r, ritonavir.					
◆	Nessuna interazione clinicamente significativa				
■	Interazione potenziale che può richiedere la modifica della posologia *atazanavir/cobicistat e darunavir/cobicistat sono controindicati con 3D				
●	Evitare la co-somministrazione				

Analisi economica e modello di budget impact

I dati di spesa per Farmaci Antiretrovirali dell'anno 2016 sono stati pari a € 89.833.673 (fonte FarmEd).

Per quanto riguarda i pazienti naive la spesa è stata di € 4.950.729 pari al 5,5% del totale, tale valore risente dei diversi periodi di avvio della terapia.

Nella tabella di seguito sono rappresentati i regimi terapeutici e la spesa sostenuta nel 2016 per i pazienti naive.

Schema Terapeutico	Pazienti	%	Spesa 2016 Farmed
Tenofovir/Emtricitabina/Rilpivirina	229	17,44%	€ 868.004
Tenofovir/Emtricitabina+Raltegravir	203	15,46%	€ 548.518
Elvitegravir/Tenofovir/Emtricitabina	195	14,85%	€ 967.182
Tenofovir/Emtricitabina+Dolutegravir	124	9,44%	€ 566.019
Abacavir/Lamivudina+Dolutegravir	83	6,32%	€ 323.487
Tenofovir/emtricitabina+Darunavir+Ritonavir	81	6,17%	€ 347.815
Tenofovir/Emtricitabina/Efavirenz	75	5,71%	€ 235.029
Tenofovir/Emtricitabina+Atazanavir+Ritonavir	53	4,04%	€ 230.452
Tenofovir/Emtricitabina+Darunavir+Ritonavir+Raltegravir	22	1,68%	€ 181.023
Abacavir/Lamivudina+Darunavir+Ritonavir	14	1,07%	€ 44.455
Darunavir+Ritonavir+Raltegravir	12	0,91%	€ 49.949
Darunavir+Ritonavir+Lamivudina	11	0,84%	€ 15.753
Lopinavir/Ritonavir+Tenofovir/Emtricitabina	10	0,76%	€ 34.170
Tenofovir/Emtricitabina+Nevirapina	9	0,69%	€ 32.910
Darunavir+Ritonavir+Dolutegravir	8	0,61%	€ 20.577
Abacavir/Lamivudina+Atazanavir+Ritonavir	6	0,46%	€ 24.844
Altro	131	9,98%	€ 460.542

Di contro la spesa per i 12.177 pazienti già in trattamento, è stata di € 84.882.944 e gli schemi terapeutici maggiormente adottati sono rappresentati nella tabella seguente.

Schema Terapeutico	Pazienti	%	Spesa 2016 Farmed
Tenofovir/Emtricitabine+Efavirenz	2.776	22,80%	€ 17.371.227
Tenofovir/Emtricitabine+ Atazanavir+Ritonavir	1.578	12,96%	€ 10.683.565
Tenofovir/Emtricitabine+Darunavir+Ritonavir	946	7,77%	€ 7.205.602
Tenofovir/Emtricitabine+Lopinavir+Ritonavir	708	5,81%	€ 4.968.785
Tenofovir/Emtricitabine/Rilpivirine	656	5,39%	€ 4.244.485
Tenofovir/Emtricitabine/Nevirapine	418	3,43%	€ 2.686.252
Tenofovir/Emtricitabine/Raltegravir	338	2,78%	€ 2.762.822
Abacavir/Lamivudine+Efavirenz	236	1,94%	€ 1.364.712
Abacavir/Lamivudine+Atazanavir+Ritonavir	233	1,91%	€ 1.639.235
Zidovudine/Lamivudine+Lopinavir/Ritonavir	226	1,86%	€ 1.374.009

Protocollo ART Regione Lazio - III Edizione 2017

Schema Terapeutico	Pazienti	%	Spesa 2016 Farmed
Darunavir+Raltegravir+Ritonavir	209	1,72%	€ 1.815.870
Zidovudine/Lamivudine+Nevirapine	190	1,56%	€ 834.622
Darunavir+Ritonavir	186	1,53%	€ 963.152
Tenofovir/Emtricitabine/Elvitegravir/Cobicistat	157	1,29%	€ 1.312.278
Abacavir/Lamivudine+Nevirapine	154	1,26%	€ 890.021
Tenofovir/Emtricitabine+Darunavir+Ritonavir+Raltegravir	144	1,18%	€ 1.254.630
Zidovudine/Lamivudine+Efavirenz	121	0,99%	€ 530.492
Abacavir/Lamivudine+Darunavir+Ritonavir	120	0,99%	€ 885.128
Abacavir/Lamivudine+Lopinavir/Ritonavir	116	0,95%	€ 822.043
Tenofovir/Emtricitabine+Atazanavir	105	0,86%	€ 773.454
Altro	2.560	21,02%	€ 20.500.561

