



# REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

DECRETO N. 55 DEL 08 GIU. 2016

OGGETTO: Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) nel paziente adulto affetto da infezione HIV/AIDS nella Regione Veneto. Elenco dei Centri Regionali autorizzati alla prescrizione e dispensazione dei farmaci antiretrovirali. Aggiornamenti.

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Si recepisce il documento "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) nel paziente adulto affetto da infezione HIV/AIDS nella Regione Veneto – aggiornamento a febbraio 2016" licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci della Regione del Veneto nella seduta del 24.3.2016. Inoltre, si aggiorna l'elenco dei Centri Regionali autorizzati alla prescrizione e dispensazione dei farmaci antiretrovirali ex decreto n. 148 del 2.12.2013.

IL DIRETTORE GENERALE  
AREA SANITA' E SOCIALE

- VISTA la L.R. 29.06.2012, n. 23 "Norme in materia di programmazione socio sanitaria e approvazione del Piano Socio-sanitario 2012-2016", che prevede l'implementazione di modelli organizzativi atti a garantire la qualità delle cure e della presa in carico del paziente;
- VISTA la DGR 18.6.2013, n. 952 "Nuova disciplina di riordino della rete regionale delle Commissioni Terapeutiche preposte al controllo dell'appropriatezza prescrittiva, al governo della spesa farmaceutica e alla definizione dei Prontuari Terapeutici Aziendali (PTA). Abrogazione DGR n. 1024/1976 e s.m.i." che attribuisce alla Commissione Tecnica Regionale Farmaci (CTRF), tra gli altri, il compito di redigere linee guida farmacologiche e percorsi diagnostico-terapeutici ed esprimere "pareri sui provvedimenti di aggiornamento e revisione dei centri autorizzati alla prescrizione di farmaci con Piano Terapeutico/nota AIFA o di ambito specialistico", stabilendo altresì che le determinazioni della CTRF, valutate l'efficacia e la sostenibilità economica delle stesse, siano recepite con provvedimento del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale;
- VISTO il proprio decreto n. 148 del 2.12.2013 di recepimento del documento "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) nel paziente adulto affetto da infezione HIV/AIDS nella Regione Veneto" e di identificazione dei Centri Regionali autorizzati alla prescrizione e dispensazione dei farmaci antiretrovirali;
- RILEVATA la necessità di aggiornare il suddetto documento, alla luce delle nuove entità terapeutiche disponibili, delle evidenze emerse successivamente alla stesura del precedente documento, del recente aggiornamento delle "Linee guida italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1" prodotte dalla Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali in collaborazione con il Ministero della Salute e della variazione dei prezzi di alcuni farmaci antiretrovirali;

- ESAMINATO quindi il documento “Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) nel paziente adulto affetto da infezione HIV/AIDS nella Regione Veneto - aggiornamento a febbraio 2016”, licenziato dalla CTRF nella seduta del 24.3.2016;
- ESAMINATE inoltre le successive comunicazioni pervenute dalle Aziende Farmaceutiche relativamente all’aggiornamento dei prezzi di alcuni farmaci antiretrovirali;
- VISTE la DGR 19.11.2013, n. 2122 “Adeguamento delle schede di dotazione ospedaliera delle strutture pubbliche e private accreditate, di cui alla l.r. 39/1993, e definizione delle schede di dotazione territoriale delle unità organizzative dei servizi e delle strutture di ricovero intermedie. PSSR 2012-2016. Deliberazione n. 68/CR del 18 giugno 2013” che definisce le schede di dotazione ospedaliera sia delle strutture pubbliche sia degli erogatori privati-accreditati; la DGR 24.2.2015, n. 205 “Modifica delle schede di dotazione ospedaliera dell’Azienda Ospedaliera di Padova e dell’Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona. DGR n. 2122 del 19 novembre 2013. Deliberazione n. 51/CR del 27 maggio 2014”; e la DGR 23.12.2015, n. 1916 “Modifica delle schede di dotazione ospedaliera dell’Istituto Oncologico Veneto, IRCCS. DGR n. 2122 del 19 novembre 2013. Deliberazione n. 51/CR del 27 maggio 2014”;
- RILEVATA la necessità - segnalata dalla CTRF nella seduta del 30.7.2015 - di aggiornare i Centri Regionali autorizzati alla prescrizione e dispensazione dei farmaci antiretrovirali alla luce della citata DGR n. 2122/2013 e ss.mm.ii. e dei conseguenti atti aziendali;

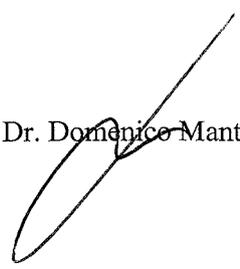
#### DECRETA

- di recepire il documento “Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) nel paziente adulto affetto da infezione HIV/AIDS nella Regione Veneto - aggiornamento a febbraio 2016”, licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci del Veneto nella seduta del 24.3.2016, integrato con successive comunicazioni pervenute dalle Aziende Farmaceutiche relativamente all’aggiornamento dei prezzi di alcuni farmaci antiretrovirali, **Allegato A** al presente provvedimento;
- di aggiornare l’elenco dei Centri autorizzati alla prescrizione e dispensazione dei farmaci antiretrovirali, come di seguito riportato:

<b>Azienda ULSS/Ospedaliera/IRCCS</b>	<b>UO autorizzata (sede)</b>
ULSS 1	UOC Malattie Infettive (Belluno)
ULSS 4	UOSD Malattie Infettive (Santorso)
ULSS 6	UOC Malattie Infettive (Vicenza)
ULSS 9	UOC Malattie Infettive (Treviso)
ULSS 12	UOC Malattie Infettive (Mestre e Venezia)
ULSS 18	UOC Malattie Infettive (Rovigo)
ULSS 20	UOSD Malattie Infettive
ULSS 21	UOSD Malattie Infettive (Legnago)
Ospedale Classificato “Sacro Cuore Don Calabria” di Negrar	UOC Malattie Infettive
Azienda Ospedaliera di Padova	UOC Malattie Infettive UOC Clinica Pediatrica
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona	UOC Malattie Infettive

3. di confermare l'incarico ai Centri, di cui al punto 2, di mettere in atto controlli sulla distribuzione dei farmaci antiretrovirali, affinché vengano erogati farmaci sufficienti a soddisfare un fabbisogno massimo di 60 giorni di terapia;
4. di dare atto che il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale;
5. di comunicare il presente provvedimento alle Aziende ULSS, Aziende Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate regionali;
6. di pubblicare il presente provvedimento in forma integrale nel Bollettino Ufficiale della Regione.

