

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

DECRETO n. del

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

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

VISTA la Legge Costituzionale 18 ottobre 2001, n.3;

VISTO lo Statuto della Regione Lazio;

VISTA la Legge regionale 18 febbraio 2002, n.6 e successive modificazioni;

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

VISTO il D.Lgs. 502/92 e successive modificazioni ed integrazioni recante “Riordino della disciplina in materia sanitaria” che disciplina il sistema di finanziamento a quota capitaria da assicurare alle Regioni per garantire livelli uniformi di assistenza e introduce il sistema di finanziamento e di remunerazione a prestazione dei soggetti pubblici e privati che erogano assistenza sanitaria nonché il principio della libertà di scelta, da parte dell’assistito, delle strutture eroganti;

VISTO l’accordo sottoscritto il 28 febbraio 2007 dal Ministero della Salute, dal Ministero dell’Economia e dal Presidente della Regione Lazio per l’approvazione del Piano di rientro di individuazione degli interventi per il perseguimento dell’equilibrio economico ai sensi dell’art. 1 comma 180 della L. 30 dicembre 2004 n. 311 e successivi aggiornamenti;

VISTA la Delibera di Giunta Regionale del 22/3/2013, n. 53, relativa: “*Modifiche del regolamento regionale del 6 settembre 2002, n. 1, concernente: Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta Regionale*”, e successive modificazioni;

VISTO l’Atto di Organizzazione del 9/4/2013, n. A03015, concernente: “*Conferma delle strutture organizzative di base denominate “Aree” ed “Uffici” ai sensi del comma 2 dell’art. 8 del regolamento regionale n. 2 del 28 marzo 2013 “Modifiche al regolamento regionale 6 settembre 2002, n. 1 (Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta Regionale)*”;

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

DATO ATTO che con Deliberazione del Consiglio dei Ministri del 21 marzo 2013 è stato conferito al Presidente pro-tempore della Giunta della Regione Lazio, Dr Nicola Zingaretti, l'incarico di Commissario *ad acta* per la prosecuzione del vigente piano di rientro dai disavanzi del settore sanitario della regione Lazio, secondo i Programmi operativi di cui all'articolo 2, comma 88, della legge 23 dicembre 2009, n. 191 e successive modifiche ed integrazioni;

DATO ATTO altresì che con Delibera del Consiglio dei Ministri del 17 dicembre 2013 il dott. Renato Botti è stato nominato sub-commissario nell'attuazione del Piano di rientro dei disavanzi del SSR della Regione Lazio, con il compito di affiancare il Commissario *ad acta* nella predisposizione dei provvedimenti da assumere in esecuzione dell'incarico commissariale, ai sensi della deliberazione del Consiglio dei ministri del 21.03.2013;

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

VISTE le nuove Linee Guida Italiane di luglio 2012 sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 che aumentano il numero dei pazienti da avviare a trattamento;

CONSIDERATO che nell'anno 2012 è scaduto il brevetto del principio attivo lamivudina e, in tempi rapidi, si avranno altre due importanti scadenze brevettuali;

CONSIDERATO l'ingresso in commercio di nuovi farmaci per la terapia HIV;

CONSIDERATO che nel 2012 la spesa farmaceutica per i farmaci della terapia antiretrovirale è stata di € 89.354.931

CONSIDERATO che la spesa farmaceutica nei primi 9 mesi del 2013 si è mantenuta in linea con il 2012;

CONSIDERATO che il gruppo di lavoro istituito con Determinazione n.B6839 del 31/12/2010 e Determinazione n. B0673 del 02/02/2011, ha monitorato, a intervalli regolari, la risposta alle linee d'indirizzo nei centri di Diagnosi e Cura regionali;

CONSIDERATA la verificata aderenza alle linee di indirizzo del Decreto U0045 del 14/06/2011 "Razionalizzazione dell'uso dei farmaci per la terapia HIV" con incremento nel paziente naïve dell'uso dei farmaci con miglior rango costo/terapia;

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

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

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

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

CONSIDERATO che, all'interno del documento, è stato valutato l'impatto derivante dall'introduzione di farmaci equivalenti che potrebbe produrre una riduzione dei costi terapia nel biennio 2013-14 fra € 2,9 e € 5,7 milioni in relazione ai tempi di commercializzazione degli equivalenti.

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

DECRETA

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

1. di ratificare il Percorso Diagnostico Terapeutico (PDT) Regionale sulla Terapia Antiretrovirale II Edizione, stilato dal gruppo di lavoro che costituisce parte integrante del presente decreto (Allegato A), e verificarne la puntuale applicazione;
2. di dare mandato alla Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria, avvalendosi del Gruppo di Lavoro di cui alla Determinazione n.B6839 del 31/12/2010 e Determinazione n. B0673 del 02/02/2011, di:
 - favorire la diffusione e applicazione del protocollo allegato tra tutti gli operatori sanitari e la sua implementazione nelle Strutture Sanitarie Regionali, anche attraverso programmi di formazione specifica;
 - prevedere la produzione di un modello per la valutazione d'impatto economico ed assistenziale del protocollo a livello regionale, comprensivo

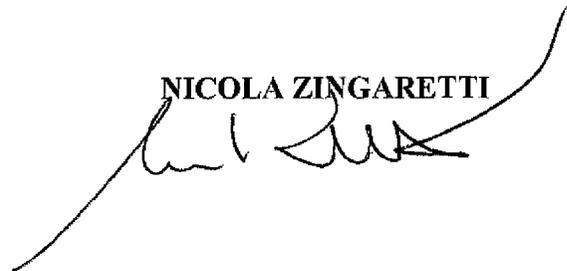
IL COMMISSARIO AD ACTA
(*delibera del Consiglio dei Ministri del 21 marzo 2013*)

anche dei costi totali dell'assistenza, secondo metodologia di Health Technology Assessment (HTA);

- monitorare l'applicazione del protocollo;

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

NICOLA ZINGARETTI

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Nicola Zingaretti', is written over the printed name. The signature is fluid and cursive, with a long horizontal stroke extending to the left and a sharp upward curve to the right.

Gruppo di Lavoro Terapia Antiretrovirale Regione Lazio

Percorso Diagnostico Terapeutico (PDT) Regionale sulla Terapia Antiretrovirale

II Edizione

Componenti:

INMI Lazzaro Spallanzani

Dr. Andrea Antinori

Dr. Enrico Girardi

Dr. Giuseppe Ippolito

Dr.ssa Silvia Murachelli

Policlinico Umberto I

Prof. Vincenzo Vullo

Dr.ssa Enrica Arduini

Dr.ssa Emma Mortilli

Policlinico Tor Vergata

Prof. Massimo Andreoni

Dr.ssa Maria Grazia Celeste

Policlinico A. Gemelli

Prof. Roberto Cauda

Prof.ssa Enrica Tamburrini

Dr.ssa Enrica Proli

CEIS Università Tor Vergata

Prof. Francesco Saverio Mennini

ASP Lazio

Dr. Patrizio Pezzotti

Area Politica del Farmaco

Dr.ssa Lorella Lombardozi

Dr.ssa Alessandra Mecozzi

Introduzione

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

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

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

Le nuove linee guida Italiane pubblicate nel Luglio 2012 [1], nonché l'andamento della spesa farmaceutica per i farmaci della terapia antiretrovirale nell'ultimo anno, rendono necessario un aggiornamento del Protocollo Regionale sulla Terapia Antiretrovirale recepito con DCA U00 45/2011.