Modello di Budget Impact

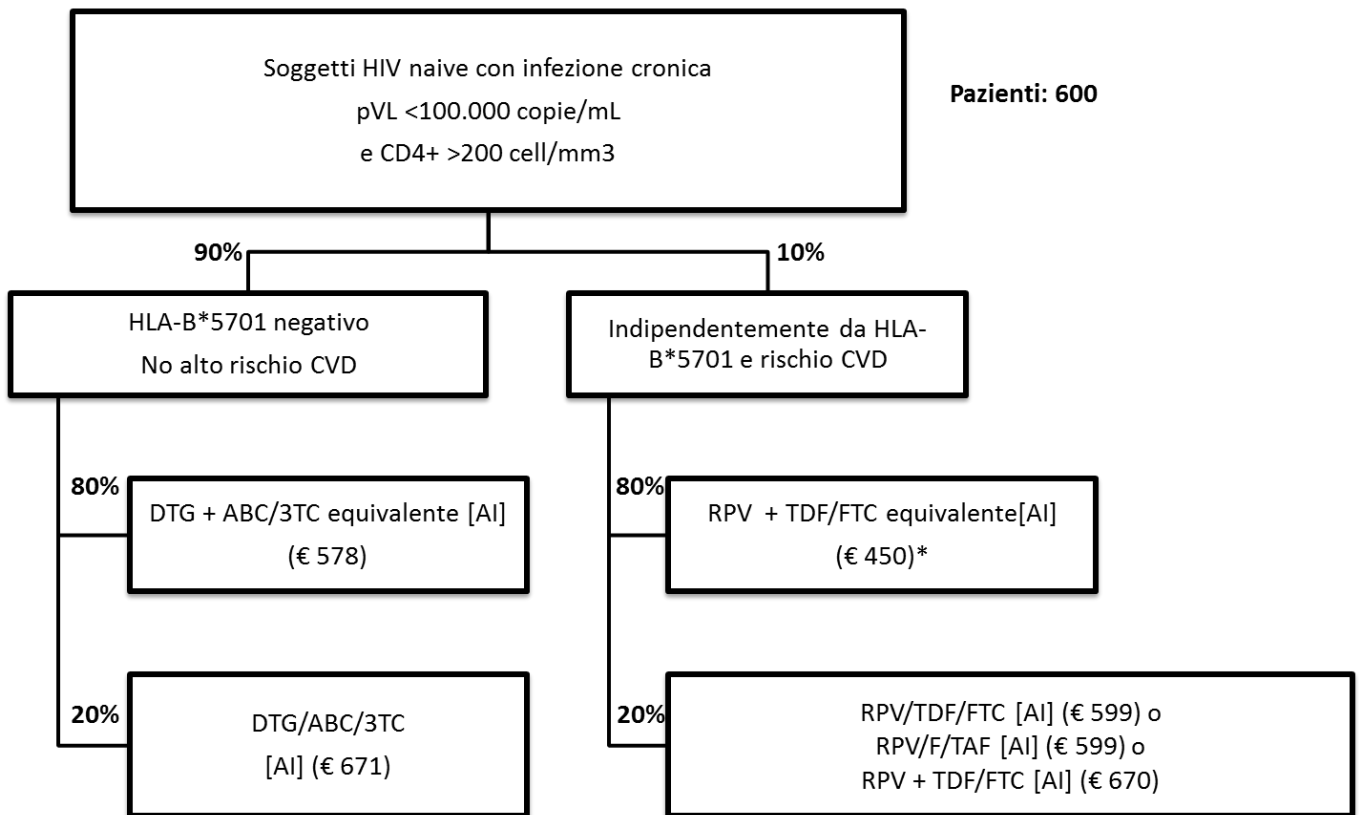
Sulla base dei dati di farmaco-utilizzazione 2016 (fonte FarMed), è stato individuato il numero di pazienti per singolo schema terapeutico.

Gli schemi terapeutici più frequenti sono stati sottoposti all'attenzione del tavolo tecnico che, seguendo criteri derivanti dalla pratica clinica e parametri che coniugano evidenze da linee guida e costo della terapia, ha formulato delle assunzioni sulla possibile ripartizione dei pazienti tra gli schemi terapeutici selezionati.