Dr. Domenico Mantoan





REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

55

Allegato A al Decreto n. del 08 GIU. 2016



pag. 1/24

Regione del Veneto  
Area Sanità e Sociale

# **Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del paziente adulto affetto da infezione da HIV/AIDS nella Regione Veneto – aggiornamento a febbraio 2016**

**A cura del Gruppo di Lavoro multidisciplinare sull'HIV**

Data di redazione del documento: febbraio 2016

**Gruppo di Lavoro multidisciplinare sull'HIV**

ANDRETTA Margherita Azienda ULSS 20 Verona  
BERTI Giovanni Azienda ULSS 9 Treviso  
CATTELAN Anna Maria Azienda Ospedaliera Padova  
CONCIA Ercole Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona  
COSTA Enrico Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona  
FERRARESE Annalisa Azienda ULSS 18 Rovigo  
GRION Anna Maria Azienda ULSS 16 Padova  
LANZAFAME Massimiliano Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona  
MALENA Marina Azienda ULSS 20 Verona  
MANFRIN Vinicio Azienda ULSS 6 Vicenza  
PARISI Saverio Azienda Ospedaliera Padova  
PANESE Sandro Azienda ULSS 12 Veneziana  
PELLIZZER Giampietro Azienda ULSS 6 Vicenza  
RUSSO Francesca Dirigente Servizio Sanità Pubblica e Screening Regione Veneto  
SAIA Mario Responsabile Settore Ambulatoriale Regione Veneto  
SAUGO Mario Responsabile del coordinamento del sistema epidemiologico Regione Veneto  
SCOTTON Pier Giorgio Azienda ULSS 9 Treviso  
SCROCCARO Giovanna Dirigente Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici - Regione Veneto

**Metodologia e coordinamento**

ADAMI Silvia Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici - Regione Veneto  
ANDRETTA Margherita Azienda ULSS 20 Verona  
CATTELAN Anna Maria Azienda Ospedaliera Padova  
SCROCCARO Giovanna Dirigente Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici - Regione Veneto

Il presente documento è stato redatto dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, avvalendosi della collaborazione del Gruppo di Lavoro multidisciplinare sull'HIV con il supporto metodologico del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco. Il presente documento è stato condiviso con il Dr. Simone Marcotullio Nadir Onlus Roma.

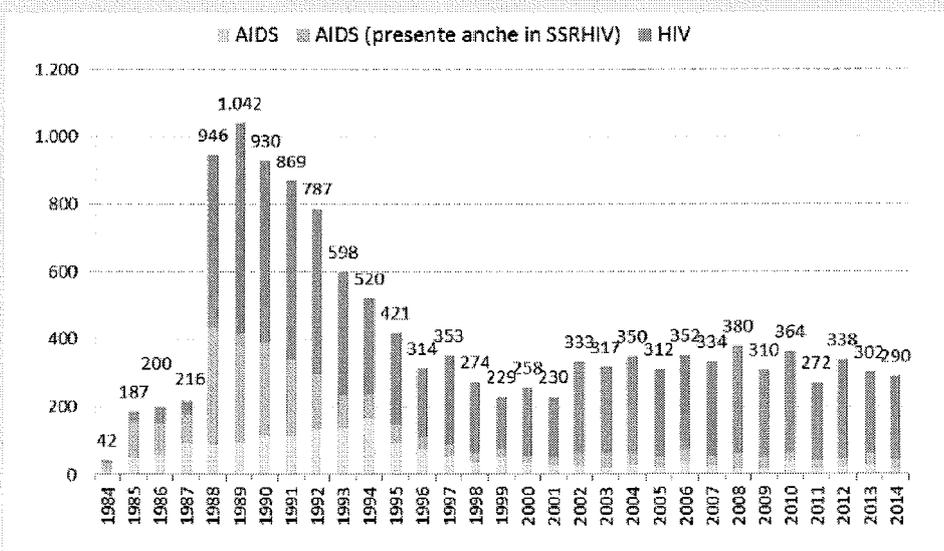


## Premessa

Con l'introduzione nella pratica clinica della terapia antiretrovirale a elevata efficacia (cART) la storia naturale dell'infezione da HIV si è modificata mostrando sia una significativa riduzione della mortalità/morbilità HIV-correlata che un aumento della sopravvivenza, tanto che oggi si parla di infezione cronica da HIV e di terapie a lungo termine. Ne consegue che oggi l'approccio al paziente HIV positivo richiede una serie di passaggi obbligati: la selezione di una terapia antiretrovirale massimamente efficace, la gestione della terapia nel tempo con un'attenzione alle complicanze morfologiche, metaboliche, cardiovascolari nonché all'aderenza e alla presenza di comorbidità (es. coinfezioni) e al cosiddetto "aging" indotto da HIV stesso. Dal 1982, anno della prima diagnosi di AIDS in Italia, al 31 dicembre 2014, sono stati notificati al Centro Operativo AIDS (COA) 67.248 casi cumulativi di AIDS<sup>1</sup>. Di questi, 51.847 (77.1%) sono di sesso maschile, 804 (1.2%) in età pediatrica (<13 anni) o con infezione trasmessa da madre a figlio e 6.372 (9.5%) stranieri. L'età mediana alla diagnosi di AIDS, calcolata solo tra gli adulti, è di 35 anni (range: 13-88 anni) per i maschi e di 33 anni (range: 13-84 anni) per le femmine.

Incrociando i dati del Sistema di Sorveglianza regionale delle infezioni da HIV<sup>2</sup> con quelli del Registro Nazionale AIDS (REAIDS) è possibile calcolare una stima della prevalenza dei pazienti con infezione da HIV in Regione Veneto. Considerando entrambi gli archivi (**Figura 1**) nel corso del 2014 si osservano 12.685 casi cumulativi di HIV, di cui 1.777 presenti solo nel Registro AIDS, 8.464 presenti solo nel Sistema di Sorveglianza dell'HIV e 2.444 presenti in entrambi gli archivi. Di questi, il 10% (1.300 soggetti) riguarda persone non residenti in Veneto, ma che comunque risultano a carico del Sistema Sanitario Regionale poiché accedono ai Servizi loro dedicati. Sottraendo al numero complessivo di casi segnalati di HIV/AIDS tramite i due Sistemi di Sorveglianza, il numero di deceduti (pari a 2.625 soggetti) si stima che per il 2014 siano 10.060 le persone affette da virus dell'immunodeficienza umana nella nostra Regione (sia residenti che non). Nel 2014 si sono verificati 290 casi di infezione da HIV (verosimile sottostima per ritardo di notifica) mentre nel 2013 ne erano stati notificati 302 (**Figura 1**). Per quanto concerne i nuovi casi di infezione da HIV relativi all'anno 2014 ed apparentemente in calo rispetto agli anni precedenti, è necessario tenere conto del ritardo di notifica, cioè del tempo che intercorre tra la diagnosi e l'arrivo delle schede alla Regione. Ciò determina una sottostima nel numero di nuovi casi, sottolineando come ancora oggi l'epidemia dell'infezione da HIV non sia stata debellata e come diventi ancora più urgente il formarsi di una cultura della prevenzione più cosciente e diffusa. E' pertanto auspicabile che una campagna informativa dettagliata ed approfondita, capace di raggiungere anche le classi di età più giovani, venga promossa per mezzo della televisione, degli opuscoli, dei giornali, dei social network e soprattutto nelle scuole e nei luoghi di ritrovo come ad esempio discoteche e pubs.

**Figura 1: Casi di infezioni da HIV per anno di prima positività. Integrazione dati SSRHIV e REGAIDS. Regione Veneto, anni 1984-2014.**





Nell'ultimo anno si è pertanto avuto un tasso di incidenza di 5.0 casi ogni 100.000 abitanti (**Tabella 1**). La diffusione del virus è più rilevante nei maschi: la proporzione di femmine infettate sul totale dei casi è del 28% e oscilla tra il 18% del 2014 e il 40% del 2001. Il rapporto maschi/femmine assume quindi valori compresi tra 1.5 e i 4.5 maschi infettati per ogni femmina con diagnosi di infezione da HIV. I tassi specifici per sesso mostrano nel 2014 un'incidenza per gli uomini pari a 9.3/100.000 residenti mentre per le donne è di circa 2.0/100.000.