Metodologia generale

Il presente PDT si compone di quattro parti:

- a) Quando iniziare il trattamento nel paziente naive;
- b) Scelte terapeutiche consigliate nel paziente naive;
- c) Scelte terapeutiche consigliate nel mantenimento/semplicazione;
- d) Scelte terapeutiche consigliate nel paziente al primo fallimento

Il presente documento non contiene indicazioni in merito alla gestione del fallimento virologico oltre il primo. La gestione del paziente con fallimento virologico multiplo risponde infatti al criterio prioritario dell'applicazione del concetto di opzioni terapeutiche guidate dal test genotipico di resistenza, e si presta in misura minore a un principio di standardizzazione basato sul rapporto tra costi ed efficacia.

La selezione dei regimi di terapia è stata guidata, laddove possibile come nella terapia del paziente naive, sulla base del ranking e delle regole indicate nel documento di "*Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Versione Luglio 2012*", elaborato dalla Commissione Nazionale AIDS del Ministero della Salute, dal Centro nazionale AIDS dell'ISS e dalla Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) [1], che è stato considerato il riferimento della base di evidenza scientifica delle decisioni terapeutiche.

Aspetti innovativi del PDT 2013

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

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

Numerosi dati di letteratura associano all'inizio precoce della terapia, come ad esempio in pazienti che iniziano la terapia con CD4+ compresi tra 350 e 500 cellule/mm³ rispetto a pazienti che iniziano a valori di CD4+ <200 cellule/mm³, una significativa riduzione dei costi totali [3-4]. Dati italiani dimostrano stime di costo-efficacia (costo per QALY) più favorevoli in pazienti che avevano iniziato la terapia a valori di CD4+ >200 cellule/μL rispetto a coloro che avevano iniziato al di sotto di tale cut-off e tale beneficio appare consistente per tutti i regimi di cART indicati dalle Linee-Guida [5]. Tale indicazione comporterà nei prossimi anni un incremento dei soggetti trattati e quindi dei costi sostenuti a livello della terapia antiretrovirale.

Il presente documento si pone come obiettivo di applicare un criterio generale di utilizzo della terapia antiretrovirale che coniughi sostenibilità/accesso alle cure e appropriatezza. In tal senso, un verosimile aumento dei pazienti in trattamento è stato assunto nel modello di valutazione farmaco-economica, e la sua sostenibilità in termini economici è stata garantita in buona parte dalle misure di appropriatezza e di strategia di costo-efficacia applicate nella gestione complessiva della terapia.

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

Il presente documento, a partire dall'impianto di evidenza e raccomandazioni delle Linee-Guida italiane 2012 [1], intende favorire, nella definizione delle scelte terapeutiche da privilegiare a livello regionale, il principio del vantaggio economico a parità di efficacia terapeutica. Sia nella terapia iniziale del paziente naive, che nelle strategie di mantenimento/semplicazione, come pure nella gestione del fallimento virologico, il principio guida deve essere quello di privilegiare, a parità di efficacia documentata da evidenze scientifiche, le opzioni caratterizzate da un costo inferiore [6-8]. Inoltre, in base alle assunzioni del modello di analisi farmaco-economica sviluppato sui dati regionali, le strategie prioritarie nelle diverse linee terapeutiche saranno definite, nelle loro caratteristiche e dimensionate, laddove possibile, in termini di soglie di utilizzo, al fine di poter conseguire, su base previsionale, concreti obiettivi economici nel budget regionale destinato a tale capitolo della terapia.

3. *Scadenze brevettuali.*

Nell'anno 2012 è scaduto il brevetto della lamivudina e a seguire si avranno altre due importanti scadenze brevettuali quali quelle di nevirapina ed efavirenz. Tali scadenze devono essere considerate un'opportunità per la sostenibilità del sistema e gestite in modo rigoroso, in considerazione del fatto che ad ogni scadenza brevettuale si ha una riduzione media del costo del farmaco branded di almeno il 40% e di una quota significativamente superiore per il farmaco equivalente. Dati di letteratura in Europa e negli USA indicano un vantaggio di costo-efficacia associato all'introduzione dei generici nel mercato [4,9]. Nel caso della Regione Lazio il risparmio annuo ipotizzato calcolato sui volumi 2012 sarebbe di circa € 1.500.000 con le scadenze brevettuali di nevirapina ed efavirenz

Tuttavia, in considerazione del fatto che scopo della terapia antiretrovirale è il mantenimento dell'abbattimento della carica virale, si ritiene opportuno garantire la continuità terapeutica nei pazienti in trattamento con il farmaco branded che ha perso la copertura brevettuale. Questo anche al fine di non perdere i vantaggi acquisiti con l'impiego crescente delle co-formulazioni, che hanno garantito negli anni un significativo miglioramento nei livelli di aderenza al trattamento, con un conseguente vantaggio anche sui costi della terapia [10]. E questo anche in quanto l'uso di STR di per sé, come indicato nelle LG Italiane [1], può essere un elemento chiave per contribuire a migliorare la qualità di vita e l'aderenza dei pazienti [All].

Nel caso del paziente naive potrà invece essere utilizzato il prodotto aggiudicato in gara che, nel farmaco equivalente, possiede, in base alle normative nazionali ed europee, gli stessi requisiti di efficacia e sicurezza dell'originator.

Quando iniziare il trattamento

Al momento non esistono evidenze forti e definitive sul timing ottimale d'inizio del trattamento con antiretrovirali, e i dati di analisi economica in questo ambito risultano limitati, con alcune valutazioni di costo-efficacia che attribuiscono un vantaggio alla terapia precoce.

Per tale motivo, si rimanda a quanto indicato nelle Linee-guida italiane 2012 [1].

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 o in presenza di patologie HIV-correlate (gruppo B secondo CDC 1993);
- nei pazienti con conta di linfociti CD4 <500 cellule/mm³;
- nei pazienti con conta di linfociti CD4 ≥500 cellule/mm³ in presenza di:
 - valori di HIV-RNA >100.000 copie/ml;
 - decremento dei CD4+ ≥ 100cellule 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 (HAD o MND)
 - co-infezione con epatite B (HBV) quando il trattamento di HBV è indicato
 - in presenza di condizioni che comportino elevato rischio di trasmissione secondaria (coppie sierodiscordanti)

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

- nei pazienti con CD4 >500 cellule/mm³ e,
 - con età >50 anni
 - con epatite cronica da HCV (in caso di mancata eradicazione con terapia anti-HCV)
 - con rischio cardiovascolare elevato: diabete mellito o pregressi accidenti vascolari o rischio nei successivi 10 anni (algoritmo di Framingham)

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

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

Scelte terapeutiche raccomandate nella terapia iniziale del paziente HIV naive

Regimi raccomandati per l'inizio della terapia

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

Come **principio generale nella terapia iniziale del paziente naive**, a parità di criterio di validità clinica (espresso dal grado di evidenza secondo quanto riportato nelle Linee-Guida Italiane), in assenza di controindicazioni, è **fortemente raccomandato privilegiare i regimi a minor costo (Tabella 6)**.

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

1. Nella scelta del terzo farmaco, andranno privilegiati regimi basati su NNRTI (EFV, NVP, RPV), classe caratterizzata da un più vantaggioso rapporto tra costo ed efficacia [6-8]. In accordo con il modello di analisi farmaco-economica, viene posto come obiettivo il raggiungimento di un target di almeno il 55% dei pazienti naive nell'anno 2013 e del 60% nel 2014 trattati con regimi basati su NNRTI;
2. Nella scelta del backbone nucleosidico, la strategia dovrà essere compatibile con un incremento dell'utilizzo di ABV/3TC, pur con le limitazioni di impiego poste dalle Linee-Guida nei pazienti con carica virale elevata prima dell'inizio della terapia. In accordo con il modello di analisi farmaco-economica, viene posto come obiettivo il raggiungimento di un target di almeno il 30% dei nuovi pazienti in trattamento con backbone ABV/3TC;
3. Regimi terapeutici con un rapporto di costo efficacia meno favorevole, quali quelli basati su inibitori delle integrasi (attualmente di tale classe è disponibile per l'uso clinico solo raltegravir), sono da utilizzare solo in presenza di condizioni particolari quali interazioni farmacocinetiche non risolvibili con le classi tradizionali, intolleranza, tossicità o controindicazioni assolute all'impiego di NNRTI o PI/r, gravi epatopatie, resistenza virale alle classi tradizionali, necessità di abbattere rapidamente la carica virale (come per esempio nella fase finale della gravidanza in presenza di viremia elevata), e non rappresentano quindi regimi di scelta nella prescrizione della terapia del paziente naive. Come obiettivo strategico, l'uso di tale classe nel naive andrà limitato a <5% dei casi;
4. In previsione dell'introduzione progressiva dei farmaci equivalenti, si raccomanda il mantenimento dei livelli prescrittivi dei farmaci che hanno perso o stanno perdendo la copertura brevettuale e, laddove possibile, l'incentivazione al loro utilizzo.