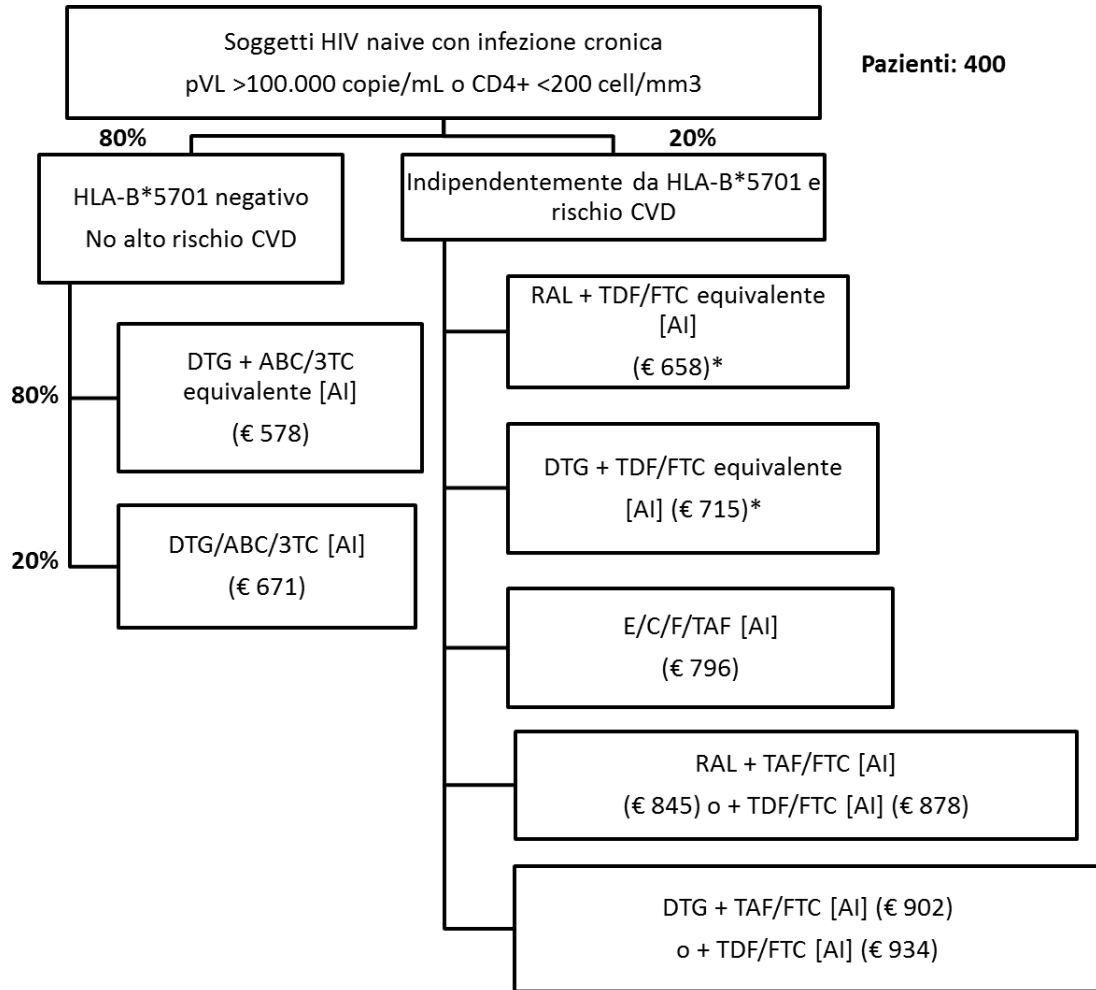
Le valorizzazioni economiche degli interventi su base annuale sono state effettuate confrontando, per singolo schema terapeutico, la spesa teorica che si osserverebbe nel biennio 2017-2018 nel caso in cui non ci fossero interventi, con la spesa teorica che si osserverebbe se si verificassero le redistribuzioni descritte negli algoritmi seguenti.

Per i nuovi pazienti avviati al trattamento di seguito chiamati (naive) sulla base dello storico e dell'avvio precoce al trattamento come da linee guida nazionali si stima un numero di pazienti/anno pari a 1000 più 100 naive AIDS presenters. Anche in questo caso, seguendo criteri derivanti dalla pratica clinica e parametri che coniugano evidenze cliniche da linee guida e costo della terapia sono state formulate delle assunzioni sulla possibile ripartizione dei pazienti tra gli schemi terapeutici selezionati.

