

Regione Lombardia

DECRETO N° 3.546

Del 23-04-2012

Identificativo Atto n. 227

DIREZIONE GENERALE SANITA'

Oggetto

AGGIORNAMENTO DEL DOCUMENTO AVENTE AD OGGETTO "PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO (PDT) DEL PAZIENTE AFFETTO DA MALATTIA HIV/AIDS" APPROVATO CON DECRETO DEL DIRETTORE GENERALE SANITA' N. 7458 DEL 5 AGOSTO 2011.





Regione Lombardia

IL DIRETTORE GENERALE

VISTI:

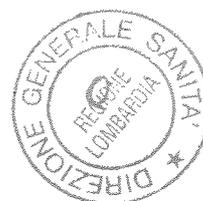
- il D.L. n. 347/2001, convertito in legge con modificazioni dalla L. n. 405/2001, recante *"Interventi urgenti in materia di spesa sanitaria"*;
- l'Intesa Stato Regioni del 3.12.2009 concernente il Patto per la salute per gli anni 2010 -2012;

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 Protesica"*;
- 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/2633 del 6 dicembre 2011 *"Determinazioni in ordine alla gestione del servizio socio sanitario regionale per l'esercizio 2012 (di concerto con l'assessore Boscagli)"* ed, in particolare, l'allegato 12 *"Farmaceutica e Protesica"* e l'allegato 4 *"Prevenzione Medica e Veterinaria"*;
- la DGR n. IX/3058 del 28 febbraio 2012 *"Definizione degli obiettivi aziendali di interesse regionale dei direttori generali delle Aziende Sanitarie Locali, Aziende Ospedaliere e AREU per l'anno 2012, nonché delle modalità di valutazione del loro raggiungimento – (di concerto con l'assessore l'assessore Boscagli)"*
- il DDUO Governo della Prevenzione e tutela sanitaria n. 11572 del 16.11.2010 *"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. 7458 del 5 Agosto 2011;

CONSIDERATO che nel corso del 2011 e nei primi mesi del 2012 sono state





Regione Lombardia

aggiornate le Linee guida nazionali e internazionali per il trattamento terapeutico del paziente affetto da malattia HIV/AIDS;

CONSIDERATO inoltre che a livello nazionale il costo di alcune terapie antiretrovirali è stato modificato;

CONSIDERATO altresì che il percorso di applicazione del sopracitato documento è stato oggetto di confronto e condivisione nell'ambito della Commissione Regionale AIDS in data 23 febbraio 2012, in particolare per quanto attiene la necessità di aggiornare le UO di Malattie Infettive delle strutture sanitarie accreditate degli esiti del monitoraggio;

RITENUTO pertanto di aggiornare il documento avente ad oggetto "*Percorso diagnostico terapeutico (PDT) del paziente affetto da malattia HIV/AIDS*", di cui al DDG n. 7458 del 5 Agosto 2011;

VISTO il documento avente ad oggetto "*Percorso diagnostico terapeutico (PDT) del paziente affetto da malattia HIV/AIDS – Aggiornamento Aprile 2012*", Allegato 1, parte integrante del presente atto, elaborato dai competenti uffici della D.G. Sanità, in collaborazione con gli esperti del Gruppo di Approfondimento tecnico istituito presso la D.G. Sanità con nota prot. n. H1.2011.30746 del 18 ottobre 2011;

RITENUTO pertanto di approvare il documento avente ad oggetto "*Percorso diagnostico terapeutico (PDT) del paziente affetto da malattia HIV/AIDS – Aggiornamento Aprile 2012*", Allegato 1, parte integrante del presente atto;

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





Regione Lombardia

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 – Aggiornamento Aprile 2012*", 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 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



