

D.G. Sanità

D.d.g. 5 agosto 2011 - n. 7485

Approvazione del documento avente ad oggetto «Percorso diagnostico terapeutico (PDT) del paziente affetto da malattia HIV/AIDS»

IL DIRETTORE GENERALE

Visti:

- il d.l. n. 347/2001, convertito in legge con modificazioni dalla l. n. 405/2001, recante «Interventi urgenti in materia di spesa sanitaria»;

- l'Intesa Stato Regioni del 3 dicembre 2009 concernente il Patto per la salute per gli anni 2010 -2012;

Richiamate:

- la d.g.r. n. IX/937 del 1 dicembre 2010 «Determinazioni in ordine alla gestione del servizio socio sanitario regionale per l'esercizio 2011 (di concerto con l'assessore Boscagli)» ed, in particolare, l'allegato 8 «Farmaceutica e Protetica»;

- la d.g.r. n. IX/2057 del 28 luglio 2011 «Determinazioni in ordine alla gestione del servizio socio sanitario regionale per l'esercizio 2011 - III Provvedimento di aggiornamento in ambito sanitario»;

Considerato che:

- la terapia per la patologia HIV ha raggiunto, grazie all'innovazione farmaceutica e assistenziale, livelli tali che consentono di garantire agli assistiti una qualità ed una aspettativa di vita analoga ai soggetti affetti da altre patologie croniche;

- sussiste la necessità di creare un percorso farmaco-terapeutico, al fine di armonizzare le modalità prescrittive della terapia per il paziente affetto da malattia HIV/AIDS, monitorandone l'appropriatezza e razionalizzandone la relativa spesa;

Visto il documento avente ad oggetto «Percorso diagnostico terapeutico (PDT) del paziente affetto da malattia HIV/AIDS», Allegato 1, parte integrante del presente atto, elaborato dai competenti uffici della D.G. Sanità, in collaborazione con gli esperti del settore, sulla base delle più recenti linee guida nazionali ed internazionali di diagnosi e terapia della malattia da HIV;

Dato atto in particolare che detto documento:

- è stato condiviso con l'U.O. «Programmazione e Sviluppo Piani» della D.G. Sanità;

- è stato presentato in data 14 luglio 2011 nella «Commissione tecnico-scientifica regionale per la lotta all'AIDS e le malattie sessualmente trasmesse», rinnovata con DDG Sanità n. 8555 del 27 luglio 2007 e successivi aggiornamenti, e la stessa Commissione ha espresso parere favorevole al riguardo;

Ritenuto pertanto di approvare il documento avente ad oggetto «Percorso diagnostico terapeutico (PDT) del paziente affetto da malattia HIV/AIDS», Allegato 1, parte integrante del presente atto;

Precisato che:

- la prescrizione e l'erogazione della terapia per il paziente affetto da malattia HIV/AIDS è a carico delle U.O. di Infettologia delle Strutture sanitarie del SSR;

- differenti modalità di prescrizione ed erogazione della terapia per il paziente affetto da malattia HIV/AIDS possono essere previste nell'ambito di sperimentazioni da concordare con la D.G. Sanità;

Ritenuto di pubblicare il presente atto sul Bollettino Ufficiale della Regione Lombardia e sul sito Internet della Direzione Generale Sanità all'indirizzo: www.sanita.regione.lombardia.it;

Vista la l.r. 20/2008 e s.m.i. nonché i provvedimenti organizzativi dell'IX legislatura;

DECRETA

Per le motivazioni espresse in premessa e che qui si intendono integralmente richiamate:

1) Di approvare il documento avente ad oggetto «Percorso diagnostico terapeutico (PDT) del paziente affetto da malattia HIV/AIDS», Allegato 1, parte integrante del presente atto, al fine di armonizzare le modalità prescrittive della terapia per il paziente affetto da malattia HIV/AIDS, monitorandone l'appropriatezza e razionalizzandone la relativa spesa.

2) Di stabilire che:

- la prescrizione e l'erogazione della terapia per il paziente affetto da malattia HIV/AIDS è a carico delle U.O. di Infettologia delle Strutture sanitarie del SSR;

- differenti modalità di prescrizione ed erogazione della terapia per il paziente affetto da malattia HIV/AIDS possono essere previste nell'ambito di sperimentazioni da concordare con la D.G. Sanità.

3) Di pubblicare il presente atto sul Bollettino Ufficiale della Regione Lombardia e sul sito Internet della Direzione Generale Sanità all'indirizzo: www.sanita.regione.lombardia.it.

