

Serie Ordinaria n. 53 - Martedì 30 dicembre 2014

D.G. Salute

D.d.g. 22 dicembre 2014 - n. 12515**Approvazione del documento avente ad oggetto «Percorso diagnostico terapeutico (PDT) del paziente affetto da malattia HIV/AIDS - Anno 2015»**

IL DIRETTORE GENERALE DELLA DIREZIONE GENERALE SALUTE

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»;
- la d.g.r. n. IX/4334 del 26 ottobre 2012 «Determinazioni in ordine alla gestione del Servizio Socio Sanitario regionale per l'esercizio 2013 - (di concerto con l'Assessore Pellegrini)»;
- la d.g.r. n. X/1185 del 20 dicembre 2013 «Determinazioni in ordine alla gestione del Servizio Socio Sanitario regionale per l'esercizio 2014 - (di concerto con l'Assessore Cantù)»;
- il d.d.u.o. Governo della Prevenzione e della tutela sanitaria n. 11572 del 16 novembre 2010 «Sorveglianza e controllo dell'infezione HIV: determinazioni per il potenziamento delle attività di screening e diagnosi precoce»;

Visto il documento avente ad oggetto «Percorso diagnostico terapeutico (PDT) del paziente affetto da malattia HIV/AIDS», approvato con Decreto del Direttore Generale Sanità n. 7485 del 5 agosto 2011, aggiornato con Decreto del Direttore Generale Sanità n.3546 del 23 aprile 2012 e successivamente con decreto del Direttore Generale Sanità n.1725 del 1 marzo 2013 e con Decreto del Direttore Generale Salute n. 2265 del 17 marzo 2014;

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 continuare ad aggiornare il 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 - Anno 2015», Allegato 1, parte integrante del presente atto, elaborato dai competenti uffici della D.G. Salute, 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;

Ritenuto pertanto di approvare il documento avente ad oggetto «Percorso diagnostico terapeutico (PDT) del paziente affetto da malattia HIV/AIDS - Anno 2015», 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 Infettivologia 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. Salute;

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

Richiamata la d.g.r. del 20 marzo 2013, n.3 «Costituzione delle Direzioni Centrali e Generali, incarichi e altre disposizioni organizzative - I provvedimento organizzativo - X legislatura» con la

quale, tra l'altro, sono state costituite le Direzioni della Giunta Regionale e assegnati i relativi incarichi;

Vista la l.r. 20/2008, nonché i provvedimenti organizzativi della X 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 - Anno 2015», 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 Infettivologia 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. Salute.

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

Il direttore generale
Walter Bergamaschi

_____ • _____

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO (PDT) DEL PAZIENTE AFFETTO DA MALATTIA HIV/AIDS – ANNO 2015

Sommario

INTRODUZIONE

IL PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO

DATI DI REGIONE LOMBARDIA

VALUTAZIONE E PREPARAZIONE DEL PAZIENTE

DIAGNOSTICA VIRO-IMMUNOLOGICA

Test genotipici di resistenza a HIV-1

Determinazione delle sottopopolazioni linfocitarie

QUANDO INIZIARE IL TRATTAMENTO

CON QUALE REGIME INIZIARE

ADERENZA ALLA TERAPIA

SEMPLIFICAZIONE DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

FALLIMENTO TERAPEUTICO

QUALITÀ DELLA VITA

L'OFFERTA VACCINALE

CONSIDERAZIONI FARMACO-ECONOMICHE

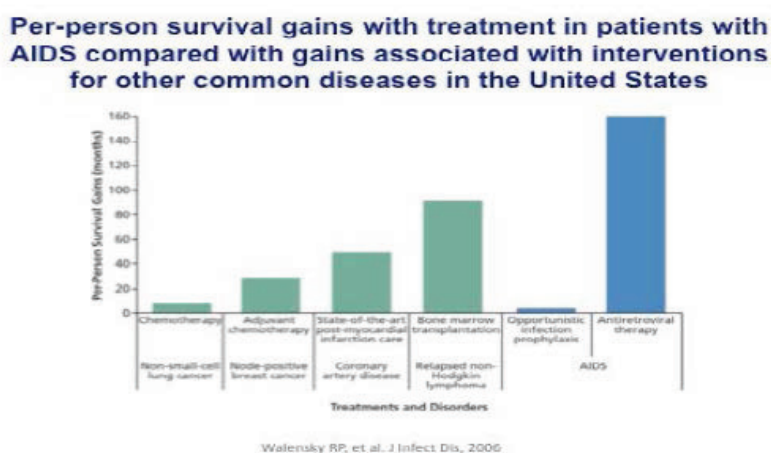
MONITORAGGIO ED INDICATORI DI RISULTATO

CONCLUSIONI

INTRODUZIONE

Oggi, grazie alla terapia antiretrovirale, la malattia da HIV/AIDS è diventata una malattia cronica e la figura 1 mostra lo straordinario progresso compiuto in pochi anni. Per mantenere un simile obiettivo è opportuno conoscere lo stato di sieropositività dei pazienti il prima possibile, poiché la strategia suggerita per ottenere questi risultati è quella di iniziare il trattamento con CD4 più alti rispetto a quanto era indicato solo fino a qualche anno fa.

Figura 1: comparazione tra sopravvivenza a seguito del trattamento farmacologico nei pazienti con HIV rispetto ad altre patologie in USA, fonte: *Journal Infect Dis* 2006



Questo documento si configura come un insieme di indicazioni operative di trattamento ed organizzative, finalizzate a razionalizzare e rendere più omogenei gli interventi per i pazienti HIV positivi e a coordinarli con le Unità Operative interessate. La scelta di definire un Percorso Diagnostico Terapeutico del paziente HIV positivo, scaturisce sia dall'importanza che tale patologia riveste oggi in termini epidemiologici, di salute e di qualità della vita dei pazienti trattati e non, sia dall'impatto economico che la sua diagnosi e cura comportano per i servizi sanitari regionali. Infatti, il rapporto OsMed¹ pubblicato nel 2014 sui consumi del 2013 mostra come gli antivirali indicati nel trattamento dell'infezione da HIV registrino complessivamente un andamento crescente sia in termini di spesa che di consumi rispetto al 2012. Ben 7 antivirali sono compresi nella graduatoria dei primi 30 principi attivi in ordine decrescente di spesa erogata in distribuzione diretta e per conto. La spesa totale degli antivirali (ATC J05A), di cui la maggior parte è costituita da molecole anti-HIV, ha superato i 700 milioni di euro/anno e, di questa, circa un terzo è a carico di Regione Lombardia. Questo PDT rappresenta la naturale continuazione di un lavoro collettivo che si è avviato nel 2011 e che ha fatto ottenere a Regione Lombardia ottimi risultati in termini di minore spesa e di miglioramento degli outcomes (dati dello Studio osservazionale multicentrico di *Budget Impact Analysis Impact Assessment* dei PDT della Regione Lombardia sul trattamento farmacologico dei pazienti HIV + **BIAHIV Study**, presentato all'ICAR, Roma 26/05/2014).