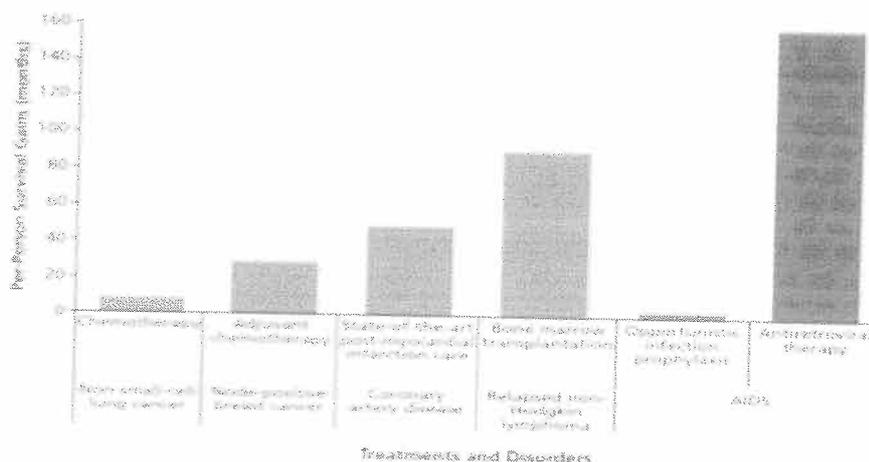
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO (PDT) DEL PAZIENTE AFFETTO DA MALATTIA HIV/AIDS

Aggiornamento Aprile 2012

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



Walentek RP et al. 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 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 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.

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 LOMBARDIA

Nel contesto nazionale, secondo i dati dell'ISS¹ relativi ai casi notificati nel 2010, la Regione Lombardia si colloca, per tassi di incidenza di AIDS ai primi posti (2,8 per 100.000 abitanti), con tassi simili al Lazio ed Emilia-Romagna e l'incidenza delle nuove sieropositività (riferimento anno 2009) è pari a 6,4 per 100.000 abitanti. I casi di AIDS prevalenti sono in costante aumento nell'ultimo decennio per attestarsi in Lombardia a 6461 soggetti nel 2010 (pari a 27.6% 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 quasi 200 milioni di euro del 2011.

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

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



- 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 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 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 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 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 ravvicinato, 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, 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 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 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 potrebbe essere presa in considerazione la possibilità di 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
 - co-infezione HIV/HCV
- 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**:

- in pazienti con età > 60 anni
- 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 naive deve essere guidata da una valutazione che combini efficacia virologica, compattezza/convenienza, 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.

Tabella 1 - Confronti di efficacia virologica, immunologica, compattezza e barriera genetica tra i diversi antiretrovirali o co-formulazioni a dose fissa nel paziente naive (http://WWW.salute.gov.it/imgs/C17_pubblicazioni_1301_allegato.pdf)

BACKBONE NUCLEOS(T)IDICO

Rango	Efficacia Virologica	Efficacia immunologica	Compattezza/convenienza (numero compresse e somministrazioni, co-formulazione)	Esteso impiego clinico	Barriera genetica (minor frequenza di resistenza al fallimento)
1	TDF/FTC TDF+3TC	TDF/FTC TDF+3TC ABC/3TC	TDF/FTC ABC/3TC	TDF/FTC TDF+3TC ABC/3TC AZT/3TC	TDF/FTC
2	ABC/3TC*	AZT/3TC	TDF+3TC		ABC/3TC** TDF+3TC AZT/3TC
3	AZT/3TC		AZT/3TC		

TERZO FARMACO

Rango	Efficacia virologica	Efficacia immunologica	Compattezza/convenienza (numero compresse e somministrazioni, co-formulazione)	Esteso impiego clinico	Barriera genetica (minor frequenza di resistenza al fallimento)
1	EFV ATV/r DRV/r RAL	ATV/r, LPV/r, DRV/r, FPV/r,	EFV, NVP-XR***	EFV LPV/r ATV/r NVP	DRV/r ATV/r LPV/r FPV/r
2	LPV/r FPV/r NVP	EFV, NVP, RAL	ATV/r ,DRV/r	FPV/r DRV/r	EFV NVP RAL
3			NVP, RAL, LPV/r	RAL	
4			FPV/r		