Tabella 6. Elenco dei regimi antiretrovirali raccomandati nella terapia del paziente naive, in base al livello di raccomandazione secondo le LG Italiane [1], al numero di compresse e somministrazioni /die e al costo mensile.

Classe terzo farmaco	Regime	Raccomandazione*	N. compresse/die, somministrazioni/die	Costo regime in €/mese§	Rango di costo della terapia®
NNRTI	ABV ^o /3TC+EFV	A1#	2 QD	612,64	1
	TDF/FTC+NVP [^]	B1	2 QD	626,97	1
	ABV ^o /3TC+RPV	B3#	2 QD	628,93	1
	TDF/FTC/RPV	A1#	1 QD	650,86	1
	TDF/FTC+EFV o TDF/FTC/EFV	A1	2 QD o 1 QD	653,32	1
PI/r	ABV ^o /3TC+LPV/r	B1	5 BID	755,80	2
	ABV ^o /3TC+ATV/r	A1#	3 QD	756,13	2
	ABV ^o /3TC+DRV/r	B3#	4 QD	771,85	2
	TDF/FTC+LPV/r	B1	5 BID	796,49	2
	TDF/FTC+ATV/r	A1	3 QD	796,82	2
	TDF/FTC+DRV/r	A1	4 QD	812,54	2
INI	ABV ^o /3TC+RAL	B3#	3 BID	919,44	3
	TDF/FTC+RAL	A1	3 BID	960,13	3

* In accordo con le Tabelle 1a e 1b delle LG Italiane 2012 [1];

^o ABV va utilizzato solo nei soggetti con negatività dell'allele HLA-B*5701;

ABV/3TC+EFV, ABV/3TC+RPV, TDF/FTC/RPV, ABV/3TC+ATV/r, ABV/3TC+DRV/r, ABV/3TC+RAL raccomandati solo nei casi con HIV-RNA <100.000 copie/mL

[^] NVP non va utilizzata nelle donne naive con >250 CD4/mm³ e negli uomini con >400 CD4/mm³.

§ Costo regime in €/mese IVA compresa.

® Ranghi di costo terapia: 1 = <700 €/mese; 2 = >700 <900 €/mese; 3 = >900 €/mese

La selezione dovrà comunque rispettare un criterio che tenga conto, oltre che del costo e dell'efficacia, anche delle caratteristiche individuali del paziente, e di fattori quali la frequenza di eventi avversi, l'aderenza, il rischio di resistenza al fallimento virologico. L'impostazione del regime terapeutico di prima linea dovrà inoltre tenere in considerazione la possibilità successiva di semplificazione, in un'ottica di ottimizzazione a lungo termine sia del trattamento che dei parametri economici.

Resta comunque importante sottolineare che, così come indicato nelle LG Italiane, oltre alle caratteristiche proprie dei diversi farmaci e delle diverse combinazioni (efficacia virologica e immunologica, compattezza/convenienza, tossicità e di tollerabilità, barriera genetica, esteso

impiego clinico), la scelta della terapia di associazione d'esordio nel paziente con HIV, in rapporto alle priorità tra farmaci definite in precedenza, dovrà essere individualizzata sulla base di fattori che riguardano la situazione clinica generale e le caratteristiche del paziente, tra cui:

- a. Co-morbidità (malattia cardiovascolare, epatica, renale, neurocognitiva, psichiatrica, altre infezioni in atto e/o condizioni quali tossicodipendenza ecc.);
- b. Potenziali effetti avversi dei farmaci utilizzati;
- c. Potenziali interazioni con altri farmaci;
- d. Gravidanza in atto o prevista;
- e. Test genotipico di resistenza;
- f. Possibile aderenza al trattamento;
- g. Accettabilità della terapia (numero di compresse, numero di somministrazioni, modalità di assunzione);
- h. Numero di linfociti CD4+, non superiori a 250 nella donna e non superiori a 400 nell'uomo, se si considera l'uso di nevirapina;
- i. HLA-B*5701, se si considera l'uso di abacavir.

Nella **Tabella 7** sono riportate le restrizioni nell'impiego dei vari regimi, e le osservazioni principali in rapporto a quanto contenuto nelle LG Italiane [1].

Tabella 7. Regimi raccomandati (rango A e B) nella terapia iniziale del paziente naive, in accordo con le raccomandazioni delle Linee-guida Italiane ARV [1]. Modalità e restrizioni di impiego.

Regimi	Rango secondo LG [1]	Modalità e restrizioni di impiego	Note
Tenofovir\$/Emtricitabina+ Efavirenz* o Tenofovir\$/Emtricitabina/ Efavirenz (Atripla®)*	A1	Prima scelta nel paziente naive	<i>Standard of care</i> nella maggior parte degli studi clinici randomizzati nei quali ha costantemente dimostrato equivalenza o superiorità; disturbi neuropsichiatrici nelle prime 12 settimane di somministrazione; regime QD (in STR nella versione co-formulata in singola compressa, Atripla®)
Abacavir^/Lamivudina+Efavirenz;	A1	Prima scelta nel paziente naive con HIV-RNA basale <100.000 c/mL	Regime QD
Tenofovir\$/Emtricitabina/ Rilpivirina° (Eviplera®)	A1	Prima scelta nel paziente naive con HIV-RNA basale <100.000 c/mL	Regime QD e in STR; nei pazienti con <100.000 copie/mL di HIV-RNA superiorità a 48 settimane rispetto ad Atripla®
Tenofovir\$/Emtricitabina+ Nevirapina#	B1	In pazienti con controindicazioni o potenziale inefficacia a regimi contenenti EFV o RPV	NVP ha un criterio non raggiunto di non-inferiorità rispetto ad EFV con vari backbone nucleosidici; regime non-inferiore a TDF/FTC+ATV/r (48 settimane) ma maggiore tossicità; miglior profilo lipidico rispetto a TDF/FTC+ATV/r; equivalente a TDF/FTC+LPV/r ma maggiore tossicità; regime QD con NVP 400 mg SP.
Abacavir^/Lamivudina+Rilpivirina°	B3	In pazienti con controindicazioni a TDF e EFV	Dati clinici e da studi ancora limitati; regime QD
Tenofovir\$/Emtricitabina+ Darunavir/r	A1	Prima scelta nel paziente naive nel caso di impiego	Non-inferiorità dimostrata nei confronti di TDF/FTC+LPV/r; mancano studi di