¹ L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2013, disponibile al sito <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2013>

Il trattamento ottimale di pazienti affetti da patologie croniche differisce dal trattamento classico per pazienti acuti (si vedano a tal proposito le comparazioni contenute nella tabella 1) ed il paziente cronico necessita di un modello organizzativo dedicato. L'aderenza e la regolarità di contatto sono solo due esempi che caratterizzano questi pazienti: per garantire la gestione ottimale del paziente non si deve quindi affrontare il solo trattamento farmacologico.

Tabella 1: *Comparazione tra dimensioni della patologia acuta e della patologia cronica (rielaborazione degli autori su tabella di M. Agnello)*

	PATOLOGIA ACUTA	PATOLOGIA CRONICA
Esordio	Rapido	Progressivo
Percorso di malattia	Non programmabile	Prevedibile e programmabile
Durata	Breve	Indeterminata
Esito	Risolve in genere con la guarigione	Raramente esita in guarigione
Cura	Richiede alta specializzazione	Richiede continua assistenza
Atteggiamento	Ansia per la guarigione	Calo di attenzione e difficoltà di aderenza alle indicazioni sanitarie
Focus clinico	Malattia	Malato
Coinvolgimento paziente	Consenso informato	Partecipazione
Atteggiamento clinico	Fare tutto il possibile	Ragionare sul lungo periodo
Attività principale	Procedura	Processo
Sviluppo conoscenze	Ricerca	Ricerca organizzativa

IL PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO

I percorsi diagnostici terapeutici sono strumenti di valutazione del grado d'appropriatezza delle prestazioni ed attività assistenziali che 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, nell'ottica della centralità del paziente e della sua malattia e sono l'applicazione locale delle linee guida costruite sulla base delle risorse disponibili. Differiscono dai protocolli per la libertà di scelta da parte del medico curante e rappresentano una indicazione di comportamento da tenere per l'appropriatezza clinica (ribaditi anche nella L. 189/12, art. 3 Cd Decreto Balduzzi²).

Il presente documento è stato prodotto sulla base delle più recenti linee guida nazionali ed internazionali di diagnosi e cura della malattia da HIV. Le raccomandazioni riportate di seguito vanno considerate come indicazioni rivolte ai medici addetti all'assistenza dei pazienti HIV nella Regione Lombardia e ai Centri di cura cui essi afferiscono.

Esso prende in considerazione esclusivamente l'utilizzo di farmaci registrati e il loro impiego secondo le indicazioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP). In caso di modifiche/aggiornamenti dello stesso il presente documento verrà aggiornato in tempi rapidi dalla Direzione Generale Salute. L'uso dei farmaci antiretrovirali non in accordo con quanto previsto dalle indicazioni riportate nella scheda tecnica (utilizzo "off label"), non è a carico dei SSR e, quindi, non rendicontabili nel tracciato file F. Tale uso è da effettuarsi sotto la diretta responsabilità del medico prescrittore ai sensi della normativa nazionale vigente (articolo 1, comma 796 lettera z, e s.m.i). Si consiglia che regimi contenenti farmaci con utilizzo non indicato dalla scheda tecnica vengano impiegati all'interno di studi clinici controllati, nel rispetto della vigente normativa che regolamenta la sperimentazione clinica.

Una volta individuati i soggetti infetti, gli obiettivi strategici del presente PDT sono:

- ridurre il rischio di trasmissione dell'infezione e di progressione della malattia;
- standardizzare ed ottimizzare la gestione del paziente, per migliorare l'efficacia dei trattamenti farmacologici attualmente disponibili;
- validare nella pratica clinica l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti disponibili, sviluppando indicatori di efficacia ed 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 la diagnosi e la cura, ricercando l'appropriatezza clinica del trattamento farmacologico per una minimizzazione dei costi complessivi ed una utile gestione di tipo manageriale necessaria al conseguimento di obiettivi di salute.

² Art. 3: Fermo restando il disposto dell'articolo 2236 del codice civile, nell'accertamento della colpa lieve nell'attività dell'esercente le professioni sanitarie il giudice, ai sensi dell'articolo 1176 del codice civile, tiene conto in particolare dell'osservanza, nel caso concreto, delle linee guida e delle buone pratiche accreditate dalla comunità scientifica nazionale e internazionale.

DATI DI REGIONE LOMBARDIA

Nel contesto nazionale, secondo i dati riportati nel recente rapporto dell'ISS relativi ai casi notificati nel 2013, la Regione Lombardia si colloca al secondo posto per incidenza nuove diagnosi infezione da HIV con 9,2 casi per 100.000 abitanti. Nel dettaglio, in particolare, in Lombardia si è registrata la più alta incidenza tra gli italiani (9,9 nuovi casi ogni 100.000 italiani residenti) e un'alta incidenza tra gli stranieri (8,1 nuovi casi per 100.000). In Lombardia, la sorveglianza delle nuove infezioni da HIV, attiva dal 2010, si può considerare a regime, in grado di rilevare dati di buona qualità in termini di completezza.

Figura 2: *incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV (per 100.000 residenti) per regione di residenza, fonte: Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità Volume 27 numero 9 Supplemento 1 2014*



Da sottolineare come il 38,7 % dei nuovi casi di sieropositività siano stati diagnosticati con CD4 inferiori a $200/\text{mm}^3$ e il 57,1% con CD4 inferiori a $350/\text{mm}^3$. Per i casi conclamati di AIDS la Lombardia si attesta come la seconda regione a più alta incidenza nazionale, con 2,6 casi ogni 100.000 residenti (Figura 3).