Il direttore generale
Carlo Lucchina

_____ . _____

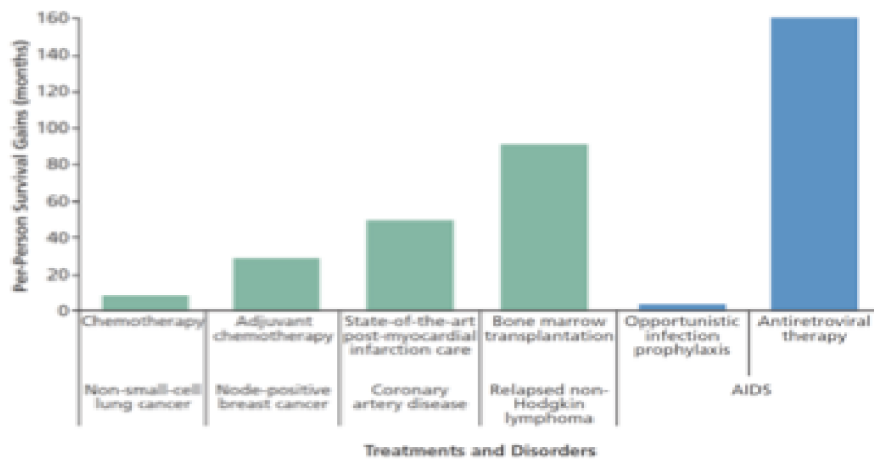
ALLEGATO 1

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO (PDT) DEL PAZIENTE AFFETTO DA MALATTIA HIV/AIDS

INTRODUZIONE

Oggi, grazie alla terapia antiretrovirale, la malattia da HIV/AIDS è diventata una malattia cronica. È evidente, però, che per ottenere un simile risultato è opportuno conoscere lo stato di sieropositività il prima possibile, anche perché con le nuove terapie la strategia suggerita è quella di iniziare il trattamento con CD4 più alti rispetto a quanto era indicato solo fino a qualche anno fa.

Per-person survival gains with treatment in patients with AIDS compared with gains associated with interventions for other common diseases in the United States



Walensky RP, et al. J Infect Dis, 2006

Questa proposta si configura come un insieme di indicazioni operative ed organizzative finalizzate a coordinare e razionalizzare gli interventi per i pazienti HIV positivi. La scelta di definire un Percorso Diagnostico Terapeutico del paziente HIV positivo scaturisce dall'importanza che tale patologia oggi riveste in termini epidemiologici, economici e di impatto sulla qualità della vita.

IL PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO

I percorsi diagnostici terapeutici sono strumenti di valutazione del grado d'appropriatezza delle prestazioni e attività sanitarie che, combinate tra loro, costituiscono l'iter di cura del paziente. Sono il perno su cui ruotano gli interventi trasversali delle diverse specialità cliniche e professionali, in accordo con quanto stabilito dalla DPCM 29/11/2001 sui LEA. I percorsi diagnostico terapeutici si propongono come strumento operativo del governo clinico, nel rispetto della centralità del paziente e della sua patologia.

Il presente documento è stato prodotto sulla base delle più recenti linee guida nazionali ed internazionali di diagnosi e terapia della malattia da HIV. In particolare il documento fa riferimento alle linee guida italiane del luglio 2010. Le raccomandazioni riportate nel presente protocollo vanno considerate come indicazioni rivolte ai medici addetti all'assistenza dei pazienti HIV nella Regione Lombardia e ai Centri di cura cui essi afferiscono.

Gli obiettivi strategici del presente documento sono:

- Standardizzare e ottimizzare la gestione del paziente, per migliorare l'efficacia dei trattamenti attualmente disponibili
- Validare nella pratica clinica l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti disponibili, sviluppando indicatori di efficacia e appropriatezza
- Ottimizzare e coordinare gli interventi di gestione per ottenere un maggior controllo sulle cause di formazione dei costi

Il Percorso Diagnostico Terapeutico va inteso come "raccomandazione" per la corretta applicazione professionale circa diagnosi e cura ed una utile gestione di tipo manageriale necessaria al conseguimento di obiettivi di salute. **Come da indicazione del Piano Socio-Sanitario e conseguente delibera delle regole (n. 937/2010): "... Nel 2011, al fine di dare maggiori opportunità e responsabilità nella gestione delle risorse relative alle patologie gestite con farmaci innovativi, sarà attivata una specifica sperimentazione, con i professionisti, che prevederà, sulla base delle più recenti evidenze di costo/efficacia, di individuare un valore medio di riferimento su base annuale per il trattamento dei pazienti affetti da HIV..."**

DATI DI REGIONE LOMBARDIA

Nel contesto nazionale, secondo i dati dell'ISS, la Regione Lombardia si colloca, per tassi di incidenza, al secondo posto (3,2 per 100.000), preceduta da Liguria (4,1 per 100.000) e seguita dal Lazio (3 per 100.000).

La Lombardia è la più popolata delle 20 regioni italiane (9-10 milioni di abitanti) e quella che ha la più alta prevalenza di casi di malattia da HIV/AIDS (in Lombardia viene curato circa un terzo dei pazienti sieropositivi presenti sul territorio nazionale). Questo comporta inevitabilmente un pesante impatto sul budget del Sistema Sanitario Regionale (la spesa totale per la presa in carico dei pazienti con malattia da HIV/AIDS, incluso il costo della assistenza extraospedaliera residenziale e semoresidenziale (case alloggio, hospice, ecc.) si aggira ormai attorno ai 300 milioni di euro/anno). In particolare, il costo della terapia antiretrovirale è aumentato in modo progressivo dai circa 92 milioni di euro del 2004 agli oltre 193 milioni di euro del 2010.

