

D.G. Sanità

D.d.g. 1 marzo 2013 - n. 1725

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 dell'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)*»;
- 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 e aggiornato con decreto del Direttore generale Sanità n. 3546 del 23 aprile 2012

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;

Considerato altresì che:

- a luglio 2012 sono state aggiornate le Linee guida nazionali per il trattamento terapeutico del paziente affetto da malattia HIV/AIDS;
- sono disponibili nuovi farmaci per il trattamento della malattia HIV/AIDS;

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;

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 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. 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 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. 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

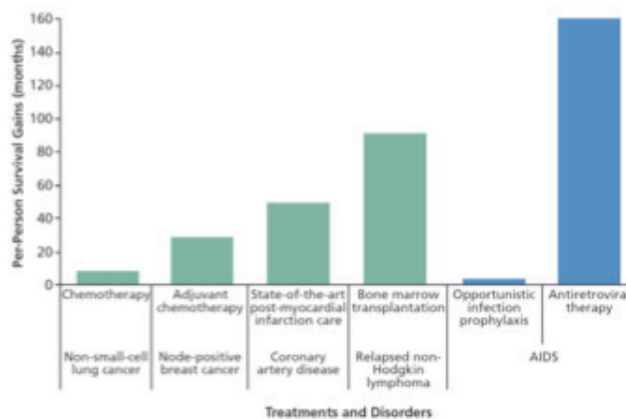
_____ • _____

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. E' evidente, però, che per ottenere un simile obiettivo è opportuno conoscere lo stato di sieropositività 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.

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 razionalizzare 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 dall'importanza che tale patologia oggi riveste sia in termini epidemiologici, di salute e di qualità della vita dei pazienti trattati, sia per l'impatto economico delle cure per HIV/AIDS.

IL PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO

I percorsi diagnostici terapeutici sono strumenti di valutazione del grado d'appropriatezza delle prestazioni e 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 d.p.c.m. 29 novembre 2001 sui LEA. I percorsi diagnostico terapeutici si propongono come strumento operativo del governo clinico, nel rispetto della centralità del paziente e della sua malattia.

Il presente documento è stato prodotto sulla base delle più recenti linee guida nazionali ed internazionali di diagnosi e terapia della malattia da HIV. Le raccomandazioni riportate nel presente documento vanno considerate come indicazioni rivolte ai medici addetti all'assistenza dei pazienti HIV nella Regione Lombardia e ai Centri di cura cui essi afferiscono. **Il presente documento prende in considerazione solo l'utilizzo di farmaci registrati e il rispetto del loro impiego secondo le indicazioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).**

Gli obiettivi strategici sono:

- Individuare i soggetti infetti, per 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 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 diagnosi e cura ed una utile gestione di tipo manageriale necessaria al conseguimento di obiettivi di salute.

DATI DI REGIONE LOMBARDBIA

Nel contesto nazionale, secondo i dati dell'ISS(1) relativi ai casi notificati nel 2011, la Regione Lombardia si colloca, per tassi di incidenza di AIDS ai primi posti (2,6 per 100.000 abitanti, dallo 0,5 della provincia di Sondrio al 4,0 della provincia di Bergamo), con tassi simili al Lazio ed Emilia-Romagna e l'incidenza (probabilmente lievemente sottostimata) delle nuove sieropositività (riferimento anno 2011) è pari a 7,2 per 100.000 abitanti. I casi di AIDS prevalenti sono in costante aumento nell'ultimo decennio per attestarsi in Lombardia a 6689 soggetti nel 2011 (pari a 27.3% della quota nazionale). Questo comporta inevitabilmente un notevole 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 semiresidenziale (case alloggio, hospice, ecc.) si aggira attorno ai 300 milioni di euro/anno. In particolare, il costo della terapia antiretrovirale è aumentato in modo progressivo dai 92 milioni di euro del 2004 ai 192 milioni di euro del 2011.