Figura 3: *incidenza di AIDS per 100.000 residenti per regione di residenza, fonte Notiziario dell' Istituto Superiore di Sanità Volume 27 numero 9 Supplemento 1 2014*



I casi di AIDS prevalenti sono in costante aumento nell'ultimo decennio per attestarsi in Lombardia a 6.504 soggetti nel 2013 (pari a 27.2% della quota nazionale). I numeri sopra riportati comportano inevitabilmente un notevole impatto sul *budget* del Servizio Sanitario Regionale, dove il solo costo della terapia antiretrovirale è aumentato in modo progressivo dai circa 92 milioni di euro del 2004 agli oltre 206 milioni di euro del 2013 (tabella 2).

Tabella 2: *pazienti, spesa procapite, spesa totale ed incremento della spesa in Lombardia HIV tra il 2004 ed il 2013, fonte sistema informativo sanitario, rielaborazione Università di Milano e Università Cattaneo – LIUC, CREMS*

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
N° pz. HIV+ trattati	17.955	18.544	19.849	20.917	21.721	22.653	23.803	24.920	25.843	26.863
Spesa pro capite pz. HIV+ trattati [€]	5.135	5.747	5.960	6.682	7.113	7.484,16 (1) 7.351,74 (2)	7.886,32 (1) 7.749,60 (2)	7.782,16 (1) 7.556,80 (2)	7.803,00 (1) 7.839,84 (2)	7.671,52 (1) 7.839,84 (2)
Spesa totale pz. HIV+ trattati [€]	92.200.976	106.566.894	118.295.815	139.758.191	154.503.861	169.538.677	187.718.193	193.931.438	201.653.049	206.080.023
Incremento della spesa totale	-	15,58%	11,01%	18,14%	10,55%	9,73%	10,72%	3,31%	3,98%	2,5%

(1) Dato medio, (2) Dato mediano

VALUTAZIONE E PREPARAZIONE DEL PAZIENTE

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

- di alta specializzazione da parte del medico curante;
- di condivisione con il paziente del problema e delle strategie di cura da attuarsi.

In questo senso è necessario:

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

DIAGNOSTICA VIRO-IMMUNOLOGICA

INFEZIONE ACUTA/PRIMARIA. La definizione di infezione primaria da HIV-1 si riferisce al periodo compreso tra l'infezione e la positivizzazione del *test* anticorpale, cioè la piena sierconversione confermata mediante *Western blot*. La sintomatologia da infezione primaria da HIV ha una insorgenza acuta da 4 giorni a 4 settimane dopo l'esposizione. La durata dei sintomi è variabile ma solitamente compresa tra 1 e 3 settimane. La sindrome clinica da infezione acuta da HIV (*acute retroviral syndrome*, ARS), presente dal 40 al 90% dei casi, è contemporanea all'insorgenza della risposta immunitaria da parte dell'ospite e concomitante alla comparsa di una elevata carica virale a livello plasmatico. Le caratteristiche più comuni e più importanti includono piressia, *rash*, malessere, stanchezza, artralgie, faringite, cefalea e linfadenopatia.

Diagnosi. La comparsa sequenziale di *markers* virali e anticorpali nel sangue, consente di suddividere questa fase della malattia da HIV in sei stadi (Fiebig EW et al. AIDS 2003) definiti da caratteristici riscontri laboratoristici:

1. stadio I è presente unicamente l'RNA virale;
2. stadio II si positivizza l'antigene p24;
3. stadio III compaiono gli anticorpi IgM anti-HIV (picco di viremia);
4. stadio IV il *Western blot* risulta indeterminato, cioè non raggiunge i criteri necessari per la conferma della diagnosi;
5. stadio V si ha un *Western blot* reattivo, con assenza però della reattività per p31 (*pol*),
6. stadio VI positivizzazione p31.

La durata dei singoli stadi è variabile, e lo stadio di durata maggiore è lo stadio V (circa 70 giorni).

INFEZIONE CRONICA. La diagnosi di infezione cronica da HIV-1 è definita dalla presenza di anticorpi anti HIV-1, confermata da metodica in *immunoblotting*. La concentrazione di HIV-RNA nel plasma è il marcatore surrogato standard e consente di prevedere 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 tutti

i pazienti, consiste nel ridurre la viremia al di sotto della soglia di non rilevabilità, (*undetectability*), e mantenerla tale per il maggior tempo possibile. Per convenzione, e nonostante la disponibilità di test ad elevata sensibilità, si ritiene che il valore di viremia inferiore a 50 copie/ml rappresenti la soglia di non rilevabilità, con un rilievo clinico riconosciuto.

Al momento le linee guida suggeriscono di attenersi nei criteri di valutazione del fallimento virologico con viremie superiori alla soglia di 50 copie/ml, confermata in almeno due determinazioni consecutive.

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, dovrà essere evidenziata una riduzione pari ad almeno 1 Log₁₀ rispetto al basale. Il test dovrà poi essere ripetuto ogni 4-8 settimane, fino al raggiungimento del valore di non determinabilità, e, successivamente, ogni 3-4 mesi. La stessa tempistica è prevista per ogni cambio di terapia.

Va segnalato che, soprattutto in caso di viremia prima dell'inizio della terapia particolarmente elevato, il raggiungimento di una carica virale non rilevabile potrebbe richiedere tempi superiori ai 6 mesi. In tali circostanze, un attento monitoraggio della viremia, anche molto ravvicinata, può permettere di distinguere un fallimento precoce (rialzo viremico) da una lenta e graduale riduzione della viremia stessa.

In soggetti che hanno per almeno 12 mesi viremia persistentemente inferiore al valore soglia di 50 copie/ml e che garantiscono una aderenza ottimale al trattamento, la carica virale può essere controllata ogni 4-6 mesi, finché la viremia rimane al di sotto dei valori soglia.

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 della stabilità 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, come in Italia, la prevalenza di resistenze nella popolazione infetta sia superiore all'1% ; allo stesso modo, in caso di fallimento virologico, la scelta di successive linee terapeutiche basata sul test di resistenza rappresenta un imprescindibile presupposto di efficacia virologica della combinazione prescritta.