Serie Ordinaria n. 33 - Venerdì 19 agosto 2011

Tabella 4 - Distribuzione dei casi di AIDS dall'inizio dell'epidemia, per provincia di segnalazione e di residenza, e tasso di incidenza (casi notificati nel 2009) per provincia di residenza

Provincia	Segnalazione	Residenza	Tasso di Incidenza	Provincia	Segnalazione	Residenza	Tasso di Incidenza
Valle d'Aosta				Lombardia			
Aosta	90	85	1,6	Lodi	329	353	3,1
Piemonte				Mantova	382	408	2,4
Alessandria	368	426	0,5	Milano	8.480	9.163	3,1
Asti	94	95	0,5	Pavia	1.419	825	2,2
Biella	267	292	2,7	Sondrio	86	139	3,8
Cuneo	240	243	0,2	Varese	1.901	1.791	2,4
Novara	505	513	3,0	Veneto			
Torino	2.287	2.080	1,9	Belluno	59	85	0,9
Verbania	188	269	1,2	Padova	938	662	0,3
Vercelli	149	147	2,8	Rovigo	113	178	2,4
Liguria				Treviso	416	401	1,0
Genova	2.091	1.963	4,2	Venezia	425	593	0,8
Imperia	358	396	4,5	Verona	821	665	1,7
La Spezia	233	224	1,8	Vicenza	755	825	2,4
Savona	437	433	5,6	Friuli-Venezia Giulia			
Lombardia				Gorizia	22	47	2,1
Bergamo	1.555	1.490	4,1	Pordenone	416	183	0,0
Brescia	2.586	2.409	3,9	Trieste	192	106	1,3
Como	771	779	3,4	Udine	99	161	0,0
Cremona	450	511	2,8	Trentino-Alto Adige			
Lecco	523	434	5,1	Bolzano - Bozen	295	274	1,6

REGIONE LOMBARDIA

INCREMENTO PAZIENTI IN TRATTAMENTO 2004 - 2010

Anno	Numero	% vs anno prec.	% vs 2004
2004	17955	-	-
2005	18544	+ 3,3	+ 3.3
2006	19849	+ 7.0	+ 10.5
2007	20917	+ 5.4	+ 16.5
2008	21721	+ 3.8	+ 21.0
2009	23721	+ 9.2	+ 32.1
2010	25502	+ 9.9	+42.0

VALUTAZIONE E PREPARAZIONE DEL PAZIENTE

L'inizio della terapia antiretrovirale altamente efficace (cART) è da considerarsi un momento

cruciale nella gestione dell'infezione da HIV che necessita:

- di particolare competenza da parte del curante;
- di comprensione e condivisione da parte del paziente.

In questo senso è opportuno:

- Offrire al paziente un colloquio da effettuarsi nel rispetto della normativa sulla privacy.
- Garantire il tempo necessario alla comprensione, all'ascolto e alla risposta alle domande del paziente.
- 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

DIAGNOSTICA VIRO-IMMUNOLOGICA

Diagnostica Virologica

La diagnosi di infezione cronica da HIV-1 è definita dalla presenza di anticorpi anti HIV-1, confermata da metodica in immuno blotting.

La concentrazione di HIV-RNA nel plasma 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.

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

All'inizio del percorso terapeutico la viremia dovrà essere misurata dopo 4 settimane dall'avvio della terapia per verificare l'efficacia 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, e successivamente ogni 3-4 mesi.

La stessa tempistica dovrebbe essere utilizzata ad ogni cambio di terapia.

Va segnalato che, soprattutto in caso di viremia pre-terapia particolarmente elevato, il raggiungimento di una carica virale 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 soggetti con viremia persistentemente (per almeno 12 mesi) inferiore al valore soglia di 50 copie/ml, che garantiscono una aderenza ottimale, la carica virale può essere controllata ogni 4-6 mesi, fino al mantenimento delle condizioni di cui sopra .

Test genotipici di resistenza a HIV-1

Il test di resistenza rappresenta 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% ; 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.

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

Determinazione delle sottopopolazioni linfocitarie

La quantificazione della conta linfocitaria delle cellule 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 rischio di sviluppare patologie AIDS correlate, più attendibile della determinazione di HIV-RNA in pazienti in trattamento con antiretrovirali.

La determinazione delle sottopopolazioni linfocitarie andrebbe eseguita dopo un mese dall'inizio della terapia antiretrovirale e ogni 3/4 mesi nei pazienti con una situazione stabile.

Nei pazienti con terapia stabile, viremia stabilmente soppressa e conta dei linfociti CD4+ >500/ mmc, il controllo delle sottopopolazioni linfocitarie può essere effettuato ogni 6 mesi.