(1) ISS Notiziario - Volume 24 - Numero 5 - Supplemento 1 - 2011;ISSN 0394-9303

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 particolare competenza da parte del curante
- di condivisione del problema e delle strategie da attuarsi

In questo senso è necessario:

- offrire al paziente un colloquio da effettuarsi nel rispetto della normativa sulla privacy
- garantire il tempo necessario alla comprensione, all'ascolto 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 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 immunoblotting. La concentrazione di HIV-RNA nel plasma è il marcatore surrogato standard 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 tutti i pazienti, consiste nel ridurre la viremia a valori non misurabili (non rilevabilità, undetectability), e mantenerla tale per il maggior tempo possibile.

Per convenzione, e nonostante la disponibilità di test ad altissima sensibilità, si ritiene che il valore di viremia inferiore a 40 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 con viremie superiori alla soglia di 40 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 pre-terapia particolarmente elevata, 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 ravvicinato, può permettere di distinguere un fallimento precoce (rialzo viremico) da una lenta e graduale riduzione della viremia stessa.

In soggetti con viremia persistentemente (per almeno 12 mesi) inferiore al valore soglia di 40 copie/mL, che garantiscono una aderenza ottimale, la carica virale può essere controllata ogni 4-6 mesi, finché si mantengono le 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, 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 presenta un indiscusso 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 conta linfocitaria delle cellule CD4+ è un marcatore prognostico essenziale. Essa consente di determinare l'indicazione all'inizio della terapia antiretrovirale e il momento della 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 che mantengono lo stesso trattamento. Nei pazienti con terapia stabile, viremia 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 è possibile non effettuare il pannello completo delle sottopopolazioni linfocitarie, limitandosi alla conta e alla percentuale dei linfociti CD3, CD4 e CD8.

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:

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

- nei pazienti con infezione acuta accompagnata da sintomatologia grave; in questi casi è preferibile che il paziente venga arruolato in uno studio clinico
- in tutti i pazienti con una storia di malattia che connota l'AIDS
- 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 per anno
- indipendentemente dai valori dei linfociti CD4, nei pazienti con le seguenti condizioni:
 - gravidanza
 - nefropatia associata ad HIV
 - neoplasie non AIDS correlate
 - in presenza di disordini neuro cognitivi
 - co-infezione con epatite B (HBV) quando il trattamento di HBV è indicato

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

Serie Ordinaria n. 10 - Lunedì 04 marzo 2013

- in pazienti con età > 60 anni
- co-infezione HIV/HCV
- in pazienti con rischio cardiovascolare elevato: diabete mellito o pregressi accidenti vascolari o rischio nei successivi 10 anni (algoritmo di Framingham)
- in condizioni particolari, secondo motivata valutazione del clinico

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

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

CON QUALE REGIME INIZIARE

La scelta dei farmaci con cui iniziare la terapia nel paziente naïve deve essere guidata da una valutazione che combini efficacia virologica, compattezza/convenienza, tollerabilità adeguata barriera genetica, esteso uso clinico come indicato nelle linee guida nazionali e internazionali, tenendo conto anche del costo dei singoli farmaci e dei regimi proposti.

Nelle tabelle vengono indicati i principi attivi (non i nomi commerciali) dei singoli antiretrovirali, uniti da / in caso di co-formulazione e da + in caso di singole molecole in associazione.

Tabella 1 - Confronti di efficacia virologica, immunologica, compattezza/convenienza, Tossicità/tollerabilità, barriera genetica ed esteso impiego clinico tra i diversi regimi raccomandati per l'inizio della terapia ARV.