* se HIV-RNA <100000 copie/mL: rango 1; ** minor rischio di selezionare mutazioni di resistenza per FTC rispetto a 3T, in particolare se HIV-RNA > di 100000 copie/mL; ***Nevirapina a rilascio prolungato(XR), singola compressa somministrata una volta al dì

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)
APTIVUS (tipranavir)	4	€723,36
CELENTRI (maraviroc)	2 (150 o 300 mg)	€902,88
CRIXIVAN (indinavir)	6 (400 mg)	€273,24
EPIVIR (lamivudina)	1 (300 mg) o 2 (150 mg)	€86,46
FUZEON (enfuvirtide)	2 flaconi	€1426,26
INTELENCE (etravirina)	4	€396,00
INVIRASE (saquinavir)	4 (500 mg)	€307,56
ISENTRESS (raltegravir)	2	€521,40
KALETRA (lopinavir + ritonavir)	4 (200 + 50 mg)	€357,72
NORVIR (ritonavir)	Variabile (booster 100 mg)	€24,90 se 1 cp/die
PREZISTA (darunavir) 400 mg	2 (400 mg)	€348,48
PREZISTA (darunavir) 600 mg	2 (600 mg)	€528,00
RETROVIR (zidovudina) 250mg	2 (250 mg)	€120,12
RETROVIR (zidovudina) 300mg	2 (300 mg)	€123,75
REYATAZ (atazanavir) 200 mg	2 (200 mg)	€529,98
REYATAZ (atazanavir) 300 mg	1 (300 mg)	€350,46
SUSTIVA (efavirenz)	1 (600 mg)	€214,50
TELZIR (fosamprenavir)	2	€316,14
VIDEX (didanosina)	1 (400 mg)	€156,75
VIRACEPT (nelfinavir)	9	€310,36
VIRAMUNE (nevirapina e nev. RP)	2 (200 mg) o 1 (400 mg)	€188,10
VIREAD (tenofovir)	1	€276,87
ZERIT (stavudina) 30 mg	2 (30 mg)	€130,68
ZERIT (stavudina) 40 mg	2 (40 mg)	€135,30
ZIAGEN (abacavir)	2	€224,40

Co-formulazioni a dose fissa (due principi attivi)

COMBIVIR(lamivudina+zidovudina)	2	€313,50
KIVEXA(lamivudina + abacavir)	1	€398,31
TRUVADA(emtricitabina+ tenofovir)	1	€438,90

Co-formulazioni a dose fissa (tre principi attivi)

ATRIPLA(efavirenz + emtricitabina+ tenofovir)	1	€653,32
TRIZIVIR(abacavir + lamivudina + zidovudina)	2	€500,28

*prezzi 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)
COMBIVIR + VIRAMUNE RP	3	€ 16,72	€ 501,60
COMBIVIR + SUSTIVA	3	€ 17,60	€ 528,00
VIREAD + EPIVIR + VIRAMUNE RP	3	€ 18,38	€ 551,43
VIREAD + EPIVIR + SUSTIVA	3	€ 19,26	€ 577,83
KIVEXA + VIRAMUNE RP	2	€ 19,55	€ 586,41
KIVEXA + SUSTIVA	2	€ 20,43	€ 612,81
TRUVADA + VIRAMUNE RP	2	€ 20,90	€ 627,00
ATRIPLA	1	€ 21,78	€ 653,40
TRUVADA + SUSTIVA	2	€ 21,78	€ 653,40
COMBIVIR + PREZISTA (400mg)+ NORVIR (100mg)	5	€ 22,90	€ 686,88
VIREAD + EPIVIR + KALETRA	6	€ 24,03	€ 721,05
VIREAD + EPIVIR + PREZISTA 2*400mg + NORVIR (100mg)	5	€ 24,56	€ 736,71
VIREAD+EPIVIR+REYATAZ(300mg)+NORVIR(100mg)	4	€ 24,62	€ 738,69
KIVEXA + KALETRA	5	€ 25,20	€ 756,03
KIVEXA + PREZISTA (2*400mg)+ NORVIR (100mg)	4	€ 25,72	€ 771,69
KIVEXA +REYATAZ(300mg)+NORVIR (100mg)	3	€ 25,79	€ 773,67
TRUVADA + KALETRA	5	€ 26,55	€ 796,62
TRUVADA + PREZISTA(2*400mg) + NORVIR (100mg)	4	€ 27,08	€ 812,28
TRUVADA+REYATAZ(300mg)+NORVIR (100mg)	3	€ 27,14	€ 814,26
COMBIVIR+ISENTRESS	4	€ 27,83	€ 834,90
VIREAD+EPIVIR+ISENTRESS	4	€ 29,49	€ 884,73
KIVEXA+ISENTRESS	3	€ 30,66	€ 919,71
TRUVADA+ISENTRESS	3	€ 32,01	€ 960,30