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

In alcune situazioni potrebbe essere presa in considerazione la possibilità di non effettuare il pannello completo delle sottopopolazioni linfocitarie.

QUANDO INIZIARE IL TRATTAMENTO

Tenendo in considerazione che attualmente non esistono evidenze forti e definitive sul timing ottimale di inizio del trattamento con antiretrovirali in relazione al rapporto costo/efficacia del trattamento stesso, si riportano le indicazioni delle Linee guida italiane.

L'inizio della terapia antiretrovirale è **fortemente raccomandato** :

- in tutti i pazienti con una storia di malattia che connota l'AIDS o con CD4<350 cellule/mm³ (A1).

- indipendentemente dai valori dei linfociti CD4, nei pazienti con le seguenti condizioni: gravidanza (A1), nefropatia associata ad HIV (AII), neoplasie non AIDS correlate,

in presenza di disordini neuro cognitivi, co-infezione con epatite B (HBV) quando il trattamento di HBV è indicato (AII/AIII).

- in pazienti con conta dei linfociti CD4+ fra 351 e 500 cellule/mm³:
 - se HIV-RNA è > 100.000 copie/ml (AII)
 - se si è verificato un decremento dei CD4+ ≥ 100 cellule per anno (AII)
 - per età > 50 anni (AII)
 - in pazienti con coinfezione HCV (AII)

L'inizio della terapia antiretrovirale è **moderatamente raccomandato**:

- in pazienti con rischio cardiovascolare elevato: diabete mellito o pregressi accidenti vascolari o rischio nei successivi 10 anni (algoritmo di Framingham) (BIII)
- in tutti i pazienti con conta dei linfociti CD4+ fra 351 e 500 cellule/mm³ (BII)
- in pazienti ad elevato rischio di trasmissione secondaria con qualsiasi valore di linfociti CD4+ se il paziente è fortemente motivato

L'inizio della terapia antiretrovirale è **non è raccomandato**

- Per i pazienti con CD4 > 500 cellule/mm³ (C II) .

CON QUALE REGIME INIZIARE

La scelta dei farmaci con cui iniziare la terapia nel paziente naive deve essere guidata da una valutazione che combini efficacia virologica, compattezza/convenienza, adeguata barriera genetica, esteso uso clinico con il costo del farmaco.

Si riportano in tabella 1 e 2 i criteri di scelta della terapia nel paziente naive adottate dalle linee guida italiane.

Tabella 1 - Confronti di efficacia virologica, immunologica, compattezza e barriera genetica tra i diversi regimi nel paziente naive (prime scelte e alternative)

BACKBONE NUCLEOS(T)IDICO

Rango	Efficacia virologica	Efficacia immunologica	Compattezza/convenienza (numero compresse e somministrazioni, coformulazione)	Esteso impiego clinico	Barriera genetica (minor frequenza di resistenza al fallimento)
1	TDF/FTC TDF+3TC [3, 5, 6]	TDF/FTC TDF+3TC ABC/3TC [3, 6, 7, 33]	TDF/FTC ABC/3TC	TDF/FTC TDF+3TC ABC/3TC AZT/3TC	TDF/FTC [34] ABC/3TC [6, 7]
2	ABC/3TC [6, 7]	ddl+3TC AZT/3TC [14, 33]	TDF+3TC ddl+3TC	ddl+3TC	TDF+3TC [4] AZT/3TC [34] ddl+3TC [12, 35]
3	AZT/3TC ddl+3TC [3, 14]		AZT/3TC		

TERZO FARMACO

Rango	Efficacia virologica	Efficacia immunologica	Compattezza/convenienza (numero compresse e somministrazioni, coformulazione)	Esteso impiego clinico	Barriera genetica (minor frequenza di resistenza al fallimento)
1	EFV ATV/r DRV/r RAL [6, 7, 14, 16, 21-23]	ATV/r, LPV/r, DRV/r, FPV/r, SQV/r [6, 7, 14, 21-23, 25, 27]	EFV	EFV LPV/r ATV/r	DRV/r ATV/r LPV/r FPV/r SQV/r [6, 7, 14, 21-23, 25, 36, 37]
2	LPV/r FPV/r SQV/r NVP (48 settimane, non inferiore a ATV/r, equivalente a LPV/r) [18-25, 27]	EFV, NVP, RAL [14, 16] SQV/r (48 settimane) [27]	ATV/r	NVP FPV/r SQV/r	EFV NVP RAL
3			NVP*, DRV/r RAL, LPV/r	DRV/r RAL	
4			FPV/r, SQV/r		

*Se somministrata in QD, rango 2

Tabella 2: Terzo farmaco: Farmaci di prima scelta in accordo con le Linee guida italiane