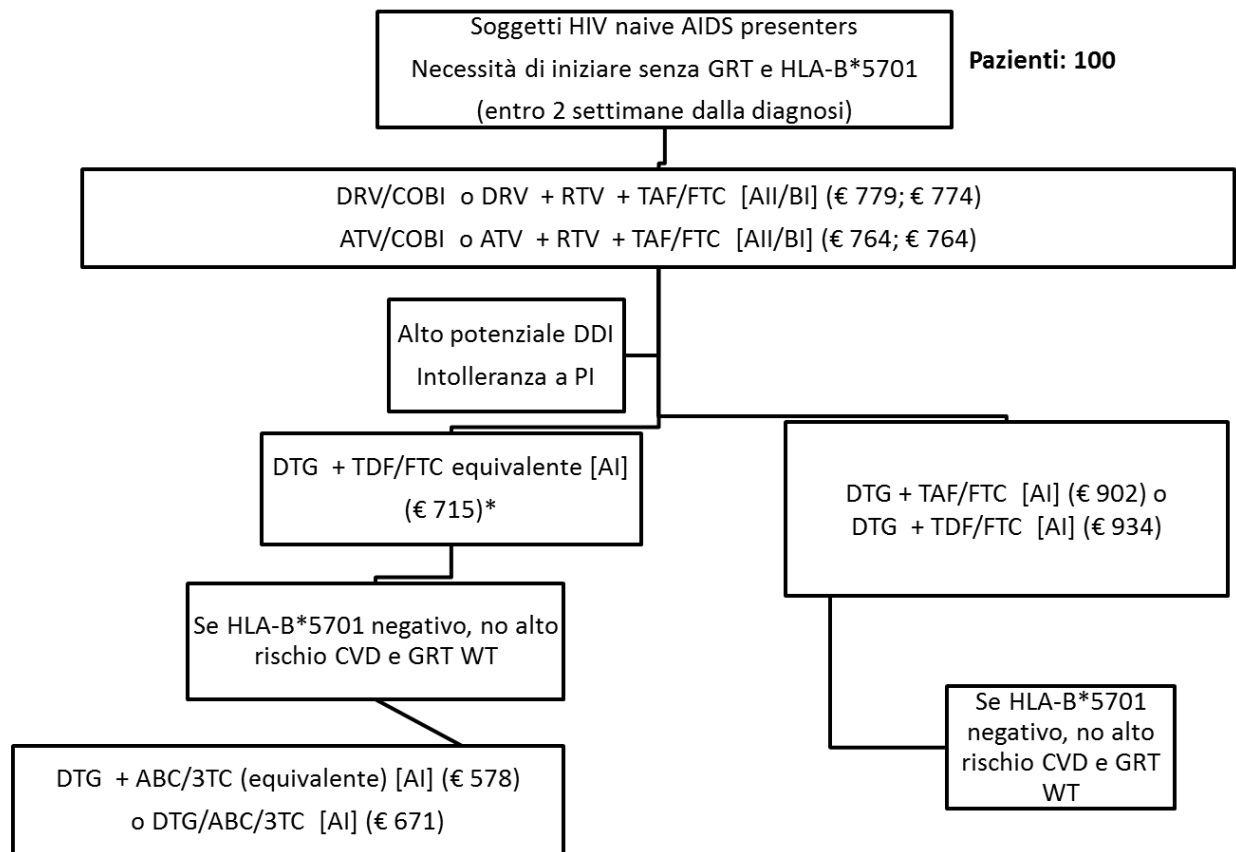
Di seguito vengono raffigurati i singoli interventi e la relativa valorizzazione economica

PAZIENTI NAIVE

Protocollo ART Regione Lazio - III Edizione 2017



Protocollo ART Regione Lazio - III Edizione 2017



La valorizzazione economica degli interventi e il confronto con la spesa teorica annuale da sostenere per gli stessi pazienti in assenza di cambiamento degli schemi utilizzati nel 2016 è la seguente:

Pazienti	Spesa teorica senza interventi	Spesa teorica con interventi	Delta
1100	€ 9.710.881	€ 8.076.182	-€ 1.634.699

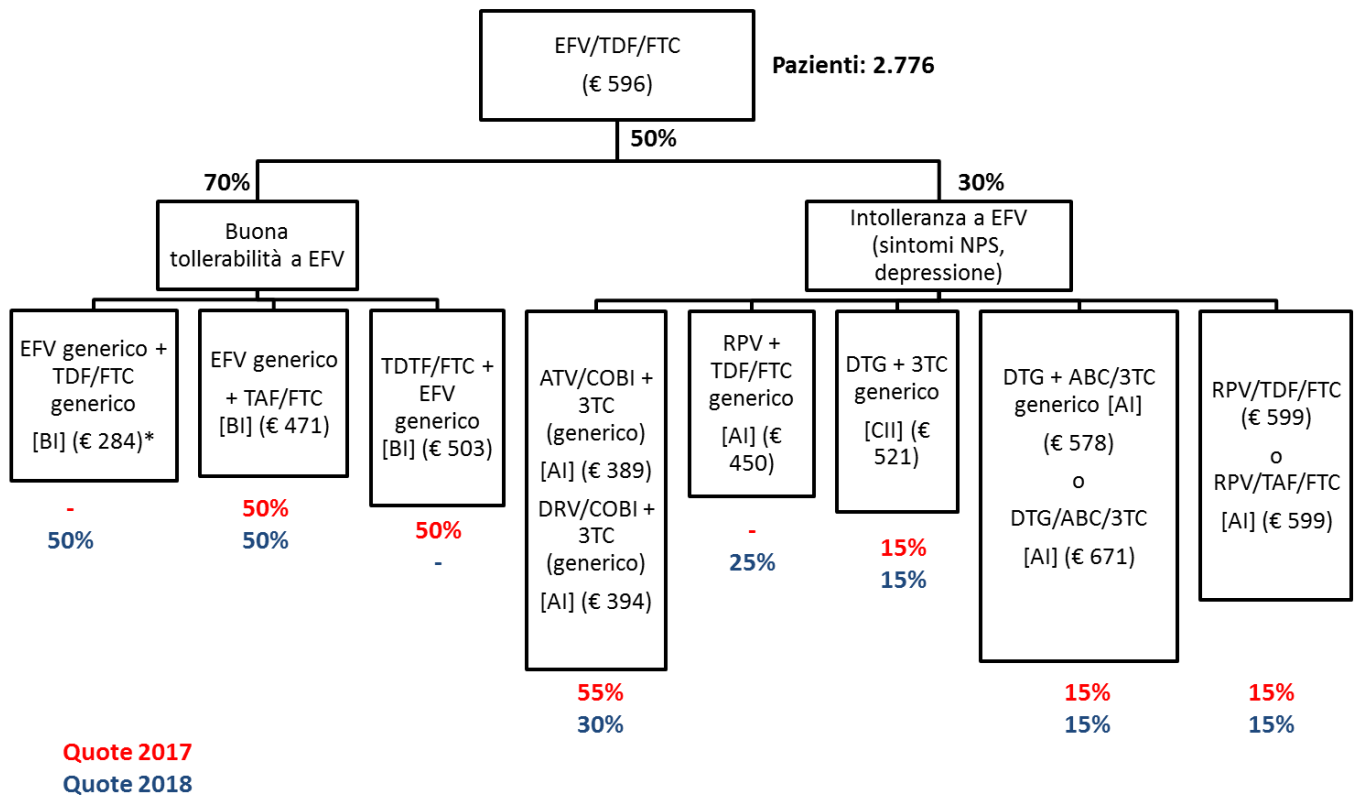
Ottimizzazione principali schemi terapeutici