Nel quinquennio 2010-2014 la maggior parte dei nuovi casi HIV si concentra nelle classi di età 35-44 anni (34%) e 25-34 anni (29%). Nel corso degli anni è notevolmente diminuita la quota di nuove infezioni nelle classi di età più giovani (15-34 anni) mentre è aumentata nelle classi centrali (35-64 anni). Inoltre dal 1988 al 2013, l'età media della diagnosi è progressivamente aumentata passando dai 27 anni ai 40 attuali.

Nei primi anni di sorveglianza l'epidemia risultava essere esclusivamente a carico delle persone che facevano uso iniettivo di droghe (80% dei casi). Nel quinquennio 2010-2014 il fattore di rischio predominante è rappresentato dai rapporti sessuali (sia di tipo eterosessuale 37%, sia omosessuale 32%) a fronte del 4% per uso di droghe. I dati presentati assumono valore indicativo alla luce dell'elevata quota di soggetti (quasi un terzo del totale dei casi segnalati) per i quali il comportamento a rischio non è noto.

La probabilità di sopravvivenza a dieci anni dalla diagnosi di HIV è passata dal 62% per soggetti che hanno contratto l'infezione nel quinquennio 1991-1995, al 74% per coloro che si sono infettati nel periodo 1996-2000, raggiungendo l'81% per le diagnosi negli anni 2001-2005.

**Tabella 1: Numero di nuove infezioni da HIV e tassi di incidenza (per 100.000 abitanti) per anno di diagnosi e provincia di residenza. Regione Veneto, anni 1999-2014.**

Residenza	Belluno		Padova		Rovigo		Treviso		Venezia		Verona		Vicenza		Veneto	
	n	inc.	n	inc.	n	inc.	n	inc.	n	inc.	n	inc.	n	inc.	n	inc.
1999	6	2,8	10	1,2	6	2,5	40	5,1	30	3,7	37	4,5	28	3,6	178	3,5
2000	4	1,9	23	2,7	9	3,7	28	3,5	18	2,2	53	6,4	45	5,7	224	4,0
2001	3	1,4	26	3,1	15	6,2	29	3,6	16	2,0	41	5,0	45	5,7	201	3,9
2002	9	4,3	25	2,9	14	5,8	63	7,8	32	3,9	36	4,3	34	4,2	303	4,7
2003	7	3,3	33	3,8	10	4,1	56	6,8	21	2,6	32	3,8	30	3,7	296	4,1
2004	5	2,4	27	3,1	8	3,3	51	6,1	16	1,9	104	12,1	46	5,5	320	5,5
2005	12	5,7	20	2,2	15	6,1	49	5,8	18	2,2	100	11,5	22	2,6	287	5,0
2006	3	1,4	21	2,3	11	4,5	69	8,0	34	4,1	87	9,9	18	2,1	317	5,1
2007	8	3,7	61	6,7	6	2,4	45	5,2	38	4,5	83	9,3	23	2,7	308	5,5
2008	5	2,3	57	6,2	23	9,3	53	6,0	50	5,9	87	9,6	39	4,5	361	6,4
2009	6	2,8	51	5,5	9	3,6	45	5,1	45	5,2	65	7,1	35	4,0	291	5,2
2010	7	3,3	62	6,6	10	4,0	52	5,9	45	5,2	68	7,4	45	5,2	324	5,9
2011	4	1,9	60	6,5	8	3,3	29	3,3	50	5,9	49	5,4	20	2,3	253	4,5
2012	9	4,3	66	7,1	9	3,7	50	5,7	50	5,9	71	7,8	32	3,7	314	5,9
2013	2	1,0	37	4,0	14	5,8	61	6,9	42	5,0	66	7,3	33	3,8	273	5,2
2014	10	4,8	49	5,2	15	6,1	41	4,6	43	5,0	63	6,8	26	3,0	274	5,0
Totale	100	-	628	-	182	-	761	-	548	-	1042	-	521	-	4524	-

Nel periodo gennaio-settembre 2015 la spesa totale per farmaci antiretrovirali nella Regione Veneto è stata di 30.634.552 € con un costo per assistito di 4.780 €. Dei 6.409 pazienti, circa l'11% assumeva farmaci ad alto costo, con una spesa pari a 2.628.307€.



**Obiettivo**

Il presente documento costituisce un aggiornamento del "Percorso Diagnostico Terapeutico del paziente affetto da HIV positivo", pubblicato con Decreto n. 148 del 2 dicembre 2013, in considerazione delle nuove evidenze cliniche e delle nuove entità terapeutiche che si sono rese disponibili successivamente.

Il documento "Percorso Diagnostico Terapeutico del paziente affetto da HIV positivo" nasce dalla collaborazione di un "Gruppo di lavoro" costituito da infettivologi, farmacisti, epidemiologi della Regione Veneto, al fine di perseguire i seguenti obiettivi strategici:

- mantenimento e miglioramento della salute dei pazienti;
- miglioramento continuo della qualità dell'assistenza;
- miglioramento dell'accessibilità dei pazienti ai servizi sanitari;
- razionalizzazione dell'utilizzo delle risorse impiegate.

In questo contesto, caratterizzato da dati epidemiologici che indicano una costante crescita della infezione da HIV/AIDS, il documento si configura come strumento di governo dei processi assistenziali in carico ai Centri di Malattie infettive della Regione Veneto al fine di fornire un omogeneo iter di cura e rendere ottimale il rapporto tra costi dei servizi e ritorno in termini di salute, nel rispetto della centralità del paziente e della sua patologia.

I singoli paragrafi del documento si articolano in due parti: la prima di recepimento delle linee guida esistenti, la seconda relativa alle decisioni operative, considerazioni economiche e organizzative maturate dal gruppo di lavoro.

La prima parte deriva principalmente dalle "Linee guida italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1"<sup>3</sup>. Le informazioni non reperite nelle Linee guida italiane sono state ricavate dalle Linee guida prodotte dal DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents - A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council<sup>4</sup> (che utilizza la medesima modalità di classificazione del livello di forza della raccomandazione e di qualità delle evidenze delle linee guida italiane) e dalle linee guida europee prodotte dalla European AIDS Clinical Society (EACS)<sup>5</sup>.

In entrambe le sezioni, le raccomandazioni sono state poste sotto forma di quesiti in maniera tale da consentire una consultazione più semplice e, ove applicabile, sono accompagnate nel testo dalla specifica del livello di forza della raccomandazione e del livello di qualità dell'evidenza a supporto delle stesse. A questo proposito, il Gruppo di lavoro ha deciso di adottare il medesimo grading utilizzato dalle linee guida italiane ed espresso dalle lettere A, B, e C (forza della raccomandazione) e dai numeri I, II, e III (livello delle evidenze) (Tabella 2).