SCELTE	FARMACO	[FORZA EVIDENZA]	COMMENTO	RIFERIMENTI
Prima Scelta	EFV* (600 mg)	[AI]	<i>Standard of care</i> nella maggior parte degli studi clinici randomizzati nei quali ha costantemente dimostrato equivalenza o superiorità; disturbi neuropsichiatrici nelle prime 12 settimane di somministrazione; QD	[6, 7, 13-17]
	ATV/r (300/100 mg QD)	[AI]	Elevata tollerabilità. Equivalenza rispetto ad EFV; noninferiorità rispetto a LPV/r con minore tossicità gastrointestinale e dislipidemia. Mancanza di dati nell'associazione con ZDV/3TC; iperbilirubinemia; QD	[7, 21, 22] [13, 18, 19]
	NVP** (400 mg) [BI]	[BI]	Criterio non raggiunto di non-inferiorità rispetto ad EFV; non-inferiore a ATV/r (48 settimane) ma maggiore tossicità; miglior profilo lipidico rispetto a ATV/r; equivalente a LPV/r (> 48 settimane) ma maggiore tossicità. Mancanza di dati nell'associazione con ABC/3TC. BID; QD opzionale (non autorizzato in Italia).	[23]
	DRV/r (800/100 mg QD)	[BI]	Limitato impiego nei pazienti <i>naive</i> . Non-inferiorità dimostrata solo nei confronti di LPV/r; mancano studi di confronto con EFV o ATV/r. Minore tossicità gastrointestinale e dislipidemia rispetto a LPV/r. Mancanza di dati nell'associazione con ABC/3TC e ZDV/3TC.	[14, 21-27]
	LPV/r*** (800/200 mg QD o 400/100 BID)	[BI]	Inferiore ad EFV a 96 settimane. <i>Standard of care</i> nella maggior parte degli studi di confronto con altri IP; unico IP coformulato; maggior tossicità; 200 mg di RTV; maggiore dislipidemia e disturbi gastrointestinali nei confronti di DRV/r e ATV/r; maggior numero di compresse; BID (QD non inferiore a BID ma solo 48 settimane; QD inferiore a DRV/r QD).	[16] [41]
	RAL (400 mg BID)		Limitato impiego nei pazienti <i>naive</i> ; non inferiore rispetto ad EFV con minori eventi avversi e dislipidemia; mancanza di dati nell'associazione con ABC/3TC e ZDV/3TC; BID.	

* EFV non deve essere utilizzato in donne nel primo trimestre di gravidanza, che pianificano una gravidanza o che

possono andare incontro a gravidanza perché non utilizzano sistemi contraccettivi

** NVP non deve essere utilizzato in donne con CD4+ > 250 cellule/ μ L e in maschi con CD4+ > 400 cellule/ μ L

(maggior rischio di epatotossicità e/o *rash* cutaneo); nelle prime due settimane di terapia utilizzare la dose di induzione 200 mg/die. Alcuni studi pilota hanno segnalato un eccesso di fallimenti virologici precoci con farmaco resistenza con l'impiego di TDF+3TC+NVP QD: tale associazione va pertanto evitata [20], mentre l'associazione TDF/FTC+NVP sia QD che BID si è rivelata efficace in studi randomizzati [18, 19]. Da usare con cautela nei pazienti con coinfezione da virus epatitici

*** LPV/r 400/100 BID è la terapia di prima scelta nelle donne in gravidanza

Si riportano i costi attuali dei principali regimi terapeutici riferiti ai gradi di forza di evidenza del loro utilizzo secondo le linee guida italiane.

Serie Ordinaria n. 33 - Venerdì 19 agosto 2011

Tabella 3: Costi dei principali Regimi Terapeutici

REGIME TERAPEUTICO	Cpr/die	Forza & Evidenza G.L.Italiane		Costo Terap- pia die all'A.O. (prezzo ospedaliero deivato)	Costo Terap- pia Mese A.O. (prezzo ospedaliero deivato)
ATRIPLA	1	A1		€ 19,80	€ 593,93
TRUVADA + SUSTIVA	2	A1	A1	€ 19,80	€ 593,93
TRUVADA+REYATAZ(300mg)+NORVIR (100mg)	3	A1	A1	€ 24,70	€ 741,03
TRUVADA + VIRAMUNE	3	A1	B1	€ 19,00	€ 570,07
TRUVADA + KALETRA	5	A1	B1	€ 24,71	€ 741,18
TRUVADA + PREZISTA(2*400mg) + NORVIR (100mg)	4	A1	B1	€ 27,86	€ 835,67
TRUVADA+ISENTRESS	3	A1	B1	€ 36,04	€ 1.081,31
VIREAD + EPIVIR + SUSTIVA	3	B1	A1	€ 18,39	€ 551,57
KIVEXA + SUSTIVA	2	B1	A1	€ 18,56	€ 556,94
KIVEXA +REYATAZ(300mg)+NORVIR (100mg)	3	B1	A1	€ 22,71	€ 703,32
VIREAD+EPIVIR+REYATAZ(300mg)+NORVIR(100mg)	4	B1	A1	€ 23,29	€ 698,68
COMBIVIR* + SUSTIVA	3	B1*	A1	€ 16,03	€ 480,81
VIREAD + EPIVIR + VIRAMUNE	4	B1	B1	€ 17,59	€ 527,72
KIVEXA + VIRAMUNE	3	B1	B1	€ 17,77	€ 533,09
VIREAD + EPIVIR + KALETRA	6	B1	B1	€ 23,29	€ 698,83
KIVEXA + KALETRA	5	B1	B1	€ 23,47	€ 704,20
VIREAD + EPIVIR + PREZISTA 2*400mg + NORVIR (100mg)	5	B1	B1	€ 26,44	€ 793,32
KIVEXA + PREZISTA (2*400mg)+ NORVIR (100mg)	4	B1	B1	€ 26,62	€ 798,69
VIREAD+EPIVIR+ISENTRESS	4	B1	B1	€ 34,63	€ 1.038,96
KIVEXA+ISENTRESS	3	B1	B1	€ 34,81	€ 1.044,33
COMBIVIR* + VIRAMUNE	4	B1*	B1	€ 15,23	€ 456,96
COMBIVIR* + PREZISTA (400mg)+ NORVIR (100mg)	5	B1*	B1	€ 24,09	€ 722,56
COMBIVIR*+ISENTRESS	4	B1*	B1	€ 32,27	€ 968,20
* B1(alternativo)					