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

Determinazione delle sottopopolazioni linfocitarie

La conta delle cellule CD4+ è un marcatore prognostico affidabile ed essenziale. Essa consente di determinare l'indicazione all'inizio della terapia antiretrovirale e della profilassi delle infezioni opportunistiche o della sua sospensione.

La conta dei linfociti 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 va eseguita dopo un mese

dall'inizio della terapia antiretrovirale e ogni 3/4 mesi nei pazienti che mantengono lo stesso trattamento. Nei pazienti con terapia stabile, viremia soppressa e conta dei linfociti CD4+ >500/mm³, il controllo delle sottopopolazioni linfocitarie può essere effettuato ogni 6 mesi. È consigliabile prendere qualsiasi decisione clinica sulla scorta di almeno due misurazioni consecutive. Il pannello completo delle sottopopolazioni linfocitarie non sempre è necessario: l'analisi può essere limitata alla conta del valore dei linfociti CD3, CD4 e CD8.

QUANDO INIZIARE IL TRATTAMENTO

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

- pazienti con infezione acuta sintomatica (in questi casi è comunque ancora preferibile, se possibile, che il paziente venga arruolato in uno studio clinico);
- tutti i pazienti con una storia di malattia che connota l'AIDS;
- pazienti con conta di linfociti CD4 < 500 cellule /mm³;
- pazienti con conta di linfociti CD4 > 500 cellule /mm³ in presenza di:
 - HIV-RNA è > 100.000 copie/ml;
 - decremento dei CD4 > 100 cellule/mm per anno;
- indipendentemente dai valori dei linfociti CD4, nei pazienti con le seguenti condizioni:
 - nefropatia associata ad HIV;
 - neoplasie non AIDS correlate;
 - in presenza di disordini neuro cognitivi;
 - co-infezione con epatite B (HBV);
- in caso di gravidanza della donna sieropositiva.

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

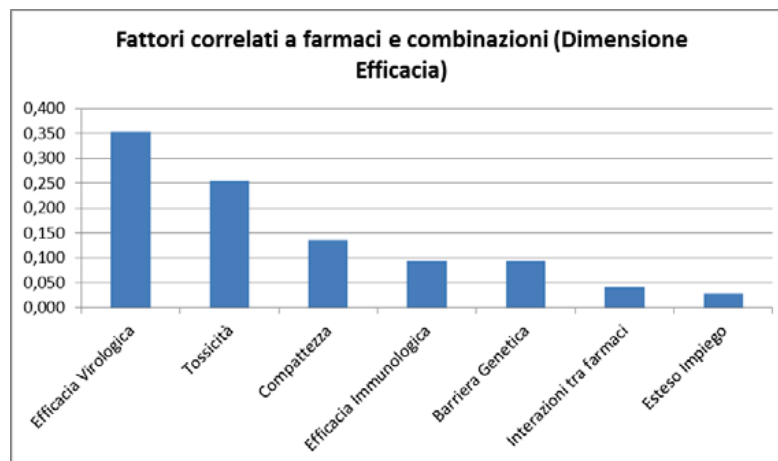
- in pazienti con età > 60 anni;
- co-infezione HIV e ECA (epatite cronica attiva) da HCV;
- in pazienti con rischio cardiovascolare elevato: diabete mellito o pregressi accidenti vascolari o rischio nei successivi 10 anni (in base all'algoritmo di *Framingham*);
- in condizioni particolari, secondo motivata valutazione del clinico.

Il trattamento per tutti i pazienti sieropositivi a prescindere dal numero dei CD4 non è al momento sostenuta da chiare evidenze cliniche.

CON QUALE REGIME INIZIARE

La scelta dei farmaci con cui iniziare la terapia nel paziente *naive* deve essere guidata da una valutazione che tenga conto sia dei fattori correlati ai farmaci, sia del costo del singolo farmaco e delle possibili combinazioni. A tal fine si ricorda che a parità di fattori clinici/diagnostici (es. valore della carica virale plasmatica, caratteristiche genetiche, *etc.*) e non clinici (particolari contesti di popolazione e di condizione) del paziente, le caratteristiche correlate a farmaci e combinazioni che devono essere presi in considerazione nella scelta del regime d'esordio hanno un punteggio d'importanza riportato nella figura 4 (scelta data da un panel di esperti)³. Il costo dei singoli farmaci e delle co-formulazioni e il costo delle combinazioni più frequentemente utilizzate sono riportati, rispettivamente, nelle tabelle 3 e 4.

Figura 4 – Rappresentazione grafica del peso attribuito dal panel di esperti alle singole dimensioni



³ forthcoming in Sanità Pubblica e Privata, Dicembre 2014

Tabella 3: Posologia giornaliera e costo terapia mensile dei singoli antiretrovirali e delle co-formulazioni a dose fissa***Singolo antiretrovirale**

MEDICINALE	CP/DIE	Costo Terapia Mese (30gg) (prezzo ospedale IVA compresa)
Abacavir 300 mg	2	€ 224,40
Atazanavir 200 mg	2	€ 503,58
Atazanavir 300 mg	1	€ 332,97
Darunavir 400 mg	2	€ 348,48
Darunavir 800 mg	1	€ 347,78
Darunavir 600 mg	2	€ 528,00
Didanosina 400 mg	1	€ 156,75
Dolutegravir 50 mg°	1	€ 495,15
Dolutegravir 50 mg°°	2 (resistenza integrasi)	€ 990,3
Efavirenz 600 mg	1	€ 128,68
Emtricitabina 200 mg	1	€ 161,37
Enfuvirtide 90mg/ml	2 flaconi	€ 148,5
Etravirina 200 mg	2	€ 396,00
Fosamprenavir 700 mg	2	€ 316,14
Lamivudina	1 (300 mg) o 2 (150 mg)	€25,74
Maraviroc 150/300 mg	2 (da 150 o 300 mg)	€ 902,88
Maraviroc	4 da 300mg	€ 1.805,76
Nevirapina	2 (200mg) o 1 (400mg RP)	€ 178,53
Raltegravir 400 mg	2	€ 438,90
Rilpivirina 25 mg	1	€ 230,67
Ritonavir	Variabile, 1 o 2 (booster 100 mg)	€ 24,97 se 1 cp/die
Saquinavir 500 mg	4	€ 307,56
Stavudina 30 mg	2	€ 130,68
Stavudina 40 mg	2	€ 135,30
Tenofovir 245 mg	1	€ 276,87
Tipranavir 250 mg	4	€ 723,36
Zidovudina 250mg	2	€ 108,24