**Tabella 2 : Livello di evidenza e forza delle raccomandazioni**

Forza della raccomandazione		
A (fortemente raccomandato)	B (moderatamente raccomandato)	C (opzionale)
Livello di evidenza		
<b>LIVELLO I:</b> I dati sono ricavati da almeno uno studio controllato e randomizzato con potenza sufficiente o da meta-analisi di studi controllati.	<b>LIVELLO II:</b> I dati sono ricavati da ricerche non randomizzate o da studi osservazionali di coorte.	<b>LIVELLO III:</b> Raccomandazione basata su rassegne casistiche o sul consenso di esperti.

Il documento è da intendersi come strumento suscettibile di revisioni periodiche, alla luce di evidenze cliniche e della disponibilità di nuovi farmaci che apportino novità significative alle linee di indirizzo qui espresse.



### Quesito 1: Qual è il percorso clinico per il paziente affetto da HIV/AIDS?

#### Raccomandazioni

L'iter di cura del paziente comprende la visita iniziale e la valutazione clinica alla diagnosi (**Box 1**), le visite successive, gli esami ematochimici e immunovirologici, l'inizio del trattamento e il suo monitoraggio, la gestione delle comorbidità.

#### Commenti

La Legge 135/90<sup>6</sup> ha sancito il ruolo centrale e pressoché univoco dei Centri di Malattie Infettive nella diagnosi e cura dei pazienti con infezione da HIV.

Il continuo ingresso di nuovi casi e la disponibilità di sempre più efficaci terapie farmacologiche hanno aumentato il carico di lavoro e i costi dell'assistenza sanitaria in carico ai Centri di Malattie Infettive tanto da rendere strategico per la Regione Veneto standardizzare e ottimizzare la gestione del paziente affetto da HIV/AIDS e valutare il grado di appropriatezza delle prestazioni e delle attività assistenziali che costituiscono l'iter di cura di questi pazienti.

Il percorso assistenziale è rappresentato dall'attività di diagnosi (offerta del test HIV) e dall'offerta di terapie antiretrovirali. L'espansione e il miglioramento dell'offerta per l'esecuzione del test HIV diventano prioritari nell'ottica di intercettare precocemente gli individui infetti al fine di limitare il numero di nuove infezioni, visto il ruolo protettivo della terapia antiretrovirale efficace nel diminuire drasticamente la trasmissibilità dell'infezione, e diminuire il numero dei "late presenters". L'abbassamento dell'età del debutto sessuale rende necessaria l'individuazione di strategie volte a favorire l'intercettazione delle nuove infezioni anche nei giovanissimi.

Le Unità Operative di Malattie Infettive fungono da Centri per la diagnosi di infezione da HIV nei soggetti a rischio di contrarre l'infezione. Le procedure per l'esecuzione del test HIV sono normate dal Documento della Conferenza Stato-Regioni<sup>7</sup> e comprendono: un counselling adeguato, somministrato da personale formato allo scopo; procedure stringenti per assicurare la privacy; ottenimento del consenso informato e procedure di registrazione e conservazione dei dati raccolti. Da molti anni, inoltre, i Centri di Malattie Infettive del Veneto partecipano al Servizio Regionale di Sorveglianza dell'Infezione da HIV, segnalando e registrando nel database Regionale i nuovi casi di infezione diagnosticati. Si ribadisce quindi la necessità che i centri di Malattie Infettive continuino a partecipare alle attività di Test Volontario e di Counselling (VCT) promuovendo l'informazione per l'esecuzione del test e favorendone l'esecuzione.

Il paziente con infezione da HIV deve essere preso in carico dai Centri di Malattie Infettive dove è disponibile personale sanitario competente nella gestione di tutte le problematiche legate alla storia dell'infezione da HIV/AIDS. Pertanto, l'iter include: la visita iniziale e la valutazione clinica alla diagnosi (**Box n.1**); le visite successive; gli esami ematochimici e immunovirologici; l'inizio del trattamento e il suo monitoraggio, la gestione delle comorbidità.

#### Box n.1: Valutazione clinica alla diagnosi

- Anamnesi ed Esame fisico (Peso Altezza, BMI, Circonferenza addominale, PAO)
- Valutazione psico-sociale
- Esame neuropsicologico
- Framingham score
- FRAX-score

In quest'ampio sistema organizzativo, la specifica preparazione del paziente all'inizio della terapia antiretrovirale è un momento particolarmente cruciale in cui devono essere garantiti al paziente:

- un colloquio da effettuarsi all'insegna della privacy con il tempo necessario alla comprensione, all'ascolto e alla risposta alle domande del paziente;
- la spiegazione dettagliata del razionale della terapie di combinazione e dei motivi per i quali è opportuno e/o necessario iniziare la cART;
- la discussione sulla tipologia della cART scelta, le motivazioni che hanno portato a tale scelta, i suoi benefici nonché i limiti, con particolare attenzione ai possibili effetti collaterali dei singoli farmaci e delle varie combinazioni;
- un'analisi sul significato e l'importanza dell'aderenza alla terapia in tutti i suoi aspetti e le conseguenze di una mancata aderenza;
- la possibilità, visto il percorso terapeutico di lungo termine, di cambiare la terapia prescritta, al fine di rispondere alle nuove esigenze cliniche (es: gestione delle comorbidità) che, negli anni, con alta probabilità si manifesteranno.

**Quesito 2: Qual è la diagnostica viro-immunologica del paziente affetto da HIV/AIDS?**

Le linee guida italiane<sup>3</sup> raccomandano quanto segue.

**Raccomandazioni**

- La viremia è l'indicatore più importante di efficacia terapeutica; pertanto, essa va misurata a intervalli regolari, soprattutto nei pazienti che iniziano una cART [AI].
- Nei pazienti naive alla cART la viremia va determinata con regolarità ogni 3/4 mesi fino al momento dell'eventuale inizio della terapia [AII]. A seguire, nei pazienti in regime terapeutico con soppressione virologica stabile (da almeno 6/12 mesi) la viremia va determinata ogni 4/6 mesi.
- La quantificazione della conta linfocitaria T CD4+ (immunofenotipo T CD4+) è a oggi il marcatore immunologico prognostico più importante. Essa consente di determinare l'indicazione alla terapia antiretrovirale e all'inizio o alla sospensione delle profilassi delle infezioni opportunistiche [AI].
- Il rapporto CD4/CD8 deve essere valutato congiuntamente alla conta assoluta dei CD4+ [AII].
- L'impiego dei test di resistenza è attualmente raccomandato sia in tutti i pazienti naive per la scelta della terapia di prima linea che per la scelta della terapia alternativa in caso di fallimento virologico [AI].

**Commenti****Diagnostica virologica**

L'obiettivo principale della terapia antiretrovirale di combinazione, in tutte le classi di pazienti, consiste nel ridurre la viremia HIV stabilmente a valori non misurabili (convenzionalmente <50 copie/ml, o altro valore in base al test di laboratorio utilizzato)<sup>3</sup>.

Nei pazienti naive in follow-up e nei pazienti sottoposti a un regime terapeutico stabilizzato e di successo, la carica virale dovrebbe essere determinata ogni 3/4 mesi [AII]. Se il paziente è in soppressione virologica stabile da almeno 2-3 anni, è sicuramente aderente ed è in buono stato clinico e immunologico, è possibile, in casi particolari e a giudizio del medico curante, estendere l'intervallo fra le determinazioni della viremia fino a 6 mesi [BII].