NB: Con determinazione AIFA del 15 giugno 2011 è stato pubblicato l'elenco degli antiretrovirali soggetti a Pay Back 2011. Non sono inclusi nella lista Pay Back: Isentress, Atripla, Prezista, Intelence, Reyataz 200mg.

Tenendo conto di queste valutazioni è consigliato l'inizio della terapia come segue:

A) Backbone nucleos(t)idico:

1. è da preferire la **co-formulazione di farmaci**
2. **la combinazione scelta è rappresentata dalla co-formulazione tenofovir/emtricitabina (Truvada) seguita dalla co-formulazione abacavir/lamivudina ((Kivexa)**

B) La scelta del terzo farmaco dovrà essere effettuata secondo il seguente ordine

1. **Efavirenz (Sustiva) o Atazanavir 300 mg (Reyataz)/ritonavir 100 mg(Norvir)**
2. **Lopinavir/ritonavir (Kaletra)**
3. **Nevirapina (Viramune) o Darunavir 800 mg (Prezista)/ritonavir 100 mg(Norvir)**
4. **Raltegravir (Isentress)**

Indipendentemente dall'ordine sopra riportato è previsto l'utilizzo, anche per la prima terapia, di farmaci di seconda, terza o quarta scelta qualora si evidenziassero controindicazioni o considerazioni di potenziale inefficacia secondo quanto descritto in precedenza.

Altri farmaci, considerati alternativi o accettabili, possono essere utilizzati in condizioni di particolare necessità in accordo con quanto riportato nelle Linee guida italiane.

SEMPLIFICAZIONE DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

Secondo la definizione delle Linee Guida italiane 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, migliorando l'aderenza, è finalizzata anche a ridurre il rischio di fallimento della terapia. La riduzione della tossicità a medio-lungo termine rappresenta una delle possibili indicazioni alla semplificazione del regime terapeutico.

Soggetti persistentemente undetectable (Viral load <50 copie/ml da almeno 12 mesi) in terapia con regimi non compatti o con sintomi o tossicità correlabili alla terapia in atto sono candidabili a una semplificazione del regime in atto, ove garantiscano una buona aderenza e non presentino nel passato fallimenti virologici o resistenze documentate a farmaci del regime semplificato.

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

- documentata tossicità
- presenza di effetti collaterali
- desiderio di semplificare la terapia
- regime in atto non più raccomandato
- prevenzione di tossicità a lungo termine (pre-emptive switch)
- terapia in atto che possa peggiorare comorbidià presenti o manifestazioni cliniche legate all'invecchiamento
- interazioni con altri farmaci
- necessità di cura di altre infezioni (TB, HBV, HCV, etc)

Serie Ordinaria n. 33 - Venerdì 19 agosto 2011

Si distinguono semplificazioni intra-classe e semplificazioni inter-classe (passaggio da farmaci non coformulati a farmaci coformulati, passaggio a farmaci che richiedono una sola somministrazione die, prevenzione di possibili tossicità).

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

Possibili regimi di semplificazione interclasse che comportano anche riduzione di spesa:

Passaggio da 2NRTI+PI/r a 2NRTI+EFV (coformulati)

Passaggio da 2NRTI+PI/r a 2NRTI+Viramune

I regimi con associazioni che prevedano un uso "off-label" di uno dei farmaci componenti e non consigliati dalle Linee Guida Italiane di terapia antiretrovirale, **NON sono a carico del SSN e SSR e cioè NON sono rendicontabili in File f** e come tali da utilizzarsi sotto la diretta responsabilità del prescrittore ai sensi della normativa nazionale vigente (articolo 1 comma 796 lettera z, e s.m.i).