		di un regime contenente un PI/r	confronto con EFV o ATV/r; minore tossicità gastrointestinale e dislipidemia rispetto a TDF/FTC+LPV/r; regime QD
Abacavir [^] /Lamivudina+Atazanavir/r	A1	Prima scelta nel paziente naïve con HIV-RNA basale <100.000 c/mL nel caso di impiego di un regime contenente un PI/r	Minore tossicità renale e ossea rispetto a TDF/FTC/ATV/r; regime QD.
Abacavir [^] /Lamivudina+Darunavir/r	B3	In pazienti con HIV-RNA basale <100.000 c/mL nel caso di impiego di un regime contenente un PI/r	Minore tossicità renale e ossea rispetto a TDF/FTC/DRV/r; dati limitati a un singolo studio pilota; regime QD.
Tenofovir [§] /Emtricitabina+Lopinavir/r** e Abacavir [^] /Lamivudina+Lopinavir/r	B1	In pazienti con controindicazioni o potenziale inefficacia a regimi contenenti ATV/r o DRV/r.	LPV/r inferiore ad EFV a 96 settimane; LPV/r unico IP co-formulato; maggiore tossicità rispetto a regimi contenenti ATV/r o DRV/r; 200 mg di RTV; maggiore dislipidemia e disturbi gastrointestinali nei confronti di DRV/r e ATV/r; maggior numero di compresse; regimi BID (QD non inferiore a BID ma solo 48 settimane; QD inferiore a DRV/r QD).
Tenofovir [§] /Emtricitabina+Raltegravir	A1	In pazienti con controindicazioni o potenziale inefficacia ad altri regimi di scelta	Ancora limitato impiego nei pazienti naïve; non inferiore rispetto ad EFV (superiore nell'osservazione a 5 anni) con minori eventi avversi e dislipidemia. Regime BID.; costo elevato.
Abacavir [^] /Lamivudina+Raltegravir	B3	In pazienti con controindicazioni o potenziale inefficacia ad altri regimi di scelta e con HIV-RNA basale <100.000 c/mL	Dati limitati a un singolo studio pilota; regime BID; costo elevato.

*EFV non deve essere utilizzato in donne nel primo trimestre di gravidanza, che pianificano una gravidanza o che possono andare incontro a gravidanza perché non utilizzano sistemi contraccettivi

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

#NVP non deve essere utilizzato in donne con CD4+ >250 cellule/μL e in maschi con CD4+ >400 cellule/μL (maggiore rischio di epatotossicità e/o rash cutaneo); nelle prime due settimane di terapia utilizzare la dose di induzione 200 mg/die. Da usare con cautela nei pazienti con coinfezione da virus epatitici.

° RPV deve essere utilizzata solo in soggetti con <100.000 copie/mL di HIV-RNA

^ Abacavir va utilizzato solo in pazienti con negatività dell'allele HLA-B*5701 assente

§Tenofovir non dovrebbe essere utilizzato in pazienti con insufficienza renale

Mantenimento/semplificazione

Per regimi di *mantenimento* s'intendono i regimi terapeutici in grado di garantire una risposta terapeutica durevole, dopo una fase d'induzione terapeutica. Per *semplificazione* terapeutica s'intende ogni modifica di almeno un farmaco del regime atta a migliorare la qualità della vita, la tollerabilità, il numero di compresse/somministrazioni, le interazioni farmacologiche [1]. La semplificazione, migliorando l'aderenza, è finalizzata anche a ridurre il rischio di fallimento della terapia. La riduzione della tossicità a medio-lungo termine rappresenta una delle possibili indicazioni alla semplificazione del regime terapeutico.

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

Alcune delle strategie di mantenimento utilizzate costituiscono un potenziale strumento di economizzazione delle scelte, in quanto per molte delle soluzioni sperimentate con successo in letteratura (es. switch terapeutico da PI/r a NNRTI, switch da PI/r+2NRTIs o NNRTI+2NRTIs a monoterapia con PI/r), è presente una riduzione dei costi della terapia. Sono state impiegate in letteratura strategie di mantenimento/semplificazione a decremento o ad aumento di costo.

Nel presente PDT *sono consigliati esclusivamente i regimi di semplificazione che presentino una riduzione del costo rispetto al regime corrente*. Regimi di semplificazione che presentino un aumento del costo rispetto alla combinazione scelta in prima linea sono da riservare *solo* in caso di consistenti motivazioni sul profilo di tossicità/tollerabilità.

Le potenziali indicazioni alla semplificazione [1] sono:

- a) Documentata tossicità;
- b) Presenza di effetti collaterali;
- c) Pianificazione di gravidanza;
- d) Desiderio di semplificare la terapia;
- e) Regime in atto non più raccomandato;
- f) Prevenzione di tossicità a lungo termine;
- g) Terapia in atto che possa peggiorare co-morbidità presenti o manifestazioni cliniche legate all'invecchiamento.
- h) Interazioni con altri farmaci;
- i) Necessità di cura di altre infezioni (TB, HBV, HCV, ecc.).

Le principali strategie di semplificazione raccomandate, in accordo alle LG Italiane [1] e caratterizzate da una *riduzione dei costi* sono al momento le seguenti (**Tabella 8**):

- a) **Semplificazione da regimi basati su PI/r a regimi basati su NNRTI (EFV, NVP o RPV)**, al fine di prevenire o migliorare la tossicità metabolica e migliorare l'aderenza (solo in caso di assenza di precedenti fallimenti virologici e completa attività degli NRTI associati);
- b) **Cambio da regimi contenenti come backbone nucleosidico TDF/FTC (Truvada®) a regimi contenenti ABV/3TC (Kivexa®)**;
- c) **Semplificazione a monoterapia con PI/r, LPV/r (Kaletra® 2 cp BID o 4 cp QD) o DRV/r (Prezista® 800 mg/Norvir® 100 mg QD)**, in caso soprattutto di tossicità o ridotta tollerabilità degli NRTI, con reintroduzione dei 2 NRTI in caso di rebound a bassa viremia. E' una strategia da utilizzare solo in pazienti in trattamento con 2NRTI+1PI/r o 2NRTI+1NNRTI,

senza storia di fallimento virologico, con viremia non rilevabile (<50 copie/mL) da almeno 6-12 mesi, buon recupero immunologico (>200 CD4/ μ L) e buona aderenza alla terapia. Quando la strategia di monoterapia con PI/r prevede l'impiego di LPV/r, è preferibile limitarne l'uso a soggetti con un nadir di CD4+ >100 cellule/mm³. In ogni caso è necessario uno stretto monitoraggio virologico e dell'aderenza al regime di monoterapia, al fine di valutare precocemente eventuali fallimenti.

Come **principio generale nel mantenimento/semplificazione**, in presenza di una dimostrata evidenza di efficacia clinica e in assenza di controindicazioni, è raccomandato considerare il cambio verso regimi terapeutici caratterizzati da un minore impatto economico rispetto al regime corrente. Tale strategia di cambio, pur nel rispetto delle indicazioni cliniche e delle preferenze del paziente, potrà essere attuata anche con il solo obiettivo della riduzione dell'impatto economico.

In accordo con l'analisi di scenario di budget impact assunta come base delle decisioni cliniche, il presente documento, nell'ambito delle opzioni preferenziali nella terapia del paziente con soppressione virologica sostenuta (>6-12 mesi), raccomanda le seguenti strategie terapeutiche:

1. Cambio da regimi basati su PI/r a NNRTI (EFV, NVP, RPV) in non meno del 30% dei pazienti;
2. Cambio da un backbone costituito da tenofovir/emtricitabina ad abacavir/lamivudina in almeno il 20% dei pazienti;
3. Cambio da regimi a tre farmaci contenenti PI/r o NNRTI a regimi a due farmaci con PI/r associato a lamivudina come unico analogo nucleosidico in almeno il 15% dei pazienti
4. Cambio da regimi a tre farmaci contenenti PI/r o NNRTI a regimi di monoterapia con PI/r (darunavir/r o lopinavir/r) in almeno il 15% dei pazienti;

Tabella 8. Caratteristiche, vantaggi/svantaggi e costi dei principali regimi di mantenimento/semplificazione che comportano riduzione dei costi rispetto alla prosecuzione del regime di provenienza