All'inizio del percorso terapeutico la viremia dovrà essere misurata alla quarta settimana dall'inizio della terapia per verificare l'efficacia iniziale del trattamento [AII]. Il test deve poi essere ripetuto ogni 4-8 settimane, fino al raggiungimento del valore di non determinabilità [BII].

Il mancato raggiungimento di valori non rilevabili a 6 mesi dall'inizio della cART oppure un incremento della viremia dopo iniziale soppressione suggeriscono la necessità di effettuare un attento monitoraggio della viremia [BII] e l'opportunità di attuare interventi volti a incrementare l'aderenza del paziente al trattamento, valutare le concentrazioni plasmatiche dei farmaci (biodisponibilità) e le eventuali interazioni farmacologiche. Deve, infine, essere considerata l'esecuzione di test di resistenza ai farmaci antivirali.

**Determinazione delle sottopopolazioni linfocitarie**

La quantificazione della conta linfocitaria CD4+ è un marcatore prognostico essenziale<sup>3</sup>[AI] e consente di determinare l'indicazione all'inizio o alla sospensione delle profilassi delle infezioni opportunistiche. Si ritiene, inoltre, che il valore percentuale dei T CD4+ debba essere valutato congiuntamente alla conta assoluta dei T CD4+ come marcatore di funzione del sistema immunitario [AII].

Un numero crescente di dati della letteratura ha mostrato una forte associazione tra rapporto CD4/CD8, attivazione del sistema immunitario e mortalità/morbilità in corso di terapia antiretrovirale con viremia soppressa, conferendo a questo marcatore un importante significato clinico. Si ritiene, pertanto, che il rapporto CD4/CD8 debba essere valutato congiuntamente alla conta assoluta dei CD4+ [AII].

**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'impiego dei test di resistenza è attualmente raccomandato sia in tutti i pazienti naive per la scelta della terapia di prima linea [AI] che per la scelta della terapia alternativa in caso di fallimento virologico. In particolare, i pazienti pretrattati in fallimento virologico andrebbero sottoposti a test di resistenza in presenza di livelli viremici >200 copie/ml e mentre la terapia è in corso [AI]. Anche in pazienti in fallimento con viremia tra 50-200 copie/ml il test è ugualmente consigliato per una corretta impostazione della terapia successiva [AII]. In caso di sospensione il test di resistenza va eseguito non oltre le 4 settimane dalla interruzione [BIII]. Nella donna in gravidanza con livelli di viremia >50 copie/ml in terapia e sotto trattamento il test di resistenza va eseguito [AI].



**Quesito 3: Quali sono i criteri di inizio della terapia antiretrovirale?**

Le linee guida italiane<sup>3</sup> raccomandano quanto segue.

**Raccomandazioni**

L'inizio della terapia cART è fortemente raccomandato:

- in tutti i pazienti con infezione da HIV indipendentemente dal loro quadro immuno-virologico [AI se infezione cronica, AII se infezione acuta];
- in presenza di specifiche infezioni opportunistiche [AI], con timing diverso d'inizio della terapia a seconda della tipologia di infezione per il rischio elevato dello sviluppo di una sindrome da immunoricostruzione: polmonite da P. jiroveci [AI]; tubercolosi attiva [AI]; meningite tubercolare e criptococcica [AI]; leucoencefalopatia multifocale progressiva, encefalopatia da HIV, wasting sindrome, enteriti da Cryptosporidium o Microsporidia [AII]; malattia da CMV [AIII], malattia da micobatteri atipici [CIII].
- in pazienti affetti da neoplasie, con inizio immediato in concomitanza alla chemioterapia [AII].

L'inizio della terapia cART è moderatamente raccomandato nei pazienti elite HIV controllers, al fine di ridurre le conseguenze a lungo termine della replicazione virale e dello stato infiammatorio cronico [BII].

**Commenti**

Due recenti studi randomizzati (START e TEMPRANO) hanno dimostrato in modo significativo come la cART iniziata con conta di linfociti T CD4+>500 sia associata a una riduzione della mortalità e della progressione verso l'AIDS, sottolineando l'importanza di proporre la terapia a tutti i soggetti HIV positivi, indipendentemente dal numero dei T CD4+.

**Quesito 4: Quali regimi terapeutici sono raccomandati per il trattamento dei pazienti naive?**

Le linee guida italiane<sup>3</sup> raccomandano quanto segue.

**Tabella 3: Regimi farmacologici per pazienti naive**

**REGIMI RACCOMANDATI**

Sono regimi che soddisfano i seguenti criteri:

- prove convincenti di efficacia attraverso studi clinici randomizzati controllati, adeguati per qualità, numerosità, caratteristiche del gruppo di controllo. non hanno dimostrato inferiorità nei confronti di un regime raccomandato e rispettano almeno una delle seguenti condizioni: 1a) almeno una dimostrazione di superiorità rispetto a un regime alternativo; 1b) dimostrati vantaggi in termini di tollerabilità in associazione a non inferiorità nei confronti di un regime raccomandati.
- profilo di accettabilità, tollerabilità, sicurezza favorevole;
- impiego clinico considerato 'sufficientemente consolidato' in base al numero e alla durata degli studi clinici, o ai dati da studi osservazionali, o alla pratica clinica successiva all'immissione in commercio.

Regime terapeutico	Raccomandazione (forza/evidenza)	Note
Tenofovir/Emtricitabina +Raltegravir	AI	
Tenofovir/Emtricitabina/Cobicistat/Elvitegravir	AI	Utilizzabile con e-GFR ≥ 70 ml/min. Non utilizzare nella donna in gravidanza.
Tenofovir alafenamide/Emtricitabina/Elvitegravir/ Cobicistat	AI	Utilizzabile con e-GFR ≥ 70 ml/min. Non utilizzare nella donna in gravidanza.
Tenofovir/Emtricitabina + Dolutegravir	AI	
Abacavir/Lamivudina + Dolutegravir	AI	Utilizzabile solo nei soggetti con negatività all'allele HLA-B*5701.
Abacavir/Lamivudina/Dolutegravir	AI	Utilizzabile solo nei soggetti con negatività all'allele HLA-B*5701.
Tenofovir/Emtricitabina/Rilpivirina	AI	Utilizzabile se HIV-RNA <100.000 c/ml e T CD4+ > 200 cellule/ μL.



**REGIMI RACCOMANDATI IN PARTICOLARI CONDIZIONI**

Sono regimi che, anche se non soddisfano tutti i criteri stabiliti nei punti precedenti, in presenza di specifiche condizioni sono da considerare raccomandati, in rapporto a dimostrati vantaggi in termini di efficacia, barriera genetica, tollerabilità e sicurezza.