Rango	Efficacia Virologica	Efficacia immunologica	Compattezza/convenienza (numero compresse e somministrazioni, co-formulazione)	Tossicità/Tollerabilità	Barriera genetica (minor frequenza di resistenza al fallimento)	Esteso impiego clinico
1	TDF/FTC+EFV (TDF/FTC/EFV)* TDF/FTC+ATV/r TDF/FTC+DRV/r TDF/FTC+LPV/r TDF/FTC+RAL ABC/3TC+ATV/r** ABC/3TC+EFV**	TDF/FTC+ATV/r ABV/3TC+ATV/r TDF/FTC+DRV/r TDF/FTC+LPV/r ABC/3TC+LPV/r TDF/FTC+RAL	(TDF/FTC/EFV)* TDF/FTC/RPV	ABC/3TC+ATV/r TDF/FTC+RAL TDF/FTC/RPV TDF/FTC+RPV ABC/3TC+RPV	TDF/FTC+ATV/r TDF/FTC+DRV/r TDF/FTC+LPV/r	TDF/FTC+EFV (TDF/FTC/EFV)* ABC/3TC+EFV TDF/FTC+NVP TDF/FTC+ATV/r ABC/3TC+ATV/r TDF/FTC+LPV/r ABC/3TC+LPV/r
2	TDF/FTC+NVP TDF/FTC+LPV/r ABC/3TC+LPV/r TDF/FTC/RPV*** TDF/FTC+RPV*** ABC/3TC+RPV***	TDF/FTC+EFV (TDF/FTC/EFV)* ABC/3TC+EFV TDF/FTC+NVP TDF/FTC+RPV TDF/FTC+RPV ABC/3TC+RPV	TDF/FTC+EFV ABC/3TC+EFV TDF/FTC+NVP TDF/FTC+RPV ABC/3TC+RPV	TDF/FTC/EFV (TDF/FTC/EFV)* ABC/3TC+EFV TDF/FTC+NVP TDF/FTC+ATV/r TDF/FTC+DRV/r	ABC/3TC+LPV/r ABC/3TC+ATV/r	TDF/FTC+DRV/r TDF/FTC+RAL
3			TDF/FTC+ATV/r ABC/3TC+ATV/r TDF/FTC+DRV/r	TDF/FTC+LPV/r ABC/3TC+LPV/r	TDF/FTC+EFV (TDF/FTC/EFV)* TDF/FTC+RAL ABC/3TC+EFV#	TDF/FTC/RPV TDF/FTC+RPV ABC/3TC+RPV
4			TDF/FTC+RAL TDF/FTC+LPV/r ABC/3TC+LPV/r		TDF/FTC+NVP TDF/FTC/RPV TDF/FTC+RPV ABC/3TC+RPV	

Dati insufficienti per ranghi: ABC/3TC+RAL, ABC/3TC+DRV/r

* La co-formulazione in singola compressa di TDF/FTC/EFV non è registrata in EU per l'impiego nella terapia del paziente naïve, mentre nello stesso paziente naïve è registrata la combinazione TDF/FTC + EFV (2 compresse).

** Nel paziente con HIV-RNA > 100.000 copie/mL al basale, rango 2.

*** Nel paziente con HIV-RNA < 100.000 copie/mL al basale (secondo autorizzazione prescrittiva), rango 1.

Nel paziente con HIV-RNA >100.000 copie/mL al basale, rango 4.

Tabella 2: Posologia die e costo terapia mensile dei singoli antiretrovirali e delle co-formulazioni a dose fissa*

MEDICINALE	CP/DIE	Costo Terapia Mese (30gg) (prezzo ospedale iva compresa)
Abacavir	2	€ 224,40
Atazanavir 200 mg	2 (200 mg)	€ 529,98
Atazanavir 300 mg	1 (300 mg)	€ 350,46
Darunavir 400 mg	2 (400 mg)	€ 348,48
Darunavir 600 mg	2 (600 mg)	€ 528,00
Didanosina	1 (400 mg)	€ 156,75
Efavirenz	1 (600 mg)	€ 214,50
Emtricitabina	1	€ 161,37
Enfuvirtide	2 flaconi	€ 1426,26
Etravirina	4	€ 396,00
Fosamprenavir	2	€ 316,14