Strategie e regimi di mantenimento/semplificazione	Criteri di inclusione	Criteri di esclusione	Vantaggi	Svantaggi	Vantaggio economico nello switch (in €/anno)
Switch da 2NRTI+PI/r a TDF/FTC/EFV (Atripla [®])	Soppressione virale (<50 copie/mL) per >6-12 mesi	Pregresso fallimento virologico a NNRTI; pregressa resistenza a NNRTI o NRTI; pregressa neurotossicità da EFV; patologie psichiatriche maggiori	Efficace in studio controllato; miglioramento aderenza; possibile prolungamento durata soppressione virologica (dimostrato solo per switch da LPV/r)	Neurotossicità da EFV nelle prime 12 settimane	Da Truvada [®] +PI/r da – 1.717,92 € a –1.910,52 € Da Kivexa [®] +PI/r da – 1.229,76 € a –1.422,36 € Da Combivir [®] +PI/r da – 225,00 € a –417,60 €
Switch da 2NRTI+PI/r a TDF/FTC/RPV (Eviplera [®])	Soppressione virale (<50 copie/mL) per >6-12 mesi	Pregresso fallimento virologico a NNRTI; pregressa resistenza a NNRTI o NRTI;	Efficace in studio controllato; miglioramento aderenza; utilizzo nei pazienti con effetti neuropsichiatrici da EFV; migliori dati metabolici di RPV rispetto a EFV	Dati di impiego clinico ancora limitati; assunzione con pasto (almeno pasto leggero di 390 kcal); Eviplera [®] al momento non registrato per le terapie di switch in EU	Da Truvada [®] +PI/r da – 1.747,56 € a –1.940,16 € Da Kivexa [®] +PI/r da – 1.259,28 € a –1.451,88 € Da Combivir [®] +PI/r da – 254,52 € a –447,12 €
Switch da 2NRTI+PI/r a 2NRTI+NVP (Viramune [®] 400 mg RP)	Soppressione virale (<50 copie/mL) per >6-12 mesi	Pregresso fallimento virologico a NNRTI; pregressa resistenza a NNRTI o NRTI; epatite cronica severa/cirrosi	Miglioramento parametri metabolici (HDL colesterolo) (dimostrato solo per switch da LPV/r)	Tossicità epatica; rash cutaneo; dati limitati sulla associazione ABV/3TC+NVP	Da Truvada [®] +PI/r da – 2.715,12 € a –2.522,52 € Da Kivexa [®] +PI/r da –2.226,84 € a –2.034,24 € Da Combivir [®] +PI/r da – 1.222,08 € a –1.029,48 €
Switch da regimi contenenti TDF/FTC (Truvada [®]) a regimi contenenti ABV/3TC (Kivexa [®])	Soppressione virale (<50 copie/mL) per >6-12 mesi	Presenza di allele HLA-B*5701	Miglioramento o preservazione da tossicità renale o ossea; più elevata neuropenetrazione rispetto a TDF/FTC	Da impiegare con cautela in pazienti con elevato rischio CV (>20% a 10 anni); possibile aumento dislipidemia da sospensione di TDF	€ 488,28
Switch da regimi a tre farmaci (2NRTI+1PI/r o 2NRTI+1NNRTI) a regimi di dual therapy con PI/r+3TC	Soppressione virale (<50 copie/mL) per >6-12 mesi	Pregresso fallimento virologico a PI o NRTI	Miglioramento o preservazione da tossicità renale o ossea (in caso di sospensione di TDF)	Dati unicamente da uno studio non controllato con ATV/r+3TC; possibile aumento dislipidemia da sospensione di TDF; possibile aumento rischio litiasi renale con ATV/r+3TC	Da Truvada [®] +PI/r da – 4.421,52 € a – 4.228,92 € Da Kivexa [®] +PI/r da – 3.933,24 € a – 3.740,64 € Da Combivir [®] +PI/r, da – 2.928,48 € a –2.735,88 € Da Atripla [®] , da – 2.318,28 € a –2.510,88 € Da Eviplera [®] , da – 2.288,76 € a –2.481,36 € Da Kivexa [®] +NNRTI, da –

					1.830,12 € a – € 2.022,72
Switch da regimi a tre farmaci (2NRTI+1PIr o 2NRTI+1NNRTI) a regimi di monoterapia con LPV/r (Kaletra [®] 2 cp BID) o DRV/r (Prezista [®] 800 mg+Norvir [®] 100 mg QD)	Soppressione virale (<50 copie/mL) per >12 mesi; pazienti con >100 CD4 al nadir (solo per LPV/r)	Pregresso fallimento a PI; pregressa resistenza a PI; aderenza subottimale	Riduzione tossicità NRTIs	Rischio di rebound a basso numero di copie (<500 c/mL); in particolare nei co-infetti con HCV; aumentato rischio di rebound con elevati livelli di DNA provirale e viremie residue >5 copie/mL; possibile aumentato rischio viral rebound nel CSF e minore neuroprotezione	Da Truvada [®] +PI/r, – 5.459,04 € (LPV/r) o –5.266,44 € (DRV/r) Da Kivexa [®] +PI/r, – 4.970,76 € (LPV/r) o –4.778,16 € (DRV/r) Da Combivir [®] +PI/r, – 3.773,40 € (LPV/r) o –3.580,80 € (DRV/r) Da Atripla [®] , – 3.548,40 € (LPV/r) o –3.355,80 € (DRV/r) Da Eviplera [®] , – 3.518,88 € (LPV/r) o –3.326,28 € (DRV/r) Da Kivexa [®] +NNRTI, da – 3.060,24 € (LPV/r) o – € 2.867,64 (DRV/r)

Primo fallimento virologico

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

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

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

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

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

a. Fallimento a una I linea contenente NNRTI (EFV o NVP)

- i. Utilizzare DRV/r (Prezista® 800 mg/Norvir® 100 mg QD) o LPV/r (Kaletra® 2 cp BID) + ottimizzazione del backbone nucleosidico, in presenza di mutazioni alla sola classe degli NNRTI con o senza mutazione M184V, o con M184V isolata;
- ii. Utilizzare Etravirina (Intelence® 200 mg BID) combinata solo con PI/r (dual therapy) in caso di resistenza a EFV/NVP con sensibilità pienamente conservata a ETR, in accordo con lo score di sensibilità a detto farmaco;
- iii. utilizzare associazioni comprendenti farmaci di altre classi solo qualora tali opzioni non siano percorribili

b. Fallimento a una I linea contenente PI/r

- i. In assenza di mutazioni sia nella proteasi che nella trascrittasi inversa, è opportuna una valutazione dell'aderenza alla terapia e vanno privilegiate terapie più compatte, basate sull'impiego di NNRTI;
- ii. In caso di assenza di mutazioni nella proteasi e nel backbone nucleosidico, utilizzare un PI/r diverso con superiori vantaggi di aderenza, quali ATV/r (Reyataz® 300 mg/Norvir® 100 mg QD) o DRV/r (Prezista® 800 mg/Norvir® 100 mg QD). In caso di mutazione M184V isolata, privilegiare l'impiego di DRV/r (Prezista® 800 mg/Norvir® 100 mg QD). In entrambi i casi associare al PI/r una ottimizzazione del backbone NRTI;
- iii. Combinazione di un PI/r, quale DRV/r (Prezista® 800 mg/Norvir® 100 mg) QD, o LPV/r (Kaletra® 2 cp BID), con Etravirina (Intelence® 200 mg BID)

(Dual therapy), con l'aggiunta eventuale di un NRTI ancora attivo, in caso di assenza di mutazioni nella proteasi e resistenza ai NRTIs più estesa.