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



In base agli studi scientifici pubblicati, il presente PDT suggerisce l'utilizzo preferenziale nei pazienti naive di uno dei **regimi terapeutici** indicati nella tabella 4 (con forza della raccomandazione e qualità dell'evidenza AI=raccomandato o BI=alternativo). Va sottolineato come i regimi riportati abbiano delle importanti differenze di costi (vedi tabella 3). 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 preferiti per il trattamento del paziente naive

	Tenofovir/Emtricitabina (TRUVADA)	Abacavir/Lamivudina ^a (KIVEXA)
Efavirenz ^b (SUSTIVA)	AI	AI se HIV RNA <100000 copie/mL
Atazanavir/r (REYATAZ)	AI	AI se HIV RNA <100000 copie/mL
Darunavir/r (PREZISTA)	AI	*
Lopinavir/r (KALETRA)	AI	BI
Nevirapina RP (VIRAMUNE)	BI	*
Raltegravir (ISENTRESS)	BI	*

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

a) abacavir: è obbligatorio il test per HLA-B*5701; 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) al fine di favorire l'aderenza ottimale da parte dei pazienti



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, 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
- 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 comorbidità presenti o manifestazioni cliniche legate all’invecchiamento
- interazioni con altri farmaci
- necessità di cura di altre infezioni (TB, HBV, HCV, etc)

Si distinguono semplificazioni intra-classe e semplificazioni inter-classe (passaggio da farmaci non co-formulati a farmaci co-formulati, passaggio a farmaci che richiedono una sola somministrazione 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 ATRIPLA

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

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/cmm dopo 6-12 mesi di ART) o un mancato incremento di almeno 50-100 cellule/cmm rispetto al valore iniziale in 6 mesi di ART o più genericamente la persistenza di CD4 al di sotto delle 200/cmm .

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

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

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

La scelta del regime di terapia in soggetti che presentano fallimento virologico deve essere guidato dal test di resistenza, deve tenere conto della eventuale non aderenza al regime precedente e dei costi del regime identificato. In generale si devono utilizzare almeno due farmaci attivi sulla base del test di resistenza. In assenza di almeno due farmaci attivi è meglio 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 sfavorevole 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 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-relate (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 combinazione a dose fissa, ove possibile
- sostituzione del regime con 2NRTI+PI/r ove possibile

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

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

MODIFICAZIONE DEL REGIME DI TERAPIA PER PROBLEMI DI ADERENZA

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

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 ovviato introducendo terapie combinate ovvero co-formulazioni che permettono un minor carico di compresse da assumere.

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

MONITORAGGIO

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

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

diffusione delle informazioni e raccomandazioni contenute nelle 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

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 messe a disposizione dei professionisti sanitari:

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 boosterato
 - 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

- 1) 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

- 1) 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
- 2) 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:**

- Rappresentanti della DG Sanità regionale
- Esperto di economia sanitaria
- Farmacista
- Due (o più) Infettivologi
- Rappresentante associazioni pazienti

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.