°dolutegravir è stato inserito tra i farmaci innovativi con determina pubblicata su Gazzetta Ufficiale 18 ottobre 2014;

°° nel caso di prescrizione a pazienti co resistenza a inibitori integrasi la posologia prevede 2 compresse da 50mg e deve essere compilata la scheda di monitoraggio allegata alla Gazzetta sopra citata

Co-formulazioni a dose fissa (due principi attivi)

Emtricitabina/tenofovir (200+245 mg)	1	€ 438,90
Abacavir/Lamivudina (600 + 300 mg)	1	€ 398,31
Lamivudina/zidovudina (150+300 mg)	2	€ 66,00
Lopinavir /ritonavir booster (200 + 50 mg)	4	€ 357,72

Co-formulazioni a dose fissa (tre principi attivi)

Abacavir/lamivudina/zidovudina (300+150+300 mg)	2	€ 500,28
Emtricitabina/tenofovir/efavirenz (200+245+600 mg)	1	€ 596,70
Emtricitabina/tenofovir/rilpivirina (200+245+25 mg)	1	€ 598,62

Co-formulazioni a dose fissa (3 principi attivi + booster)

Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir (150+150+200+245 mg)	1	€ 797,61
--	---	----------

*prezzi AO Ospedale Sacco, arrotondamento alla seconda cifra decimale della singola unità posologica

Tabella 4: Costi dei regimi terapeutici più frequentemente utilizzati, ordinati per costo mensile di terapia*

REGIME TERAPEUTICO	Cp/die	Costo Terapia die all'A.O. (prezzo ospedaliero con iva)	Costo Terapia Mese A.O. (prezzo ospedaliero con iva)
Lamivudina/zidovudina + efavirenz	3	€ 6,49	€ 194,68
Lamivudina/zidovudina + nevirapina RP	3	€ 8,15	€ 244,53
Lamivudina/zidovudina + darunavir (800mg) + ritonavir (100mg)	4	€ 14,62	€ 438,75
Lamivudina/zidovudina + raltegravir	4	€ 16,83	€ 504,90
Abacavir/lamivudina + efavirenz	2	€ 17,57	€ 526,99
Emtricitabina/tenofovir + efavirenz	2	€ 18,92	€ 567,58
Abacavir/lamivudina + nevirapina RP	2	€ 19,23	€ 576,84
Emtricitabina/tenofovir /efavirenz	1	€ 19,89	€ 596,70
Emtricitabina/tenofovir /rilpivirina	1	€ 19,95	€ 598,62
Emtricitabina/tenofovir + nevirapina RP	2	€ 20,58	€ 617,43
Emtricitabina/tenofovir + rilpivirina	2	€ 22,32	€ 669,57
Abacavir/lamivudina + lopinavir/ritonavir	5	€ 25,20	€ 756,03
Abacavir/lamivudina + atazanavir (300mg)+ ritonavir (100mg)	3	€ 25,21	€ 756,25
Abacavir/lamivudina + darunavir (800mg)+ ritonavir (100mg)	3	€ 25,70	€ 771,06
Emtricitabina/tenofovir + lopinavir/ritonavir	5	€ 26,55	€ 796,62
Emtricitabina/tenofovir + atazanavir (300mg)+ ritonavir (100mg)	3	€ 26,56	€ 796,84
Emtricitabina/tenofovir/elvitegravir/cobicistat	1	€ 26,59	€ 797,61
Emtricitabina/tenofovir + darunavir (800mg) + ritonavir (100mg)	3	€ 27,05	€ 811,65
Abacavir/lamivudina + raltegravir	3	€ 27,91	€ 837,21
Emtricitabina/tenofovir + raltegravir	3	€ 29,26	€ 877,80
Abacavir/lamivudina + dolutegravir	2	€ 29,78	€ 893,46
Emtricitabina/tenofovir + dolutegravir	2	€ 31,13	€ 934,05

* prezzi AO Ospedale Sacco, arrotondamento alla seconda cifra decimale della singola unità posologica

NB: i prezzi vengono aggiornati (rispetto alla precedenti edizioni) a seguito di eventuali ricontrattazioni presso AIFA o dell'entrata in commercio di medicinali generico-equivalenti. Nel caso di farmaci a brevetto scaduto, i prezzi possono differire tra le diverse strutture ospedaliere a seguito di differenti accordi contrattuali

In base agli studi scientifici pubblicati, alle indicazioni delle linee guida nazionali e internazionali, in considerazione dell'importanza di un'attenta gestione dei costi che possa favorire la continua possibilità di accesso universale al trattamento, l'inserimento nei prontuari di molecole innovative, e la possibilità di liberare risorse per il trattamento di altre patologie infettive di pari importanza, il presente PDT suggerisce **nei pazienti naive l'utilizzo** di uno dei **regimi terapeutici** indicati nella tabella 5, tutti regimi la cui efficacia è stata dimostrata in studi clinici randomizzati. Nell'ottica di un corretto utilizzo delle risorse disponibili, richiamando il concetto di appropriatezza "niente di meno ma neanche niente di più di quanto è necessario per rispondere al bisogno di salute del

paziente” è **perciò opportuno** che la scelta del regime terapeutico da parte del clinico, a parità di condizioni, **venga guidata da criteri di costo-efficacia**. La comparazione della tabella sottostante riferisce alla differenza del regime rispetto alla mediana del costo dei trattamenti registrati nei pazienti in Regione Lombardia (costo del trattamento che corrisponde al 50% della distribuzione dei costi).