Regimi di semplificazione con LPV/r (2 tablets BID) o DRV/r (800/100 QD) in monoterapia, consigliati dalle Linee Guida Europee di terapia antiretrovirale, nonché dalle Linee Guida Italiane di terapia antiretrovirale, se utilizzati all'interno di studi clinici controllati (per es studio MOLO), nel rispetto della vigente normativa che regola la sperimentazione clinica, sono a carico dello sponsor (se lo sponsor è il SSN o il SSR, sono rendicontabili in File f). Tali regimi di semplificazione prevedono comunque una riduzione dei costi rispetto al regime iniziale.

FALLIMENTO TERAPEUTICO

Possibili fallimenti della terapia comprendono il fallimento clinico, virologico e immunologico.

La presenza di un **fallimento clinico** (inteso come insorgenza di eventi clinici HIV correlati dopo almeno 3 mesi di terapia antiretrovirale) non comporta di necessità la modificazione della terapia se il paziente è in soppressione virologica completa e ha una risposta immunologica adeguata.

La definizione di **fallimento immunologico** è poco precisa e 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<200/cmm .

In presenza di una persistente 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 potenziamento del numero di farmaci antiretrovirali che l'utilizzo di immunomodulanti o di farmaci inibitori del corecettore CCR5 si sono rivelati poco efficaci e l'utilizzo di tali regimi è sconsigliato al di fuori di protocolli terapeutici controllati.

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 guidato dal test di resistenza, deve tenere conto della eventuale non aderenza al regime precedente e dei costi del regime identificato. In generale è opportuno utilizzare almeno 2 farmaci attivi sulla base del test di resistenza. In assenza di almeno due farmaci attivi è meglio procrastinare 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:

- a) in caso di fallimento a regime comprendente 2NRTI+EFV o NVP si consiglia:
- 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 con etravirina)
 - utilizzare associazioni comprendenti farmaci di altre classi qualora tali opzioni non siano percorribili
- b) in caso di fallimento a regime comprendente 2NRTI+PI/r si consiglia:
- 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 presenza di resistenze a tutta la classe NRTI, associare LPV/r o DRV/r 800/100 a Etravirina, come da scheda tecnica di Etravirina
 - utilizzare associazioni comprendenti farmaci di altre classi qualora tali opzioni non siano percorribili
- c) in caso di fallimento a regime comprendente 2NRTI+raltegravir si consiglia:
- ottimizzazione di backbone nucleosidico ove possibile
 - sostituzione del regime con Atripla ove possibile
 - sostituzione del regime con 2NRTI+PI/r ove possibile

Nella scelta del PI da utilizzare, ove possibile tenere in considerazione i costi e privilegiare Reyataz e Kaletra rispetto a Prezista, gravato da costi superiori.

L'utilizzo di maraviroc (Celsentri) 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, vista la necessità di un dosaggio più elevato del farmaco, gravato da aumento dei costi.

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

MODIFICAZIONE DEL REGIME DI TERAPIA PER PROBLEMI DI ADERENZA

L'ottimale aderenza ai farmaci antiretrovirali deve essere sempre perseguita per ottenere e mantenere il successo sia viro-immunologico che clinico del trattamento .

La complessità dei regimi terapeutici di una volta ed il numero di compresse da assu-

Serie Ordinaria n. 33 - Venerdì 19 agosto 2011

mere quotidianamente sono stati in passato motivo di insuccesso terapeutico. Negli ultimi anni si è ovviato introducendo terapie combinate ovvero coformulazioni che permettono un minor carico di pillole da assumere. L'utilizzo di inibitori delle proteasi con booster di ritonavir ha contribuito a tale risultato.

ALCUNE CONSIDERAZIONI FARMACOECONOMICHE

Un recente studio condotto presso l'ospedale Sacco di Milano ha mostrato come il costo della malattia da HIV (ricoveri, costi prestazioni ambulatoriali, costi terapia antiretrovirale, costi terapie concomitanti, ecc) nel quadriennio 2004 e 2007 sia stato pressoché costante e quantificabile attorno ai 9500-10000 euro/anno (vedi tabella sottostante), con un lieve incremento dei costi della terapia antiretrovirale (che è circa il 70% della spesa complessiva), e della terapia per le comorbilità, compensati da una lieve diminuzione del costo dei ricoveri.