- iv. utilizzare associazioni comprendenti farmaci di altre classi solo qualora tali opzioni non siano percorribili

4. Criteri di impiego dei farmaci di nuova generazione

- a. Utilizzare preferibilmente DRV/r a dose ridotta (Prezista® 800 mg/Norvir® 100 mg QD) in assenza di mutazioni conferenti resistenza a Darunavir; nei restanti casi impiegare la dose Prezista® 600 mg/ Norvir® 100 mg BID;
- b. Utilizzare i farmaci delle nuove classi, quali RAL (Isentress®) o MRV (Celsentri®), se le opzioni maggiormente cost-saving precedentemente riportate non siano praticabili per motivi di resistenza più estesa o di tossicità a farmaci appartenenti alle classi tradizionali;
- c. Utilizzare MRV (Celsentri®) solo in presenza di un test genotipico di tropismo (sequenza V3) che indichi la possibilità di utilizzare il farmaco.
- d. Impiegare il MRV (Celsentri®) preferenzialmente in schemi contenenti PI/r per contenere la dose/die entro i 300 mg/die. Evitare, nei limiti del possibile, la associazione di MRV in regimi PI-sparing in cui sia incluso un NNRTI, al fine di evitare l'impiego della dose di MRV di 600 mg BID, gravata da un costo molto elevato.

Fallimenti successivi al primo

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

Analisi economica e strategie terapeutiche

La presente versione del PDT assume, a fondamento delle linee di indirizzo sulle scelte terapeutiche, un modello di analisi farmaco-economica. Questo, al fine di delineare alcuni fondamenti strategici, e soglie di utilizzo di determinati regimi, nella terapia iniziale del paziente naive, nel mantenimento/semplificazione e nella gestione del fallimento virologico, che consentano di quantificare gli obiettivi economici di medio periodo a livello regionale, in questa specifica area terapeutica.

Come scenario base nelle assunzioni dei modelli farmaco-economici e nella definizione delle strategie terapeutiche, sono stati considerati i dati di spesa per Farmaci Antiretrovirali dell'anno 2012 nella Regione Lazio (Tabelle 1-3).

Tabella 1. Volumi e spesa regionale per farmaci antiretrovirali, periodo gennaio-dicembre 2012 (fonte FarmEd)

ATC	Farmaco	Principio Attivo	Volumi	Spesa	% volumi	% spesa
J05AE01	INVIRASE	Saquinavir	86.590	€ 222.696	0,77%	0,25%
J05AE02	CRIXIVAN	Indinavir	8.520	€ 13.063	0,08%	0,01%
J05AE03	NORVIR	Ritonavir	1.468.997	€ 1.227.192	13,07%	1,37%
J05AE04	VIRACEPT	Nelfinavir	11.070	€ 12.636	0,10%	0,01%
J05AE06	KALETRA	Lopinavir + Ritonavir	1.872.475	€ 5.810.218	16,66%	6,50%
J05AE07	TELZIR	Fosamprenavir	153.840	€ 808.771	1,37%	0,91%
J05AE08	REYATAZ	Atazanavir	864.616	€ 9.486.304	7,69%	10,62%
J05AE09	APTIVUS	Tipranavir	16.920	€ 102.004	0,15%	0,11%
J05AE10	PREZISTA	Darunavir	1.013.261	€ 7.515.691	9,01%	8,41%
J05AF01	RETROVIR	Zidovudina	44.592	€ 103.647	0,40%	0,12%
J05AF02	VIDEX	Didanosina	49.831	€ 217.090	0,44%	0,24%
J05AF04	ZERIT	Stavudina	21.019	€ 46.212	0,19%	0,05%
J05AF05	EPIVIR	Lamivudina	279.458	€ 940.231	2,49%	1,05%
J05AF06	ZIAGEN	Abacavir	82.181	€ 326.846	0,73%	0,37%
J05AF07	VIREAD	Tenofovir	371.362	€ 3.427.514	3,30%	3,84%
J05AF09	EMTRIVA	Emtricitabina	7.560	€ 40.364	0,07%	0,05%
J05AG01	VIRAMUNE	Nevirapina	561.712	€ 1.951.359	5,00%	2,18%
J05AG03	SUSTIVA	Efavirenz	250.361	€ 1.736.515	2,23%	1,94%
J05AG04	INTELENCE	Etravirina	247.400	€ 828.171	2,20%	0,93%
J05AR01	COMBIVIR	Zidovudina + Lamivudina	473.558	€ 2.479.308	4,21%	2,77%
J05AR02	KIVEXA	Lamivudina + Abacavir	348.418	€ 4.611.904	3,10%	5,16%
J05AR03	TRUVADA	Tenofovir + Emtricitabina	1.349.641	€ 19.737.816	12,01%	22,09%
J05AR04	TRIZIVIR	Zidovudina + Lamivudina + Abacavir	63.702	€ 530.596	0,57%	0,59%
J05AR06	ATRIPLA	Tenofovir + Emtricitabina + Efavirenz	808.022	€ 17.599.152	7,19%	19,70%
J05AX07	FUZEON	Enfuvirtide	1.590	€ 36.050	0,01%	0,04%
J05AX08	ISENTRESS	Raltegravir	668.155	€ 7.798.959	5,94%	8,73%
J05AX09	CESENTRI	Maraviroc	116.882	€ 1.744.622	1,04%	1,95%
	totale		11.241.733	€ 89.354.931		

Tabella 2. Regimi terapeutici per i pazienti naive, sulla base dei dati provenienti da: INMI L. Spallanzani, Pol. A. Gemelli, Pol. Tor Vergata e ASL Latina.

REGIMI TERAPEUTICI PAZIENTE NAIVE DAL 01/01/12 AL 31/10/12	PAZIENTI	%
Truvada + Sustiva (o Atripla)	204	41,5%
Truvada + Norvir + Reyataz	102	20,8%
Truvada + Norvir + Prezista	90	18,3%
Kivexa + Sustiva	16	3,3%
Truvada + Kaletra	12	2,4%
Combivir + Kaletra	11	2,2%
Kivexa + Norvir + Prezista	10	2,0%
Truvada + Viramune	7	1,4%
Kivexa + Kaletra	3	0,6%
Altre Terapie	36	7,3%
Totale	491	100%

Tabella 3. Regimi terapeutici per i pazienti experienced, sulla base dei dati provenienti da: INMI L. Spallanzani, Pol. A. Gemelli, Pol. Tor Vergata e ASL Latina.

REGIMI TERAPEUTICI PAZIENTE EXPERIENCED DAL 01/01/12 AL 31/10/12	PAZIENTI	%
Truvada + Sustiva (o Atripla)	2049	31,1%
Truvada + Norvir + Reyataz	966	14,6%
Truvada + Norvir + Prezista	458	6,9%
Truvada + Kaletra	384	5,8%
Truvada + Viramune	297	4,5%
Kivexa + Viramune	235	3,6%
Prezista + Norvir	181	2,7%
Kivexa + Sustiva	175	2,7%
Combivir + Kaletra	155	2,3%
Kivexa + Reyataz + Norvir	142	2,2%
Combivir + Viramune	115	1,7%
Prezista + Norvir + Isentress	107	1,6%
Combivir + Sustiva	97	1,5%
Truvada + Isentress	84	1,3%
Kaletra	66	1,0%
Truvada + Telzir + Norvir	66	1,0%
Reyataz + Norvir	55	0,8%
Kivexa + Prezista + Norvir	53	0,8%
Epivir + Viramune + Viread	51	0,8%
Kivexa + Reyataz	48	0,7%
Kivexa + Kaletra	11	0,2%
Altre Terapie	802	12,2%
Totale	6597	100,0%

Il modello farmaco-economico adottato simula le caratteristiche dell'assistenza alle persone con infezione da HIV della Regione Lazio nel periodo 2012-2014. Il totale delle persone con infezione HIV è suddiviso in 3 sottopopolazioni:

- a) **Soggetti trattati**, il cui numero aumenta in funzione dell'afflusso dei soggetti che iniziano il trattamento;
- b) **Soggetti non trattati**, il cui numero viene incrementato dalle nuove diagnosi e ridotto dai soggetti che iniziano il trattamento;
- c) **Soggetti non noti**, il cui numero aumenta per le nuove infezioni e si riduce per le nuove diagnosi effettuate.