MEDICINALE	CP/DIE	Costo Terapia Mese (30gg) (prezzo ospedale iva compresa)
Indinavir	6 (400 mg)	€ 273,24
Lamivudina	1 (300 mg) o 2 (150 mg)	€ 86,46
Maraviroc	2 (150 o 300 mg)	€ 902,88
Nelfinavir	9	€ 310,36
Nevirapina e Nevirapina RP	2 (200 mg) o 1 (400 mg)	€ 188,10
Raltegravir	2	€ 521,40
Rilpivirina	1	€ 230,67
Ritonavir	Variabile (booster 100 mg)	€ 24,90 se 1 cp/die
Saquinavir	4 (500 mg)	€ 307,56
Stavudina 30 mg	2 (30 mg)	€ 130,68
Stavudina 40 mg	2 (40 mg)	€ 135,30
Tenofovir	1	€ 276,87
Tipranavir	4	€ 723,36
Zidovudina 250mg	2 (250 mg)	€ 120,12
Zidovudina 300mg	2 (300 mg)	€ 123,75

Co-formulazioni a dose fissa (due principi attivi)

Emtricitabina / tenofovir	1	€ 438,90
Lamivudina / abacavir	1	€ 398,31
Lamivudina / zidovudina	2	€ 313,50
Lopinavir / ritonavir booster	4 (200 + 50 mg)	€ 357,72

Co-formulazioni a dose fissa (tre principi attivi)

Abacavir / lamivudina / zidovudina	2	€ 500,28
Efavirenz / emtricitabina / tenofovir	1	€ 653,32
Rilpivirina / emtricitabina / tenofovir	1	€ 650,76

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

Tabella 3: Costi dei principali regimi terapeutici ordinati per costo mensile di terapia*

REGIME TERAPEUTICO	Cpr/die	Costo Terapia die all'A.O. (prezzo ospedaliero con IVA)	Costo Terapia Mese A.O. (prezzo ospedaliero con IVA)
Zidovudina/lamivudina + nevirapina RP	3	€ 16,72	€ 501,60
Zidovudina/lamivudina + efavirenz	3	€ 17,60	€ 528,00
Tenofovir + lamivudina + nevirapina RP	3	€ 18,38	€ 551,43
Tenofovir + lamivudina + efavirenz	3	€ 19,26	€ 577,83
Abacavir/lamivudina + nevirapina RP	2	€ 19,55	€ 586,41
Abacavir/lamivudina + efavirenz	2	€ 20,43	€ 612,81
Tenofovir/emtricitabina + nevirapina RP	2	€ 20,90	€ 627,00
Tenofovir/emtricitabina /rilpivirina	1	€ 21,69	€ 650,76
Tenofovir/emtricitabina /efavirenz	1	€ 21,78	€ 653,40
Tenofovir/emtricitabina + efavirenz	2	€ 21,78	€ 653,40
Tenofovir/emtricitabina + rilpivirina	2	€ 22,32	€ 669,57
Zidovudina/lamivudina + darunavir (2*400mg) + ritonavir (100mg)	5	€ 22,90	€ 686,88
tenofovir + lamivudina + lopinavir/ritonavir	6	€ 24,03	€ 721,05
Tenofovir + lamivudina + darunavir (2*400mg) + ritonavir (100mg)	5	€ 24,56	€ 736,71
tenofovir + lamivudina + atazanavir (300mg) + ritonavir (100mg)	4	€ 24,62	€ 738,69
Abacavir/lamivudina + lopinavir/ritonavir	5	€ 25,20	€ 756,03
Abacavir/lamivudina + darunavir (2*400mg)+ ritonavir (100mg)	4	€ 25,72	€ 771,69
Abacavir/lamivudina + atazanavir (300mg)+ ritonavir (100mg)	3	€ 25,79	€ 773,67
Tenofovir/emtricitabina + lopinavir/ritonavir	5	€ 26,55	€ 796,62
Tenofovir/emtricitabina + darunavir (2*400mg) + ritonavir (100mg)	4	€ 27,08	€ 812,28