Tenofovir/Emtricitabina + Atazanavir (300 mg) + Ritonavir (100 mg)	AII	Regimi raccomandati in caso di scarsa aderenza, necessità di iniziare il trattamento prima della disponibilità del risultato del test di resistenza, gravidanza. Nelle rimanenti condizioni sono da ritenersi regimi alternativi. Nell'utilizzo di Atazanavir/ritonavir va tenuto conto del rischio di iperbilirubinemia.
Tenofovir/Emtricitabina + Darunavir (800 mg) + Ritonavir (100 mg)	AII	
Tenofovir/Emtricitabina + Atazanavir/Cobicistat	AII	Regimi raccomandati in caso di scarsa aderenza e/o necessità di iniziare il trattamento prima della disponibilità del risultato del test di resistenza. Nelle rimanenti condizioni sono da ritenersi regimi alternativi. Utilizzabile con e-GFR ≥ 70 ml/min. Non utilizzare nella donna in gravidanza. Nell'utilizzo di Atazanavir/cobicistat va tenuto conto del rischio di iperbilirubinemia.
Tenofovir/Emtricitabina + Darunavir/Cobicistat	AII	

**REGIMI ALTERNATIVI (da considerarsi nel caso in cui i regimi raccomandati non siano utilizzabili per qualunque causa tra cui resistenza trasmessa, presenza di tossicità, intolleranza)**

Soddisfano i criteri dei raccomandati solo parzialmente: perché difettano nella qualità e quantità dell'evidenza di efficacia; perché difettano nelle caratteristiche di accettabilità, tollerabilità, sicurezza; perché hanno dimostrato una inferiorità ad uno dei regimi raccomandati.

Abacavir/Lamivudina + Efavirenz	BI	Utilizzabile solo nei soggetti con negatività all'allele HLA-B*5701 e se HIV-RNA <100.000 c/ml.
Tenofovir/Emtricitabina + Efavirenz	BI	
Abacavir/Lamivudina+Atazanavir (300 mg) + Ritonavir (100 mg)	BI	Utilizzabile solo nei soggetti con negatività all'allele HLA-B*5701 e se HIV-RNA <100.000 c/ml.
Darunavir + Ritonavir +Raltegravir	BI	Utilizzabile solo se T CD4+> 200 cellule/μL; da utilizzare con cautela se HIV-RNA >100.000 c/mL
Abacavir/Lamivudina +Darunavir (800 mg) + Ritonavir (100 mg)	BII	Utilizzabile solo nei soggetti con negatività all'allele HLA-B*5701.
Abacavir/Lamivudina +Raltegravir	BII	Utilizzabile solo nei soggetti con negatività all'allele HLA-B*5701.
Abacavir/Lamivudina + Darunavir/Cobicistat	BIII	Utilizzabile con e-GFR ≥ 70 ml/min e solo nei soggetti con negatività all'allele HLA-B*5701. Non utilizzare nella donna in gravidanza.
Abacavir/Lamivudina + Atazanavir/Cobicistat	BIII	Utilizzabile se HIV-RNA<100.000 c/ml, se e-GFR ≥ 70 ml/min, e solo nei soggetti con negatività all'allele HLA-B*5701. Non utilizzare nella donna in gravidanza.



**REGIMI OPZIONALI**

Le evidenze di efficacia non sono totalmente convincenti o sono ancora insufficienti oppure presentano caratteristiche non sufficientemente favorevoli nel profilo di accettabilità, tollerabilità, sicurezza. I regimi opzionali sono da considerarsi solo nel caso in cui sia i regimi raccomandati che quelli alternativi non siano utilizzabili per qualunque causa (in particolare resistenza trasmessa, presenza di tossicità, intolleranza). I dati di letteratura riportano quasi esclusivamente i risultati ottenuti con un'associazione di farmaci composta da un backbone di due nucleos(t)idici (NRTI) e da un terzo farmaco, differenziando la scelta nella maggior parte dei casi in base alla carica virale plasmatica al basale (HIV-RNA).

Tenofovir + Lamivudina + Efavirenz	CI	
Tenofovir/Emtricitabina + Nevirapina	CI	Non utilizzabile nelle donne con T CD4+> 250 cellule/μl e negli uomini con T CD4+ > 400 cellule/μl.
Tenofovir/Emtricitabina + Lopinavir/Ritonavir	CI	
Abacavir/Lamivudina + Lopinavir/Ritonavir	CI	Utilizzabile solo nei soggetti con negatività all'allele HLA-B*5701.
Lopinavir/ritonavir + Lamivudina	CI	
Lopinavir/ritonavir + Raltegravir	CI	
Abacavir/Lamivudina + Rilpivirina	CII	Utilizzabile solo nei soggetti con negatività all'allele HLA-B*5701 e se HIV-RNA<100.000 c/ml.

**Quesito 5: Come scegliere il regime farmacologico iniziale?**

**Raccomandazioni**

La scelta del regime iniziale deve necessariamente basarsi sulle condizioni cliniche del paziente, sui dati viro-immunologici e sulle caratteristiche dei farmaci (efficacia, tossicità, tollerabilità e barriera genetica). A parità di condizioni, in assenza di controindicazioni e a parità di livello di evidenza e forza di raccomandazione verrà scelto il regime a costo inferiore.

**Commenti**

La scelta del regime iniziale deve necessariamente basarsi su:

- condizioni cliniche del paziente (comorbidità, assunzione di altri farmaci e quindi possibili interazioni, gravidanza, grado di aderenza);
- dati viro-immunologici (carica virale, test di resistenza, CD4 circolanti);
- caratteristiche dei farmaci (efficacia, tossicità, tollerabilità e barriera genetica);
- costo della terapia.

A parità di condizioni, la scelta del regime terapeutico sarà poi guidata da criteri di costo/efficacia, che tengano conto anche di una strategia terapeutica a lungo termine (**Tabelle n. 4 e 5**).



**Tabella 4: Posologia/die e costo ospedaliero dei singoli principi attivi e delle formulazioni a dose fissa (IVA inclusa)**

Principio attivo-Formulazione	Cp/die	Costo die terapia <sup>^±</sup>	Costo mese di terapia (30 gg) <sup>^±</sup>
Abacavir	2	€7,49	€ 224,58
Abacavir/Lamivudina	1	€ 13,72	€ 398,19
Abacavir/Lamivudina/Dolutegravir	1	€ 22,38	€ 671,33
Abacavir/Lamivudina/Zidovudina	2	€ 16,69	€ 500,66
Atazanavir	1 (300 mg)	€ 11,10	€ 332,97
Atazanavir	2 (200 mg)	€ 16,78	€ 503,32
Atazanavir/Cobicistat	1 (300 mg + 150 mg)	€ 11,92	€ 357,48
Darunavir	1 (800mg)	€ 11,59	€ 347,78
Darunavir/Cobicistat	1 (800 mg + 150 mg)	€ 12,25	€ 367,53
Didanosina	1 (250 mg)	€3,27	€ 97,98
Didanosina	2 (200 mg) o 1 (400 mg)	€ 5,23	€ 156,79
Dolutegravir	1 (in certi casi 2 cpr§)	€ 16,51 (€ 33,02)	€ 495,20 (€ 990,40)
Efavirenz	1 (600 mg)	€ 1,20	€ 35,97
Enfuvirtide	2 fl	€ 43,35	€ 1.360,37
Etravirina	2	€ 13,20	€ 396,00
Fosamprenavir	2	€ 10,54	€ 316,29
Lamivudina	2 (150 mg)	€ 0,46	€ 13,80
Lamivudina	1 (300 mg)	€ 0,40	€ 11,99
Lamivudina / Zidovudina	2	€ 0,59	€ 17,61
Lopinavir / Ritonavir	4 (200 + 50 mg)	€ 11,92	€ 357,62
Maraviroc*	2 (150 o 300 mg)	€ 30,11	€ 903,17
Nevirapina e nev RP	1 (400 mg)	€ 5,96	€ 178,70
Raltegravir	2	€ 14,63	€ 438,90
Rilpivirina	1	€ 7,69	€ 230,76
Rilpivirina/Emtricitabina/Tenofovir Disoproxil	1	€ 19,96	€ 598,79
Ritonavir	Variabile (booster 100 mg)	€ 0,83	€ 24,97
Saquinavir	4 (500 mg)	€ 10,24	€ 307,26
Stavudina	2 (30 mg)	€ 4,36	€ 130,95
Stavudina	2 (40 mg)	€ 4,51	€ 135,31
Tenofovir	1	€ 9,23	€ 276,98
Tenofovir / Emtricitabina	1	€ 14,63	€ 438,86
Tenofovir/Emtricitabina/Efavirenz	1	€ 19,88	€ 596,50
Tenofovir/Emtricitabina/Cobicistat/Elvitegravir	1	€ 26,59	€ 797,60
Tipranavir	4	€ 24,12	€ 723,72
Zidovudina	2 (250 mg)	€ 3,60	€ 108,08