Tabella 5: Regimi terapeutici suggeriti sulla scorta dei principali studi clinici randomizzati per il trattamento del paziente naive (la terza colonna indica la differenza rispetto al costo mediano mensile di un regime cART in Regione Lombardia)

classe	Regime raccomandato	Variazione rispetto al costo mensile per paziente HIV trattato da spesa regione Lombardia 2013 (dato mediano): €653,32
NNRTI	abacavir/lamivudina (FDC) + efavirenz*	-126,33
	emtricitabina/tenofovir/efavirenz (STR)	-56,62
	emtricitabina/tenofovir/rilpivirina (STR)*	-54,70
PI/r	abacavir/lamivudina (FDC) + lopinavir/ritonavir (FDC)	+102,71
	abacavir/lamivudina (FDC) + atazanavir+ritonavir*	+102,93
	abacavir/lamivudina (FDC) + darunavir+ritonavir	+117,74
	emtricitabina/tenofovir (FDC) + lopinavir/ritonavir (FDC)	+143,30
	emtricitabina/tenofovir (FDC) + atazanavir+ritonavir	+143,52
	emtricitabina/tenofovir (FDC) + darunavir+ritonavir	+158,33
INI	elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir (STR)	+144,29
	abacavir/lamivudina (FDC) + raltegravir	+183,89
	emtricitabina/tenofovir (FDC) + raltegravir	+224,48
	abacavir/lamivudina (FDC) + dolutegravir	+240,14
	emtricitabina/tenofovir (FDC) + dolutegravir	+280,73

* regime indicato se HIV RNA basale <100.000 copie/ml

a) abacavir: solo nei casi HLA-B*5701 negativo;

b) efavirenz: 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.

In considerazione della situazione clinica riscontrata, in casi singoli o in situazioni particolari, indipendentemente dall’indicazione sopra riportata è possibile l’utilizzo, anche per la prima linea terapeutica, degli altri antiretrovirali disponibili in combinazioni/regimi diversi, in ottemperanza alle linee guida e con quanto riportato in letteratura.

ADERENZA ALLA TERAPIA

Per quanto riguarda l'aderenza, la comunicazione medico-paziente è fondamentale nella gestione clinica della persona sieropositiva. Anche in considerazione dell'impatto favorevole che una buona comunicazione può avere sui risultati clinici del paziente (in particolare l'aderenza alle terapie), sul suo benessere psico-fisico e sulla soddisfazione, è necessario prestare ampia attenzione allo scambio di informazioni ad ogni visita medica e all'aggiornamento costante del personale sanitario in tale ambito.

La complessità dei regimi terapeutici e, in particolare, il numero elevato di compresse da assumere quotidianamente, sono stati in passato motivo di insuccesso terapeutico. In accordo con quanto riportato in letteratura, ad oggi, è consigliabile privilegiare l'utilizzo di farmaci in combinazioni a dose fissa (FDC o STR nel caso che i tre antiretrovirali e/o il farmaco booster siano combinati in un'unica compressa), al fine di favorire l'aderenza ottimale da parte dei pazienti.

SEMPLIFICAZIONE DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

Secondo la definizione delle Linee Guida italiane per "semplificazione" si intende ogni modifica del regime atta a migliorare i risultati del trattamento e la qualità della vita agendo sulla tollerabilità, il numero di compresse/somministrazioni, le interazioni farmacologiche. La riduzione della tossicità a medio-lungo termine rappresenta la principale indicazione alla semplificazione del regime terapeutico.

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

Le principali indicazioni alla semplificazione sono:

- Documentata tossicità;
- Presenza di effetti collaterali;
- Prevenzione di tossicità a lungo termine (*pre-emptive switch*);
- Terapia in atto che possa aggravare comorbidità presenti;
- Interazioni con altri farmaci;
- Necessità di cura di altre infezioni (TB, HBV, HCV, ecc.);
- Facilitare il miglioramento dell'aderenza alla terapia da parte del paziente;
- Richiesta del paziente;
- Regime in atto non più raccomandato.

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

Nella scelta del regime di semplificazione è opportuna anche una valutazione dei costi e si deve operare una semplificazione solo in caso di parità o riduzione dei costi del regime semplificato rispetto al regime iniziale, salvo situazioni di scelte che si rendono necessarie per grave tossicità in

atto con valutazioni di lungo periodo, considerando che i farmaci antiretrovirali non sono equivalenti.

Possibili regimi di semplificazione inter-classe che comportano anche riduzione di spesa:

- Passaggio da 2NRTI+PI/r a regimi STR contenenti efavirenz o rilpivirina
- Passaggio da 2NRTI+PI/r a tenofovir/emtricitabina+ nevirapina
- Passaggio da alcuni regimi con PI/r a evitegravir/cobicistat/tenofovir/ emtricitabina

Possibili regimi di semplificazione a regimi con minor numero di farmaci (mono o bi-terapia):

- Passaggio da classici regimi a tre farmaci a regimi a due farmaci, quali PI/r e lamivudina, o a monoterapia (secondo nota AIFA: LPV/r 400/100 mg BID o DRV/r 800/100 mg QD o DRV/r 600/100 mg BID). È opportuno però riservare questo tipo di semplificazioni solo a pazienti selezionati; tra i criteri più stringenti per la selezione ricordiamo: essere virologicamente soppressi da più di 12 mesi dopo cART con PI o NNRTI, non avere storia di fallimento a regimi contenenti PI, assenza di coinfezione con HBV; mentre i criteri di esclusione prevedono: aver avuto un *nadir* di CD4+ inferiore a 100 cells/mm³, essere in gravidanza, aver avuto una viremia basale superiore alle 100.000 copie/ml.

Possibili regimi di semplificazione intra-classe che comportano anche riduzione di spesa:

- Passaggio da 2NRTI+INI a evitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabina

FALLIMENTO TERAPEUTICO

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

Prima di modificare la terapia in soggetti che presentano **fallimento virologico** è opportuno accertarsi se il paziente è aderente al trattamento 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 dell'eventuale non aderenza al regime precedente e dei costi del regime identificato. Si devono utilizzare almeno due 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, che richiedano un'immediata terapia di salvataggio.

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

In generale:

a) in caso di fallimento a regime comprendente 2NRTI+EFV o NVP si consiglia:

- ottimizzazione di *backbone* nucleosidico guidate dai *test* di resistenza;
- sostituzione di NNRTI con PI/r (ATV/r o LPV/r o DRV/r), o NNRTI di 2 generazione;

- in caso di resistenze a tutta la classe NRTI associare PI/r a etravirina (in tal caso non utilizzare atazanavir per interazione sfavorevole con etravirina);
- utilizzare associazioni comprendenti farmaci di altre classi (e.g. INI) qualora tali opzioni non siano praticabili.