Le nuove infezioni sono state ricavate a partire dai tassi di trasmissione (nuove infezioni per 100 soggetti infetti) specifici per ciascuna sottopopolazione, stimati a partire dai dati 2007-2010 sulla base di un modello applicato attualmente dai CDC per gli USA.

Le nuove diagnosi derivano dalla proiezione del rapporto Nuove diagnosi/Soggetti non noti, ricavato per il periodo 2007-2010 dai dati di sorveglianza della Regione Lazio.

Il numero dei soggetti che iniziano il trattamento antiretrovirale di combinazione (cART) è determinato a partire dalle probabilità a 1 anno di inizio cART per livello di CD4, stimate su dati della coorte italiana di pazienti naive per antiretrovirali (Coorte Icona).

La popolazione dei trattati è stata ripartita fra 6 linee consecutive, a costo medio crescente, sulla base dei dati di una survey effettuata presso l'INMI Spallanzani a fine 2008. I fallimenti, e quindi il passaggio fra le linee, vengono determinati sulla base dei dati sulla durability media ricavati da letteratura.

Il calcolo dei costi per farmaci ARV è stata effettuata dai prezzi 2012, a partire dalla distribuzione, per ciascuna linea di trattamento, delle combinazioni di farmaci utilizzate.

E' ipotizzato che in media vengano consegnati farmaci corrispondenti all'85% del tempo di trattamento teorico.

Ipotesi Scenario Base.

Assunzioni:

- 1) la distribuzione dei regimi per i pazienti naive a partire dal 2012 e per quelli prevalenti nel 2012 ricalca i dati presenti delle Tabelle 1-3;
- 2) il 60% dei regimi etichettati come Truvada + Sustiva (o Atripla) per i soggetti naive è stato considerato come Atripla;
- 3) le Altre Terapie per i naive (7.5% del totale) sono state valorizzate al prezzo di DRV/r+Truvada;
- 4) le Altre Terapie per i pazienti prevalenti (12.2% del totale) sono state valorizzate
 - a. al prezzo di DRV/r+Truvada in 1^a e 2^a linea;
 - b. al prezzo di Raltegravir+Truvada in 3^a e 4^a linea;
 - c. al prezzo di DRV/r+Raltegravir+Tenofovir in 5^a e 6^a linea;
- 5) i dati epidemiologici utilizzati sono riportati nella Tabella 4.

Il dato da modello sui soggetti trattati a fine 2012 risulta di poco superiore a quello ricavato da FarmEd sulla base di alcuni criteri di selezione concordati con Laziosanità e volti ad identificare i soli individui affetti da infezione da HIV (12148 contro 12029).

Relativamente alle spese per farmaci ARV 2012, il dato da modello è stato allineato al dato FarmEd coerente con il numero di utilizzatori sopra riportato (86.22 milioni di €). L'allineamento è stato

ottenuto nell'ipotesi di una proporzione media di anno/persona coperta da consegne di farmaci ARV a carico del Servizio Sanitario Nazionale pari all'83.2%, corrispondente a circa 10.0 mesi di refill. Con tale parametro si modella il fenomeno del drop out of care e di una aderenza inferiore al 100%, come pure l'utilizzo di farmaci non a carico del SSN (trial ed expanded access).

Nello scenario base (in assenza di interventi) l'incremento % stimato della spesa per ARV nel 2013 è del 5.5%, che si riduce al 5.1% nel 2014.

Tabella 4 – Scenario Base: dati per il calcolo dei costi per farmaci ARV.

	2012	2013	2014	Incremento medio annuo 2013-14
Soggetti HIV+ a fine anno (n.)	14964	15508	16047	3.6%
- trattati	12148	12770	13323	4.7%
- diagnosticati non trattati	1189	1095	1063	-5.4%
- non diagnosticati	1627	1643	1662	1.1%
Tasso di trasmissione dell'infezione da HIV	5.0%	4.8%	4.7%	
Nuove infezioni (n.)	733	735	741	
Nuove diagnosi (n.)	695	699	702	
Soggetti che iniziano cART (n.)	966	775	719	
Trattati medi (n.)	11735	12459	13046	5.4%
% anno coperto da farmaci consegnati	83.2%	83.2%	83.2%	
Tempo coperto da farmaci consegnati (mesi anno)	10.0	10.0	10.0	
Anni di trattamento consegnati (x1.000)	10122	10746	11252	5.4%
Costo medio per mese di trattamento (€)	735.6	731.2	733.9	-0.1%
Costo totale per farmaci ARV (mil. €)	86,222	90,994	95,623	5.3%
Var %		5.5	5.1	

La Tabella 5 riporta gli impatti sui costi del biennio 2013-14 dei seguenti interventi:

- Incremento della proporzione di pazienti naive che iniziano cART con regimi basati su Inibitori della Trascrittasi Inversa Non Nucleosidici (NNRTI) dal 45%, dati di consumo 2012 per la Regione Lazio, al 60% e 70%;
- Incremento della proporzione di pazienti naive che iniziano cART con regimi basati su backbone ABV/3TC dal 3%, in base ai dati di consumo 2012, al 20% e 40%;
- Spostamento effettuato nel 2013 da regimi basati su Inibitori delle Proteasi (PI) a regimi basati su NNRTI, per una proporzione dal 20% al 40% dei pazienti prevalenti in prima e seconda linea con viremia soppressa;
- Spostamento effettuato nel 2013, per una proporzione dal 15% al 30% dei pazienti prevalenti in prima e seconda linea trattati con regimi con PI/r e con viremia soppressa, a regimi di monoterapia con PI/r o a regimi di dual therapy con PI/r+3TC.

Ciascuno degli interventi è stato valutato separatamente rispetto allo Scenario Base ed è poi stato costruito uno **scenario combinato**, in cui si ipotizza:

- una proporzione di pazienti naive che iniziano cART con regimi basati su N
- NRTI pari al 60%;
- una proporzione di pazienti naive che iniziano cART con regimi basati su backbone nucleosidico ABV/3TC pari al 30%;
- lo spostamento verso regimi di semplificazione con NNRTI, di una proporzione pari al 30% dei pazienti prevalenti in prima e seconda linea trattati con PI e con viremia soppressa (604 soggetti);
- lo spostamento verso regimi di dual therapy PI/r+3TC e di monoterapia con PI/r (darunavir/r o lopinavir/r), di una proporzione pari al 15% dei pazienti prevalenti in prima e seconda linea trattati con PI e con viremia soppressa (260 soggetti rispettivamente verso dual e 260 verso monoterapia).

In tale scenario l'incremento annuo stimato dei costi per farmaci ARV si riduce al 3.8% nel 2013 e al 3.7% nel 2014, con un risparmio nel biennio di circa 4,4 milioni di €.

Infine è stato valutato l'impatto dell'introduzione di farmaci generici rispetto allo scenario combinato simulando:

- uno sconto dal 30% al 50% rispetto al branded il cui prezzo è ipotizzato rimanere invariato (AIFA ha ipotizzato sconti del 55 e 57% rispettivamente per LAMIVUDINA/ZIDOVUDINA e NEVIRAPINA nel calcolo del Budget spesa ospedaliera);
- sostituzione di una proporzione dal 30% al 50% dei farmaci interessati dall'introduzione di generici, con lo spaccettamento delle co-formulazioni. Una ulteriore ipotesi prevede una sostituzione al 30% dei farmaci co-formulati e al 90% di quelli non co-formulati.