SCHEMA INIZIALE EFV/TDF/FTC

Numero di assistiti Trattati con EFV/TDF/FTC = 2.776

Di questi si assume che il 50% possa modificare il regime terapeutico nel biennio 2017/2018 secondo lo schema rappresentato.

L'impatto cambia nei 2 anni in quanto dal 2018 viene valorizzata la scadenza brevettuale sia della specialità coformulata sia del backbone nucleosidico con una riduzione del prezzo stimata al 50%.

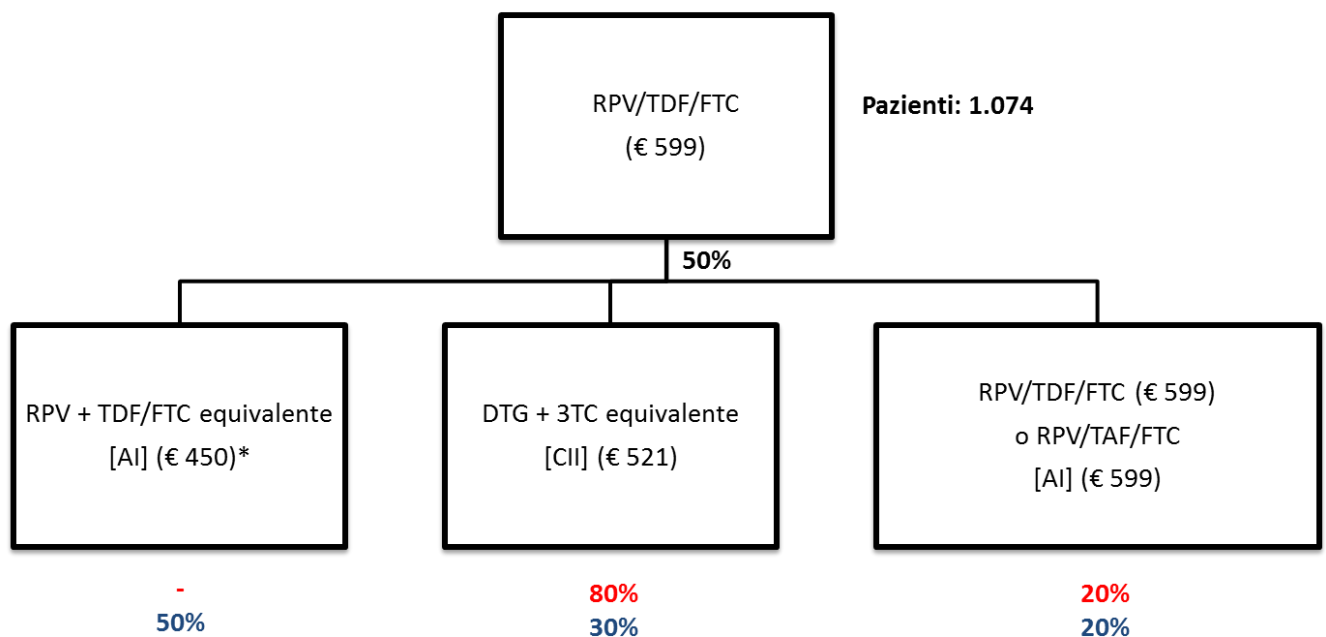


SCHEMA INIZIALE RPV/TDF/FTC

Numero di assistiti Trattati con RPV/TDF/FTC = 1.074

Di questi si assume che il 50% possa modificare il regime terapeutico nel biennio 2017/2018 secondo lo schema rappresentato.

L'impatto cambia nei 2 anni in quanto dal 2018 viene valorizzata la scadenza brevettuale sia della specialità coformulata sia del backbone nucleosidico con una riduzione del prezzo stimata al 50%.