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 sull'aderenza del paziente e favorire terapie più compatte;
- in caso di resistenze a tutti i componenti la classe NRTI valutare la possibilità di una duplice combinazione con etravirina e un PI/r in assenza di mutazioni *PI-relate* (in tal caso non utilizzare atazanavir perché ha una interazione sfavorevole con etravirina);
- utilizzare associazioni comprendenti farmaci di altre classi (e.g. INI) 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 efavirenz, tenofovir, emtricitabina in co-formulazione a dose fissa, ove possibile;
- sostituzione del regime con 2NRTI+PI/r ove possibile
- sostituzione di raltegravir con dolutegravir sulla base del *test* di resistenza

Maraviroc va somministrato se presente fenotipo R5 determinato con *test* sul tropismo; l'utilizzo dello stesso in associazione a NNRTI deve essere riservato a casi con provata necessità clinica, dato che si deve raggiungere un dosaggio più elevato del farmaco, con conseguente aggravio dei costi.

Regimi terapeutici complessi, che prevedono 3 differenti classi di farmaci o regimi non convenzionali, devono essere motivati e necessitano di una stretta osservazione.

La definizione di **fallimento immunologico** non è di univoca interpretazione e attiene sia al mancato raggiungimento di un valore soglia di linfociti CD4 (almeno 500 cellule/mm³ dopo 6-12 mesi di ART) o un mancato incremento di almeno 50-100 cellule/mm³ rispetto al valore iniziale in 6 mesi di ART o più genericamente la persistenza di CD4 al di sotto delle 200 cellule/mm³.

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

Le strategie terapeutiche nei confronti di tali soggetti sono poco definite in quanto diversi tentativi fatti sia con l'aumento del numero di farmaci antiretrovirali che con l'utilizzo di immunomodulanti o di maraviroc non hanno dato risultati soddisfacenti; l'utilizzo di tali regimi è pertanto sconsigliato al di fuori di protocolli terapeutici.

QUALITÀ DELLA VITA

La qualità della vita correlata alla salute (*Health Related Quality of Life, HRQoL*) è un aspetto oggi imprescindibile nella pratica clinica. Il miglioramento o il mantenimento di elevati livelli di benessere psico-fisico, cioè della migliore HRQoL possibile, rientra tra gli obiettivi primari della cART. Nei centri clinici si raccomanda il monitoraggio costante, con la stessa cadenza delle visite cliniche standard e delle valutazioni paziente.

L'OFFERTA VACCINALE

E' in elaborazione l'aggiornamento del Piano regionale di prevenzione vaccinale - D.g.r. 5 dicembre 2012 - n. IX/4475 Determinazione in ordine alle vaccinazioni dell'età infantile e dell'adulto in Regione Lombardia: aggiornamenti alla luce del piano nazionale prevenzione vaccinale 2012-2014 (intesa Stato Regioni 22 febbraio 2012) - con revisione dell'offerta di vaccini per la protezione individuale dei soggetti a rischio per patologia/condizione, con integrazione per i soggetti HIV+/AIDS: successivamente si procederà ad integrare il PDT

CONSIDERAZIONI FARMACO-ECONOMICHE

L'analisi dei dati condotta in Regione Lombardia ha mostrato come il costo totale (cART, ricoveri, specialistica, farmaceutica territoriale) medio della malattia HIV fosse cresciuto nel tempo attestandosi nel 2009 in una cifra attorno agli 11.700 euro per caso anno. Questo incremento era dovuto soprattutto all'aumento del costo della terapia antiretrovirale e, parzialmente, all'invecchiamento della popolazione in trattamento (co-morbilità). Oggi il paradigma è mutato ed assistiamo ad una diminuzione di prezzi causata dalla conclusione del periodo di durata del brevetto per alcune molecole e dalla competitività del mercato anche per l'entrata nel mercato del settore di nuove molecole. Il sistema di valutazione classico per le molecole entranti, basato sulla valutazione dell'ICER⁴, deve essere affiancato da un modello gestionale di verifica del mantenimento delle quote di mercato delle terapie a basso costo (o a costo decrescente) in modo da generare risparmi che possano finanziare i pazienti che necessitano di terapie costose.

La disponibilità di farmaci generico-equivalenti è una importante opportunità per assicurare la sostenibilità dei trattamenti farmacologici antiretrovirali⁵, e può essere l'azione più importante per insistere nella diminuzione media del costo del trattamento. L'utilizzo di farmaci generici, considerando le scadenze brevettuali dei prossimi anni e le costanti richieste di razionalizzazione della spesa, nonché la normativa attuale che obbliga, in mancanza di ragioni specifiche, a prescrivere il farmaco a costo inferiore tra i medesimi disponibili a brevetto a scaduto, avrà un forte incremento anche nell'ambito della terapia antiretrovirale per il trattamento dei pazienti HIV positivi. Una simulazione svolta dal CREMS, basata su dati di consumo regionali e sul possibile

⁴ Riguardo alle varie opzioni di trattamento, in diversi studi alcune di esse esprimono al tempo stesso un rapporto di costo-efficacia incrementale (ICER) migliore rispetto ad altre terapie ed al contempo una appropriatezza nell'impiego clinico che rientra nei parametri di accettabilità riconosciuti dalle linee guida. L'ICER, che rappresenta il costo incrementale per anno di vita (ponderato o meno 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. Pertanto, laddove siano disponibili modelli in grado di analizzare i dati clinici in rapporto alle terapie prescritte e valutarne il rapporto costo/efficacia, occorre considerare anche i rapporti di ICER più vantaggiosi nella scelta della terapia idonea, dopo attenta valutazione della qualità dello studio e della sua applicabilità alla propria realtà (e.g. stadio del trattamento, coorti confrontabili, parametro di efficacia usato).

⁵ L'adozione di medicinali equivalenti deve però essere realizzata nel rispetto delle esigenze del paziente, evitando che il singolo paziente debba subire frequenti sostituzioni per il medesimo principio attivo tra le differenti formulazioni disponibili in commercio. Inoltre la sostituzione del medicinale, come avviene per tutte le terapie, deve essere supportata da una specifica opera di informazione.

effetto che i farmaci generici avranno nei prossimi anni in termini di spesa sanitaria a livello nazionale, mostrano, considerando una differenza tra costo del farmaco generico e del farmaco brand del 50%, una riduzione percentuale in un arco temporale di 5 anni (dal 2013 al 2017) di alcuni punti percentuali rispetto ad uno scenario in cui non è prevista la presenza di nuovi farmaci generici, rispetto a quelli a disposizione nell'anno 2013. I risultati di tale analisi, ad oggi in fase di pubblicazione, sono presentati nella tabella seguente.