Serie Ordinaria n. 10 - Lunedì 04 marzo 2013

REGIME TERAPEUTICO	Cpr/die	Costo Terapia die all'A.O. (prezzo ospedaliero con IVA)	Costo Terapia Mese A.O. (prezzo ospedaliero con IVA)
Tenofovir/emtricitabina + atazanavir (300mg)+ ritonavir (100mg)	3	€ 27,14	€ 814,26
Zidovudina/lamivudina + raltegravir	4	€ 27,83	€ 834,90
Tenofovir + lamivudina + raltegravir	4	€ 29,49	€ 884,73
Abacavir/lamivudina + raltegravir	3	€ 30,66	€ 919,71
Tenofovir/emtricitabina + raltegravir	3	€ 32,01	€ 960,30

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

In base agli studi scientifici pubblicati, alle indicazioni delle linee guida nazionali e internazionali, anche in considerazione dell'importanza che un'attenta gestione dei costi possa favorire la continua possibilità di accesso universale al trattamento, il presente PDT suggerisce l'**utilizzo nei pazienti naive** di uno dei **regimi terapeutici** indicati nella tabella 4 con raccomandazione maggiore (preferibile, P) o in seconda battuta (accettabile, A).

Pertanto, nell'ottica di un corretto utilizzo delle risorse disponibili, è perciò fondamentale che il clinico, a parità di condizioni, **scelga l'opzione meno costosa**.

Tabella 4: Regimi terapeutici suggeriti per il trattamento del paziente naive

	Tenofovir/Emtricitabina	Abacavir/Lamivudina ^a
Efavirenz ^b	P	P se HIV RNA <100000 copie/mL
Atazanavir 300 mg/r	P	P se HIV RNA <100000 copie/mL
Darunavir 800 mg/r	P	*
Lopinavir/r	P	P
Nevirapina RP	A	*
Raltegravir	A	*
Rilpivirina	P se HIV RNA <100000 copie/mL	A se HIV RNA <100000 copie/mL

*Regimi non supportati da studi clinici randomizzati con adeguato numero di pazienti

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 particolari situazioni, indipendentemente dall'indicazione sopra riportata è possibile l'utilizzo, anche per la prima linea terapeutica, degli altri antiretrovirali disponibili in combinazioni/regimi diversi, in accordo con le linee guida e con quanto riportato in letteratura.

Sempre 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 siano combinati in un'unica compressa) al fine di favorire l'aderenza ottimale da parte dei pazienti

ADERENZA ALLA TERAPIA

Per quanto riguarda l'aderenza, la comunicazione medico-paziente è fondamentale nella gestione clinica della persona con infezione da HIV. 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 di compresse da assumere quotidianamente, sono stati in passato motivo di insuccesso terapeutico.

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

SEMPLIFICAZIONE DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

Secondo la definizione delle Linee Guida italiane per «semplificazione» si intende ogni modifica del regime atta a migliorare la qualità della vita agendo sulla tollerabilità, il numero di compresse/somministrazioni, le interazioni farmacologiche. La semplificazione, facilitando l'aderenza, è finalizzata anche a ridurre il rischio di fallimento della terapia. La riduzione della tossicità a medio-lungo termine rappresenta una delle principali indicazioni alla semplificazione del regime terapeutico.

Soggetti con viremia persistentemente non rilevabile (viral load <50 copie/ml da almeno 12 mesi), in terapia con regimi non compatti o con sintomi o tossicità attribuibili alla terapia in atto, sono 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, secondo le attuali Linee Guida, 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.);

- Necessità di migliorare l'aderenza alla terapia del paziente;
- Pianificazione di gravidanza;
- 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 una valutazione dei costi e si deve operare una semplificazione solo in caso di parità o riduzione dei costi del regime semplificato rispetto al regime iniziale, salvo situazioni di scelte che si rendono necessarie per grave tossicità in atto, considerando che i farmaci antiretrovirali non sono equivalenti.