Con l'introduzione dei farmaci generici si avrebbe una ulteriore riduzione dei costi del biennio 2013-14 fra 3.5 e 8.6 milioni di €. I risparmi conseguibili dipendono ovviamente dal momento in corso d'anno in cui saranno disponibili i farmaci generici.

Tabella 5 – Impatto sui costi per farmaci ARV di interventi sulle strategie di trattamento dei pazienti HIV+

	Costo totale per farmaci ARV (migl. €)			
	2012	2013	2014	Totale 2013-14
Scenario Base	89.354	90.994	95.623	186.617
Var %		5.5	5.1	
Proporzione pazienti naive con cART basata su NNRTI				
60%		90.916	95.405	186.321
Delta rispetto Scenario Inerziale		-78	-217	-296
70%		90.860	95.251	186.111
Delta rispetto Scenario Inerziale		-134	-372	-506
Proporzione pazienti naive con cART basata su Kivexa				
20%		90.969	95.554	186.523
Delta rispetto Scenario Inerziale		-25	-69	-94
40%		90.934	95.455	186.389

Delta rispetto Scenario Inerziale		-60	-167	-228
Proporzione pazienti in 1^ e 2^ linea spostati da PI a NNRTI				
20%		90.699	95.085	185.784
Delta rispetto Scenario Inerziale		-295	-538	-833
40%		90.404	94.547	184.951
Delta rispetto Scenario Inerziale		-590	-1075	-1666
Proporzione pazienti in 1^ e 2^ linea spostati da PI in triplice a PI in dual therapy				
15%		90.552	94.838	185.389
Delta rispetto Scenario Inerziale		-442	-785	-1227
30%		90.110	94.052	184.162
Delta rispetto Scenario Inerziale		-884	-1571	-2454
Proporzione pazienti in 1^ e 2^ linea spostati da PI in triplice a PI in monoterapia				
15%		90.462	94.677	185.139
Delta rispetto Scenario Inerziale		-532	-946	-1478
30%		89.930	93.731	183.661
Delta rispetto Scenario Inerziale		-1064	-1892	-2955
Scenario combinato*		89.466	92.774	182.239
Var %		3.8	3.7	
Delta rispetto Scenario Inerziale		-1528	-2849	-4377
Impatto introduzione farmaci ARV generici				
Sconto del 30% rispetto a Branded con sostituzione al 30% dei farmaci co-formulati e al 90% di quelli non co-formulati		87.499	89.116	176.615
Delta rispetto Scenario combinato		-1.967	-3.658	-5.625
Sconto del 50% rispetto a Branded con sostituzione al 30% dei farmaci co-formulati e al 90% di quelli non co-formulati		86.550	87.062	173.612
Delta rispetto Scenario combinato		-2.915	-5.712	-8.627
Sconto del 30% rispetto a Branded e 30% di sostituzione comprese coformulazioni		88.286	90.401	178.687
Delta rispetto Scenario combinato		-1.180	-2.373	-3.553
Sconto del 50% rispetto a Branded e 50% di sostituzione comprese coformulazioni		86.793	86.823	173.616
Delta rispetto Scenario combinato		-2.673	-5.951	-8.624

cART=Terapia Antiretrovirale di combinazione, PI= Inibitori delle Proteasi, NNRTI=Inibitori della Trascrittasi Inversa Non Nucleosidici

*Scenario combinato= 60% di pazienti naive con cART basata su NNRTI + 30% di pazienti naive con backbone Kivexa + spostamento del 30% dei pazienti da regimi basati su PI a regimi basati su NNRTI + spostamento del 15% dei pazienti con regimi basati su PI a dual therapy con PI/r+3TC + spostamento del 15% dei pazienti con regimi basati su PI a monoterapia con PI/r.

Strategia di implementazione del PDT

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

Come già definito nel precedente PDT il protocollo sarà affiancato da un sistema di registrazione basato su una scheda elettronica (nel rispetto della privacy e delle indicazioni contenute nel codice di deontologia medica 2008) che sarà parte integrante del processo prescrittivo. In tal modo sarà possibile un sistema di monitoraggio dell'appropriatezza delle prescrizioni e del grado di confidenza con le linee di indirizzo contenute nel presente Protocollo. Il mancato rispetto delle priorità indicate dal protocollo sarà quindi possibile, ma andrà effettuato in rapporto alla presenza di controindicazioni o sulla base di considerazioni sull'efficacia, opportunità e condivisione da parte del paziente delle diverse opzioni terapeutiche, secondo quanto stabilito nella LG Italiane [1]. Tale verifica dell'appropriatezza delle prescrizioni sarà effettuata dal Gruppo di Lavoro su mandato della Regione. Sarà analizzato il flusso dei dati gestito dall'Area Servizio Informativo Sanitario e dall'Area Politica del Farmaco. In base al grado di scostamento dalle raccomandazioni verranno eventualmente programmati interventi più mirati, come sedute di audit clinico e verifiche su campione, al fine di interpretare in modo critico le prescrizioni registrate e operare un miglioramento complessivo della qualità del sistema.

Il gruppo di lavoro avrà anche il compito di verificare il raggiungimento degli obiettivi farmaco-economici descritti nella Tabella 5 (scenario combinato).

Tali iniziative andranno condivise con i responsabili dei Centri Clinici e con la Sezione Regionale della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT Lazio), e saranno parte delle attività della Rete Assistenziale per le Malattie Infettive della Regione Lazio, in accordo al modello organizzativo definito nel Decreto C.A. n. 111 del 31/12/10.

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

La Regione Lazio, anche nell'ambito delle attività della Rete Assistenziale per le Malattie Infettive (Decreto C.A. n. 111 del 31/12/10), definirà, in accordo con il Gruppo di Lavoro le seguenti strategie:

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

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

Bibliografia essenziale

1. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Versione 18 Luglio 2012. Disponibile a: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1793_allegato.pdf.
2. Mandalia S, Mandalia R, Lo G, et al. NPMS-HHC Steering Group. Rising population cost for treating people living with HIV in the UK, 1997-2013. *PLoS One* 2010;5(12):e15677.
3. Beck EJ, Mandalia S, Sangha R, et al. The cost-effectiveness of early access to HIV services and starting cART in the UK 1996-2008. *PLoS One* 2011;6(12):e27830.
4. Sloan CE, Champenois K, Choisy P, et al. Cost-Effectiveness of Preventing AIDS Complications (CEPAC) investigators. Newer drugs and earlier treatment: impact on lifetime cost of care for HIV-infected adults. *AIDS* 2012;26(1):45-56.
5. Rizzardini G, Restelli U, Bonfanti P, et al. The cost of HIV disease in Northern Italy: the payer's perspective. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011 ;57(3):211-217.
6. Beck EJ, Mandalia S, Lo G, et al. Cost-effectiveness of early treatment with first-line NNRTI-based HAART regimens in the UK, 1996-2006. *PLoS One* 2011;6(5):e20200.
7. Blasco AJ, Arribas JR, Boix V, et al.; en representación de GESIDA. [Costs and cost-efficacy analysis of the preferred treatments by GESIDA/National Plan for AIDS for the initial antiretroviral therapy in adult human immunodeficiency virus (HIV) infected patients in 2012]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30(6):283-293.
8. Stoll M, Kollan C, Bergmann F, et al. Calculation of direct antiretroviral treatment costs and potential cost savings by using generics in the German HIV ClinSurv cohort. *PLoS One* 2011;6(9):e23946.
9. Walensky RP, Sax PE, Nakamura YM, et al. Economic savings versus health losses: the cost-effectiveness of generic antiretroviral therapy in the United States. *Ann Intern Med* 2013;158(2):84-92.
10. Llibre JM, Arribas JR, Domingo P, et al. Clinical implications of fixed-dose coformulations of antiretrovirals on the outcome of HIV-1 therapy. *AIDS* 2011;25(14):1683-1690.