<sup>^</sup> Si sono considerati i prezzi di cessione ospedaliera o se presenti i prezzi di aggiudicazione da gara regionale aggiornamento a maggio 2016\* Il dosaggio di maraviroc viene dimezzato se somministrato in associazione a IP o nei pazienti con Clearance <80ml/min. § nei pazienti resistenti alla classe degli inibitori dell'integrasi; in pazienti senza resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi in caso di co-somministrazione di altri medicinali (es. efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir o rifampicina)



**Tabella 5: Costi ospedalieri, livelli di evidenza e forza della raccomandazione dei regimi farmacologici per pazienti naive (IVA inclusa)**

Regime terapeutico	Somm/die	Cpr/die	Costo/die terapia <sup>^</sup>	Costo/mese terapia (30 gg) <sup>^</sup>
<b>AI*</b>				
Tenofovir/Emtricitabina/Rilpivirina	1	1	€ 19,96	€ 598,79
Tenofovir/Emtricitabina + Rilpivirina	1	2	€ 22,32	€ 669,66
Abacavir/Lamivudina/Dolutegravir	1	1	€ 22,38	€ 671,33
Tenofovir/Emtricitabina/Cobicistat/Elvitegravir	1	1	€ 26,59	€ 797,60
Tenofovir/Emtricitabina + Raltegravir	2	3	€ 29,26	€ 877,80
Abacavir/Lamivudina + Dolutegravir	1	2	€ 29,78	€ 893,40
Tenofovir/Emtricitabina + Dolutegravir	1	2	€ 31,14	€ 934,20
Tenofovir alafenamide/ Emtricitabina/Cobicistat/Elvitegravir	1	1	nd	nd
<b>AII*</b>				
Tenofovir/Emtricitabina + Atazanavir/Cobicistat	1	2	€ 26,55	€ 796,38
Tenofovir/Emtricitabina + Atazanavir (300 mg) + Ritonavir (100 mg)	1	3	€ 26,56	€ 796,80
Tenofovir/Emtricitabina + Darunavir/Cobicistat	1	2	€ 26,88	€ 806,40
Tenofovir/Emtricitabina + Darunavir (800 mg) + Ritonavir (100 mg)	1	3	€ 27,05	€ 811,50
<b>BI*</b>				
Abacavir/Lamivudina + Efavirenz	1	2	€ 14,47	€ 434,10
Tenofovir/Emtricitabina + Efavirenz	1	2	€ 15,83	€ 474,90
Tenofovir/Emtricitabina/Efavirenz	1	1	€ 19,88	€ 596,50
Abacavir/Lamivudina + Atazanavir (300 mg) + Ritonavir (100 mg)	1	3	€ 25,20	€ 756,00
Darunavir + Ritonavir + Raltegravir	2	4	€ 27,05	€ 811,50
<b>BII*</b>				
Abacavir/Lamivudina + Darunavir (800 mg) + Ritonavir (100 mg)	1	3	€ 25,69	€ 770,70
Abacavir/Lamivudina + Raltegravir	2	3	€ 27,90	€ 837,00
<b>BIII*</b>				
Abacavir/Lamivudina + Atazanavir/Cobicistat	1	2	€ 25,19	€ 755,70
Abacavir/Lamivudina + Darunavir/Cobicistat	1	2	€ 25,52	€ 765,60
<b>CI*</b>				
Tenofovir (300 mg) + Lamivudina (150 mg/bid)+ Efavirenz (600 mg)	2	4	€ 10,87	€ 326,10
Lopinavir/Ritonavir + Lamivudina	2	5	€ 12,32	€ 369,60
Tenofovir/Emtricitabina + Nevirapina	1	2	€ 20,59	€ 617,70
Abacavir/Lamivudina + Lopinavir/Ritonavir	2	5	€ 25,19	€ 755,70
Tenofovir/Emtricitabina + Lopinavir/Ritonavir	2	5	€ 26,55	€ 796,50
Lopinavir/Ritonavir + Raltegravir	2	6	€ 26,55	€ 796,50
<b>CII*</b>				
Abacavir/Lamivudina + Rilpivirina	1	2	€ 20,96	€ 628,80

\*secondo le linee guida italiane

<sup>^</sup> Si sono considerati i prezzi massimi di cessione ospedaliera o se presenti i prezzi di aggiudicazione da gara regionale aggiornamento a maggio 2016



L'introduzione dei farmaci equivalenti potrebbe modificare il costo dei regimi sopra riportati. Al momento attuale, non hanno più copertura brevettuale lamivudina, nevirapina, efavirenz, abacavir e la co-formulazione di zidovudina e lamivudina.

#### Quesito 6: Come ottimizzare la terapia antiretrovirale nei pazienti in soppressione virologica?

I pazienti in soppressione virologica (HIV-RNA <50 copie/ml) possono ottimizzare la terapia antiretrovirale per molteplici cause:

- documentata tossicità del regime in corso;
- prevenzione delle tossicità nel lungo termine;
- prevenzione di serie interazioni farmacologiche;
- prevenzione dell'impatto negativo sulle comorbidità e sull'aging";
- semplificazione con la riduzione del "pill burden".

Le linee guida italiane<sup>3</sup> raccomandano quanto segue.