Total cost and percentage impact per year of the cost categories from 2004 to 2007

	ABSOLUTE VALUE (€)				PERCENTAGE IMPACT ON TOTAL PATIENT COST			
	2004	2005	2006	2007	2004	2005	2006	2007
HAART	6,068.03	6,567.46	6,569.86	6,801.14	62.83%	68.32%	69.73%	69.79%
Outpatient visits	1,855.06	1,655.04	1,497.46	1,494.96	19.21%	17.22%	15.89%	15.34%
Hospital admissions	1,306.09	1,012.85	1,020.61	967.30	13.52%	10.54%	10.83%	9.93%
Non-HAART drugs	429.18	377.75	333.59	482.24	4.44%	3.93%	3.54%	4.95%
Total	9,658.36	9,613.20	9,421.53	9,745.65	100%	100%	100%	100%

Rizzardini G et al, *JAIDS* 2011

Un'analisi preliminare sulla popolazione dei pazienti afferente al Sacco, ha mostrato come il costo medio totale della malattia da HIV sia però aumentato nel biennio 2008-2009, assestandosi su un costo annuo attorno agli 11500 euro (circa 1500-2000 euro in più rispetto al quadriennio 2004-2007). Questo incremento sembra dovuto soprattutto all'aumento del costo della terapia antiretrovirale (maggiore utilizzo di farmaci "innovativi" entrati in commercio in quel biennio) e, parzialmente, all'invecchiamento della popolazione in trattamento (i.e maggiore necessità di terapie per patologie concomitanti, altre dall'HIV/AIDS). Sempre in via preliminare, si è voluto verificare l'efficacia delle terapie cART utilizzate: i dati sono stati ricavati dalle cartelle pazienti, parametrati ai valori di utilità, monitorando l'evoluzione degli stati di salute di ogni singolo paziente nel corso di 4 osservazioni ad intervallo di 6 mesi nell'arco del biennio in studio (2008-2009). Sono stati quindi valutati i valori di costo incrementale di anni di vita guadagnati, pesati per la qualità e per ciascuna singola strategia terapeutica

Serie Ordinaria n. 33 - Venerdì 19 agosto 2011

(QALYs). L'analisi è stata condotta confrontando la progressione naturale della malattia (no trattamento) con il costo incrementale per ogni anno di vita guadagnato. La combinazione dei due parametri calcolati (costi totali annui e la qualità della vita per ciascun regime terapeutico utilizzato determina la costo-efficacia (ICER) per ciascun trattamento. L'ICER, che rappresenta il costo incrementale per anno di vita ponderato per la qualità, classifica le terapie secondo un ordine di preferenza farmaco-economica: minore è il valore di ICER, maggiore è la convenienza del regime impiegato. In letteratura sono riportati diversi livelli di soglia di accettabilità dei rapporti di costo-efficacia per differenti Paesi. In Italia non è espressamente indicato dall'autorità pubblica un valore di riferimento, come avviene per il NICE di £. 30,000 per anno di vita salvato (NICE, 2010) e come invece suggerito negli Stati Uniti intorno ad un valore di 50.000 US \$ sempre per anno di vita salvato (Jönsson B. 2004). Alcuni ricercatori italiani hanno proposto un intervallo tra 12.000 e 60.000 euro per anno di vita salvato (Messori et al 2003), mentre le recenti linee guida dell'Associazione Italiana di Economia Sanitaria hanno suggerito un valore intorno a 25.000 e 40.000 euro per anno di vita salvato (AIES, 2009).

Le prime valutazioni farmaco economiche che abbiamo potuto effettuare sulla popolazione osservata nel biennio 2008-2009, hanno confermato il più favorevole rapporto costo-efficacia (ICER) dei regimi terapeutici indicati come preferibili nel paragrafo "come iniziare".

MONITORAGGIO

Il PDT proposto necessita di un percorso di monitoraggio della sua applicazione per valutare eventuali incongruenze e suggerire percorsi di adeguamento, coniugando efficacia terapeutica e compatibilità economiche

A tal fine le varie UO sono chiamate a verificare l'adeguatezza dell'iter diagnostico/terapeutico dei pazienti e la appropriatezza dell'attività diagnostica e prescrittiva

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

diffusione delle informazioni e raccomandazioni contenute nelle linee guida nazionali e nel protocollo regionale a tutti gli operatori sanitari coinvolti nella presa in carico di pazienti con infezione da HIV/AIDS

audit interni per il controllo dell'appropriatezza prescrittiva, in particolare per i farmaci ad elevato impatto economico

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

Un ulteriore monitoraggio è poi svolto a livello regionale da parte di un gruppo di lavoro all'uopo costituito, relativamente a

valutazione dei dati sul consumo mensile dei farmaci in base al File F, audit semestrali del gruppo di lavoro con tutti i Direttori di Unità Operative di Malattie Infettive e possibilità di incontri supplementari, ad personam, nel caso si evidenziassero anomalie significative in alcune Unità Operative rispetto alle medie regionali

Al gruppo compete altresì

la messa a punto (o utilizzo di impianti già esistenti) di uno strumento dinamico in grado di analizzare i dati clinici in rapporto alle terapie prescritte e valutarne il rapporto costo/efficacia

la revisione periodica del PDT in relazione alla disponibilità di nuove linee guida nazionali o a variazioni del costo di alcuni farmaci

Composizione del gruppo di lavoro regionale per il monitoraggio:

- Rappresentante della DG Sanità regionale
- Esperto di farmacoeconomia
- Farmacista ospedaliero
- Due Infettivologi
- Un rappresentante associazione pazienti