Quote 2017

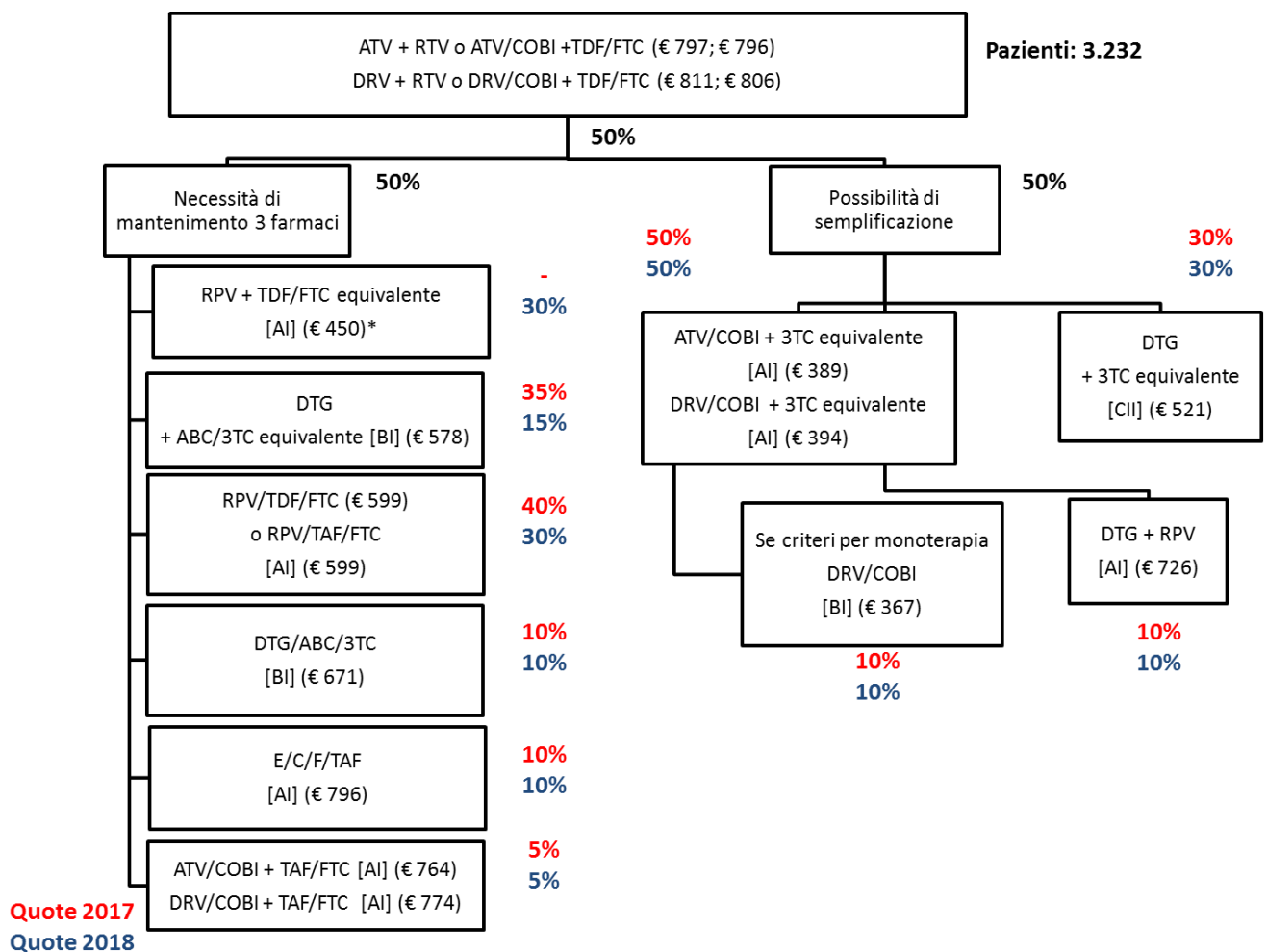
Quote 2018

SCHEMI INIZIALI ASSOCIAZIONI A TRE FARMACI CON INIBITORI DELLE PROTEASI

Numero di assistiti Trattati con INIBITORI DELLE PROTEASI = 3.232

Di questi si assume che il 50% possa modificare il regime terapeutico nel biennio 2017/2018 secondo lo schema rappresentato.

L'impatto cambia nei 2 anni in quanto dal 2018 viene valorizzata la scadenza brevettuale sia della specialità coformulata sia del backbone nucleosidico con una riduzione del prezzo stimata al 50%.



La valorizzazione economica degli interventi per il biennio 2017/2018 e il confronto con la spesa teorica annuale da sostenere per gli stessi pazienti in assenza di cambiamento degli schemi utilizzati nel 2016 è la seguente:

Schema	Pazienti	Spesa teorica senza interventi	Spesa teorica con interventi	Delta
EFV/TDF/FTC	2.776	€ 39.707.904	€ 29.809.868	-€ 9.898.036
Associazione con inibitori delle proteasi	3.232	€ 62.248.320	€ 51.837.725	-€ 10.410.595
RPV/TDF/FTC	1.074	€ 15.439.824	€ 14.406.851	-€ 1.032.973
TOTALE Spesa 2017/2018	7.082	€117.396.048	€96.054.443	-€21.341.605

Si rappresenta che trattasi di un modello di valorizzazione di impatto teorico e che tali proiezioni servono a rappresentare i benefici attesi da un percorso di adesione agli schemi proposti nel documento, che i risparmi ipotizzati hanno la finalità di contribuire alla sostenibilità del sistema, consentire un trattamento anche con i nuovi farmaci in arrivo in modo uniforme in tutti i centri regionali e un accesso equo e precoce alla terapia.