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

- Passaggio da 2NRTI+PI/r a tenofovir/emtricitabina/efavirenz
- Passaggio da 2NRTI+PI/r a 2NRTI + nevirapina

Regimi di semplificazione con inibitori delle proteasi con booster di ritonavir in monoterapia o, comunque, utilizzo di antiretrovirali non in accordo con quanto previsto dalle indicazioni riportate dalla scheda tecnica (utilizzo «off label»), non sono a carico dei SSN e SSR e, quindi, non rendicontabili in File F, e come tali da utilizzarsi sotto la diretta responsabilità del prescrittore ai sensi della normativa nazionale vigente (articolo 1 comma 796 lettera z, e s.m.i.). Si consiglia che tali regimi vengano utilizzati all'interno di studi clinici controllati, nel rispetto della vigente normativa che regola la sperimentazione clinica.

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 e ha una risposta immunologica adeguata.

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 sia di aumento del numero di farmaci antiretrovirali che l'utilizzo di immunomodulanti o di farmaci inibitori del co-recettore CCR5 non hanno dato risultati soddisfacenti e l'utilizzo di tali regimi è sconsigliato al di fuori di protocolli terapeutici.

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

La scelta del regime di terapia in soggetti che presentano fallimento virologico deve essere guidato dal test di resistenza, deve tenere conto della 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 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), 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 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 su aderenza e favorire terapie più compatte
 - in caso di resistenze a tutta la classe NRTI valutare la possibilità di una duplice combinazione con etravirina e un PI/r in assenza di mutazioni PI-rotate (in tal caso non utilizzare atazanavir perché ha una interazione sfavorevole con 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 efavirenz, tenofovir, emtricitabina in co-formulazione a dose fissa, ove possibile
 - sostituzione del regime con 2NRTI+PI/r ove possibile

L'utilizzo di maraviroc deve sempre essere documentato dalla presenza di 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, possibilmente nell'ambito di studi clinici.

MONITORAGGIO

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

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

Serie Ordinaria n. 10 - Lunedì 04 marzo 2013

A tal fine sono previste in capo alle Direzioni Sanitarie in collaborazione con i Direttori di U.o. Malattie Infettive e con i Direttori di UO Farmacia 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 costo
- 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
- controllo sulla applicazione dell'obbligatorietà di una puntuale e corretta segnalazione dei nuovi casi di sieropositività secondo i flussi indicati dalle apposite circolari.

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'U.o.:

1. numero totale di pazienti trattati nel periodo di riferimento, con possibilità di identificazione del singolo paziente e della terapia dispensata.
2. numero totale di pazienti di nuova registrazione trattati nel periodo di riferimento, con possibilità di identificazione del singolo paziente e della terapia dispensata.
3. numero totale di pazienti che nel periodo di riferimento hanno ricevuto un trattamento farmacologico antiretrovirale a base di
 - atazanavir 200 mg cps non associato a ritonavir
 - raltegravir 400 mg cpr,
 - darunavir 600 mg cpr,
 - maraviroc 150/300 mg cpr,

con possibilità di identificazione del singolo paziente.

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, 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 revisione periodica del PDT in relazione alla disponibilità di nuove molecole, o a variazioni del costo di alcuni farmaci o da aggiornamenti delle linee guida nazionali

Composizione del gruppo di lavoro regionale per il monitoraggio:

- Rappresentanti della D.g. 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
- Rappresentante associazioni pazienti: Rosaria Iardino

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 AIDS/HIV. Il Gruppo valuterà la possibilità di convocare il proponente laddove si ravvisi la pertinenza delle osservazioni con le finalità del PDT.