Tabella 6: Simulazione andamento consumi farmaci per il trattamento HIV, modificazione delle classi basate sull'osservazione dei dati della Regione Lombardia.

	2013	2014	2015	2016	2017
Scenario base	€ 712.566.296	€ 744.353.791	€ 777.274.206	€ 811.389.574	€ 846.762.484
Scenario con generici	€ 712.566.296	€ 733.516.513	€ 755.718.313	€ 782.575.703	€ 816.223.125
Δ % costo	0,0%	-1,5%	-2,8%	-3,6%	-3,6%

Servono quindi nuovi strumenti di monitoraggio adeguati a questo cambiamento in corso.

MONITORAGGIO ED INDICATORI DI RISULTATO

La verifica dei PDT si rende necessaria in particolare per monitorare la corretta gestione di pazienti soprattutto quelli affetti da una patologia cronica in quanto la continuità di cura è una condizione fondamentale per evitare riacutizzazioni e complicanze. Si sottolinea l'importanza nonché l'obbligo normativo di effettuare le notifiche di HIV e AIDS secondo le modalità previste: ciò consente di disporre dei dati di incidenza sia per nuove sieropositività che per AIDS necessari per indirizzare anche le scelte in materia di presa in carico. Si ricorda che nel caso di soggetto a cui si fa diagnosi di AIDS, non precedentemente noto per HIV (pazienti AIDS presenters), sono necessarie sia la notifica di HIV che quella di AIDS. Le direzioni delle UO di malattie infettive sono inoltre chiamate a verificare l'adeguatezza dell'iter diagnostico/terapeutico dei pazienti con malattia da HIV e l'appropriatezza dell'attività diagnostica e prescrittiva. Sono previste in capo alle Direzioni Sanitarie in collaborazione con i Direttori di UO Malattie Infettive e con i Direttori di UO Farmacia, oltre al controllo sulla applicazione dell'obbligatorietà di una puntuale e corretta segnalazione dei nuovi casi di sieropositività secondo i flussi indicati dalle apposite circolari, 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;
- verifica del tasso di appropriatezza (stabilito in almeno 75%) nell'impiego dei regimi raccomandati per l'inizio della cART, riferito soprattutto ai farmaci ad alto costo, definito come:
 - (Numeratore): Numero di prescrizioni che risultano appropriate secondo PDT con livello di raccomandazione;
 - (Denominatore): Numero di prescrizioni di terapie antiretrovirali iniziali;

- istituzione di *audit* interni per il controllo dell'appropriatezza prescrittiva, in particolare per i farmaci ad elevato costo (vedi punti 3 successivo), soprattutto quando l'utilizzo di queste molecole sui pazienti *naives* risulti superiore al 25% (queste percentuali sono state definite sulla base di dati preliminari forniti da ASL Milano su l'utilizzo degli antiretrovirali ad alto costo nei principali nosocomi milanesi);
- controllo della distribuzione dei farmaci ai pazienti con l'obiettivo di non superare il limite prescritto di fornitura per un fabbisogno di 60 giorni per singolo ritiro.

Le singole Amministrazioni devono quindi mettere a disposizione dei professionisti sanitari le informazioni inerenti il numero dei pazienti in trattamento e i trattamenti farmacologici dispensati. Nel rammentare che i dati sono estrapolabili dal *database* costituito dal tracciato *record* di rendicontazione file F si elencano le informazioni che devono obbligatoriamente essere messe a disposizione del personale dell'UO:

1. numero totale di pazienti trattati nel periodo di riferimento, con possibilità di identificazione del singolo paziente e della terapia dispensata;
2. numero totale di pazienti di nuova registrazione trattati nel periodo di riferimento, con possibilità di identificazione del singolo paziente e della terapia dispensata;
3. numero totale di pazienti (con possibilità di identificazione del singolo paziente) che nel periodo di riferimento hanno ricevuto un trattamento farmacologico antiretrovirale a base di:
 - atazanavir 400 mg (200 mg cp x 2) senza *booster* di ritonavir;
 - raltegravir 400 mg cp;
 - darunavir 600 mg cp;
 - maraviroc 150/300 mg cp;
 - dolutegravir 50 mg cp.

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;
- la messa a punto, laddove non siano presenti, di strumenti dinamici in grado di analizzare i dati clinici in rapporto alle terapie prescritte e valutarne il rapporto costo/efficacia;
- la valutazione comparata tra l'attesa di utilizzo di terapie equivalenti e l'effettivo utilizzo, paragonato con l'uso di terapie costose. Tolto il numero di pazienti messi in terapia nell'anno, se il bilancio comparato dovesse essere negativo si provvederà ad informare l'azienda per le dovute azioni correttive.

CONCLUSIONI

Il presente documento è stato redatto utilizzando dati presenti in letteratura e nelle linee guida nazionali e internazionali per il trattamento di AIDS/HIV.

Chiunque avesse osservazioni motivate e documentate circa il contenuto del presente Percorso Diagnostico Terapeutico può inviarle alla Direzione Generale Sanità di Regione Lombardia, all'attenzione del Gruppo di Approfondimento Tecnico HIV/AIDS. Il Gruppo valuterà la possibilità di convocare il proponente laddove si ravvisi la pertinenza delle osservazioni con le finalità del PDT.

***Composizione del gruppo di lavoro regionale (GAT HIV) per il monitoraggio:**

- *Rappresentanti della DG Sanità regionale: Ida Fortino, Maria Gramegna, Alberto Strada*
- *Esperto di economia sanitaria: Davide Croce*
- *Farmacista: Massimo Medaglia*
- *Specialisti in Malattie Infettive e/o Pediatria: Giuliano Rizzardini, Adriano Lazzarin, Tiziana Quirino, Paolo Viganò, Antonella D'Arminio Monforte, Gian Vincenzo Zuccotti, Francesco Castelli, Vania Giacomet*
- *Rappresentante associazioni pazienti: Rosaria Iardino*