Si sottolinea infine che, in ogni caso, è nella disponibilità del clinico la scelta della terapia più adeguata al singolo paziente anche al di fuori degli schemi sopra rappresentati.

Strategia di implementazione del Protocollo

Le raccomandazioni riportate nel presente protocollo vanno considerate delle raccomandazioni rivolte ai medici addetti all'assistenza dei pazienti HIV nella Regione Lazio e ai Centri di cura cui essi afferiscono.

Come già definito nel precedente PDT Il protocollo verrà affiancato da un sistema di prescrizione/erogazione on-line (nel rispetto della privacy e delle indicazioni contenute nel codice di deontologia medica 2008) che sarà parte integrante del processo prescrittivo. In tal modo sarà possibile un sistema di monitoraggio dell'appropriatezza delle prescrizioni e del grado di confidenza con le linee di indirizzo contenute nel presente Protocollo. Il mancato rispetto delle priorità indicate dal protocollo sarà quindi possibile, ma andrà effettuato in rapporto alla presenza di controindicazioni o sulla base di considerazioni sull'efficacia, opportunità e condivisione da parte del paziente delle diverse opzioni terapeutiche, secondo quanto stabilito nella LG Italiane [1]. Tale verifica dell'appropriatezza delle prescrizioni sarà effettuata dal Gruppo di Lavoro su mandato della Regione. Sarà analizzato il flusso dei dati gestito dal Sistema Farmaceutico Regionale. In base al grado di scostamento dalle raccomandazioni verranno eventualmente programmati interventi più mirati, come sedute di audit clinico e verifiche su campione, al fine di interpretare in modo critico le prescrizioni registrate, e operare un miglioramento complessivo della qualità del sistema. Il gruppo di lavoro avrà anche il compito di verificare l'adesione agli obiettivi farmaco-economici descritti.

Tali iniziative andranno condivise con i responsabili dei Centri Clinici e saranno parte delle attività della Rete Assistenziale per le Malattie Infettive della Regione Lazio, in accordo al modello organizzativo definito nel DCA n. 111 del 31/12/10, e del DCA n. U00540 del 12/11/2015.

Il presente Protocollo non intende quindi sostituire le LG Italiane come guida generale per la gestione della terapia ARV nel paziente con infezione da HIV, ma ne rappresenta uno strumento applicativo, che ha come fine quello di individuare *una strategia virtuosa di gestione delle risorse terapeutiche* in tale settore, utilizzando le LG Italiane come riferimento per i contenuti di appropriatezza della prescrizione delle terapie ARV. Si rimanda quindi alle LG Italiane [1] per tutti gli aspetti specifici del management terapeutico che non sono riportati per brevità nel presente protocollo. Il presente protocollo sarà aggiornato automaticamente dal Gruppo di Lavoro regionale a ogni ulteriore aggiornamento del Documento delle LG Italiane, e a variazioni dell'offerta e dei costi delle terapie.

La Regione Lazio, anche nell'ambito delle attività della Rete Assistenziale per le Malattie Infettive (DCA n. U00540 del 12/11/2015), definirà, in accordo con il Gruppo di Lavoro, anche mediante stanziamento di apposite risorse, le seguenti strategie:

- Un'apposita strategia per favorire la conoscenza di questo protocollo da parte di tutti gli operatori e l'implementazione di esso nei Servizi Sanitari Regionali, anche attraverso programmi di formazione specifica;
- Un modello per la valutazione d'impatto economico ed assistenziale del protocollo a livello regionale, comprensivo anche dei costi totali dell'assistenza, secondo metodologia di Health Technology Assessment (HTA)

- Un piano per il monitoraggio dell'efficacia del protocollo con verifiche semestrali dal parte del tavolo tecnico;
- Un programma per la promozione di sperimentazioni cliniche o di registri osservazionali su nuove strategie in relazione alla finalità del protocollo;
- La revisione periodica del protocollo sulla base dell'emanazione di nuove Linee-guida da parte del Ministero della Salute.

Bibliografia essenziale

1. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Versione 22 Novembre 2016. Disponibile a: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2545_allegato.pdf
2. INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med.* 2015 Aug 27;373(9):795-807.
3. Mandalia S, Mandalia R, Lo G, et al. NPMS-HHC Steering Group. Rising population cost for treating people living with HIV in the UK, 1997-2013. *PLoS One* 2010;5(12):e15677.
4. Sloan CE, Champenois K, Choisy P, et al. Cost-Effectiveness of Preventing AIDS Complications (CEPAC) investigators. Newer drugs and earlier treatment: impact on lifetime cost of care for HIV-infected adults. *AIDS* 2012;26(1):45-56.
5. Angeletti C, Pezzotti P, Antinori A, et al. Antiretroviral treatment-based cost saving interventions may offset expenses for new patients and earlier treatment start. *HIV Med.* 2014 Mar;15(3):165-74.
6. Rizzardini G, Restelli U, Bonfanti P, et al. The cost of HIV disease in Northern Italy: the payer's perspective. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011 ;57(3):211-217.
7. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali (OSMED). L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Gennaio-Settembre 2016. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2017. Disponibile a: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_gennaio_settembre_2016.pdf
8. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. *N Engl J Med.* 2016 Sep 1;375(9):830-9.
9. Marcellusi A, Viti R, Russo S, Andreoni M, Antinori A, Mennini FS. Early treatment in HIV patients: a cost-utility analysis from the Italian perspective. *Clin Drug Investig.* 2016 May;36(5):377-87.
10. Beck EJ, Mandalia S, Sangha R, et al. The cost-effectiveness of early access to HIV services and starting cART in the UK 1996-2008. *PLoS One* 2011;6(12): e27830.
11. Walensky RP, Cohen MS, Freedberg KA. Cost-effectiveness of HIV treatment as prevention in serodiscordant couples. *N Engl J Med.* 2014 Feb 6;370(6):581-2.
12. Nosyk B, Min JE, Lima VD, et al. Cost-effectiveness of population-level expansion of highly active antiretroviral treatment for HIV in British Columbia, Canada: a modelling study. *Lancet HIV* 2015 Sep;2(9):e393-400.
13. Stoll M, Kollan C, Bergmann F, et al. Calculation of direct antiretroviral treatment costs and potential cost savings by using generics in the German HIV ClinSurv cohort. *PLoS One* 2011;6(9):e23946.
14. Walensky RP, Sax PE, Nakamura YM, et al. Economic savings versus health losses: the cost-effectiveness of generic antiretroviral therapy in the United States. *Ann Intern Med* 2013;158(2):84-92.
15. Restelli U, Scolari F, Bonfanti P, et al. New Highly Active Antiretroviral drugs and generic drugs for the treatment of HIV infection: a budget impact analysis on the Italian National Health Service (Lombardy Region, Northern Italy). *BMC Infect Dis.* 2015 Aug 11;15:323.
16. Cotte L, Ferry T, Pugliese P, et al. Effectiveness and tolerance of single tablet versus once daily multiple tablet regimens as first-line antiretroviral therapy - Results from a large french multicenter cohort study. *PLoS One.* 2017 Feb 2;12(2):e0170661.
17. Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, et al. Lower pill burden and once-daily antiretroviral

- treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014 May;58(9):1297-307.
18. Raffi F, Yazdanpanah Y, Fagnani F, et al. Persistence and adherence to single-tablet regimens in HIV treatment: a cohort study from the French National Healthcare Insurance Database. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Jul;70(7):2121-8.
 19. Llibre JM, Arribas JR, Domingo P, et al. Clinical implications of fixed-dose coformulations of antiretrovirals on the outcome of HIV-1 therapy. *AIDS* 2011;25(14):1683-1690.
 20. Rivero A, Pérez-Molina JA, Blasco AJ, et al. Costs and cost-efficacy analysis of the 2017 GESIDA/Spanish National AIDS Plan recommended guidelines for initial antiretroviral therapy in HIV-infected adults. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017 May 19. pii:S0213-005X(17)30133-7.
 21. World Health Organization (WHO). Consolidated Guidelines on the Use Of Antiretroviral Drugs For Treating And Preventing HIV Infection Recommendations for a Public Health Approach. Second Edition 2016 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1.
 22. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Disponibile a <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
 23. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Version 8.2. January 2017. http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.2-english.pdf.
 24. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update). Disponibile a <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2016/treatment-guidelines-2016-interim-update.pdf>
 25. Walensky RP, Horn TH, Paltiel AD. The Epi-TAF for Tenofovir Disoproxil Fumarate? *Clin Infect Dis*. 2016 Apr 1;62(7):915-8.
 26. Restelli U, Fabbiani M, Di Giambenedetto S, et al. Budget impact analysis of the simplification to atazanavir + ritonavir + lamivudine dual therapy of HIV-positive patients receiving atazanavir-based triple therapies in Italy starting from data of the Atlas-M trial. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2017 Mar 1;9:173-179.
 27. Restelli U, Andreoni M, Antinori A, et al. Budget impact analysis of antiretroviral less drug regimen simplification in HIV-positive patients on the Italian National Health Service. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014 Sep 23;6:409-14.
 28. Oddershede L, Walker S, Stöhr W, et al. Protease Inhibitor monotherapy Versus Ongoing Triple therapy (PIVOT) Trial Team. Cost Effectiveness of Protease Inhibitor Monotherapy Versus Standard Triple Therapy in the Long-Term Management of HIV Patients: Analysis Using Evidence from the PIVOT Trial. *Pharmacoeconomics*. 2016 Aug;34(8):795-804.
 29. Girouard MP, Sax PE, Parker RA, et al. The Cost-effectiveness and Budget Impact of 2-Drug Dolutegravir-Lamivudine Regimens for the Treatment of HIV Infection in the United States. *Clin Infect Dis*. 2016 Mar 15;62(6):784-91.