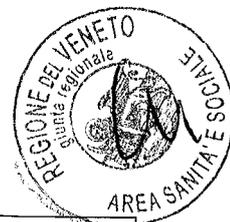
#### Raccomandazioni

- La strategia di ottimizzazione da tre farmaci ad atazanavir/ritonavir + lamivudina può essere raccomandata in caso di tossicità in atto da inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (**AI** se proveniente da atazanavir/ritonavir, diversamente **BI**) e nel caso in cui si voglia prevenire la tossicità da inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa diversi da lamivudina/emtricitabina [**BI**]. Strategie di combinazione basate su lopinavir/ritonavir + lamivudina [**CI**] o darunavir/ritonavir + lamivudina o emtricitabina [**BII**]. possono essere moderatamente raccomandate o opzionali in caso di tossicità in atto da inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa diversi da lamivudina/emtricitabina e considerate solo come opzionali [**CI** per lopinavir/ritonavir + lamivudina; **CII** per darunavir/ritonavir + lamivudina o emtricitabina] nel caso in cui si voglia prevenire la tossicità da inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa diversi da lamivudina/emtricitabina.
- In pazienti selezionati, in trattamento con inibitori della proteasi, senza storia di fallimento virologico a inibitori della proteasi e senza mutazioni di resistenza agli inibitori della proteasi, con viremia soppressa (<50 copie/mL) da almeno 12 mesi e nadir dei CD4+>200 cellule/μL, senza storia di eventi riferibili al coinvolgimento del SNC, può essere moderatamente raccomandato/opzionale lo switch a monoterapia con lopinavir/ritonavir bid [**CI**] o darunavir/ritonavir qd [**BI**] in presenza di tossicità agli inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa e può anche rappresentare una opzione accettabile per la prevenzione della tossicità [**CI**].
- La strategia di riduzione del numero di dosi/somministrazioni e di compresse giornaliere può essere raccomandata in caso di tossicità o prevenzione della stessa o per il miglioramento dell'aderenza nei seguenti principali casi:
  1. Da inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) o inibitori della proteasi boosterati (IP/ritonavir) a tenofovir/emtricitabina/cobicistat/elvitegravir formulazione a dosi fisse [**AI**].
  2. Da darunavir/ritonavir due volte al giorno ad un'unica somministrazione giornaliera [**AI**].
  3. Da efavirenz + 2 inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa a tenofovir/emtricitabina/rilpivirina formulazioni a dosi fisse [**BII**].
  4. Da qualunque regime a dolutegravir/abacavir/lamivudina formulazioni a dosi fisse [**BI**].
  5. Da inibitori della proteasi boosterati (IP/ritonavir) a raltegravir [**BI**].

#### Commenti

Nel paziente che abbia raggiunto una stabile soppressione della replicazione virale (HIV-RNA <50 copie/ml da almeno 12 mesi) possono essere prese in considerazione strategie di semplificazione e ottimizzazione della cART. Tenendo presente che il primo criterio irrinunciabile è il mantenimento dell'efficacia virologica, queste strategie hanno l'obiettivo di ridurre la tossicità a medio e lungo termine, le possibili interazioni farmacologiche e migliorare l'aderenza attraverso la riduzione del numero di compresse/somministrazioni quotidiane.

In questa prospettiva si pongono i regimi di de-intensificazione, come la duplice terapia (in soggetti che non hanno i requisiti per semplificare a monoterapia) e la monoterapia. Per quanto riguarda quest'ultima, gli inibitori della proteasi (lopinavir/ritonavir: 2 cpr/bid; darunavir/ritonavir: 800/100 mg/die una volta al giorno), per l'alta barriera genetica che li caratterizza, appaiono come possibili candidati.



Si sottolinea che queste strategie, salvo i casi in cui la tossicità degli inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa induca alla loro sospensione, devono essere riservate a pazienti attentamente selezionati: senza storia di fallimento virologico, con viremia non rilevabile (<50 copie/mL) da almeno 12 mesi, con buon recupero immunologico e nadir dei CD4+>100 cellule/μL, che abbiano sempre dimostrato una buona aderenza alla terapia, che siano stabilmente in trattamento con inibitori delle proteasi e privi di mutazioni di resistenza agli inibitori della proteasi (determinata prima dell'inizio del trattamento antiretrovirale). In ogni caso, in questi pazienti è necessario un iniziale (primi 3 mesi) stretto monitoraggio virologico al fine di identificare precocemente eventuali fallimenti nonché la messa in atto di strategie periodiche di controllo dell'aderenza del paziente alla terapia c-ART (Tabella 7).

Ad oggi, gli unici farmaci a essere autorizzati alla somministrazione in monoterapia, ai sensi della L. 648/1996, sono darunavir e lopinavir/ritonavir, mentre negli altri casi si tratta di strategie terapeutiche "off-label".

**Tabella 7: Raccomandazioni per l'ottimizzazione della terapia antiretrovirale nel paziente in soppressione virologica**

Utilizzare la semplificazione verso regimi di comparabile o superiore efficacia, durezza e tollerabilità ma con costo inferiore rispetto al regime in atto. Tale strategia di semplificazione potrà essere proattiva e potrà essere condotta anche con l'obiettivo di ottenere un vantaggio in termini di costo-efficacia, rispettando comunque la validità scientifica della scelta.
Le strategie di semplificazione sono applicabili nei pazienti con soppressione virologica prolungata (HIV-RNA<50 copie/ml da più di 12 mesi) che non presentino controindicazioni o limitazioni in base alle strategie applicate.
Cambio da regimi con inibitori della proteasi boosterati (IP/ritonavir) a regimi contenenti inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI).
Cambio dal back-bone di tenofovir/emtricitabina ad abacavir/lamivudina (solo se HLA-B*5701 negativo).
Introduzione di regimi a formulazioni a dosi fisse per il miglioramento dell'aderenza specie in pazienti che utilizzano più farmaci insieme agli antiretrovirali.
Cambio da regimi a tre farmaci a regimi a due farmaci contenenti sempre un inibitore della proteasi boosterato(IP/ritonavir): a)atazanavir/ritonavir + lamivudina; darunavir/ritonavir+lamivudina o emtricitabina; lopinavir/ritonavir + lamivudina b) IP/ritonavir + inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) c) darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir + raltegravir.
Cambio da regimi a tre farmaci contenenti inibitori della proteasi boosterati (IP/ritonavir) o inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) a regimi di monoterapia con inibitori della proteasi boosterati (darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir).
Cambio verso regimi a incremento di costo solo nei casi di provata tossicità e/o intolleranza e assenza di strategie alternative.

**Quesito 7: Come impostare un nuovo regime antiretrovirale nei pazienti in fallimento virologico?**

**Raccomandazioni**

- La gestione del paziente in fallimento virologico prevede innanzitutto una valutazione attenta di tutti i fattori che possano contribuire a favorire la ripresa della replicazione virale<sup>3</sup>. La correzione e la risoluzione, ove possibile, delle problematiche presenti è un obiettivo imprescindibile nel raggiungimento della soppressione virologica e deve precedere o accompagnare la modifica del regime antiretrovirale [AI].
- Nel paziente in fallimento, un nuovo regime antiretrovirale deve contenere almeno 2, preferibilmente 3 farmaci completamente attivi [AI].
- In caso di fallimento di una prima linea terapeutica contenente inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI) + inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI): è consigliato l'utilizzo di inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa scelti sulla base del risultato del test di resistenza + un inibitore della proteasi boosterato (IP/ritonavir) [AI]<sup>4</sup>.
- In caso di fallimento di un regime di prima linea includente inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI) + inibitore della proteasi boosterato (IP/ritonavir): è consigliato l'utilizzo di 2 analoghi nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa + un inibitore della proteasi boosterato (IP/ritonavir) scelti sulla base del risultato del test di resistenza [AII]<sup>4</sup>.
- In caso di fallimento di un regime di prima linea includente inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi



inversa (NRTI) + inibitori dell'integrasi (INI): sono consigliati per il cambio terapia regimi includenti 2 inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI) scelti sulla base del risultato del test di resistenza + inibitore della proteasi boosterato (IP/ritonavir) o farmaci attivi [AII]<sup>4</sup>.

**Commenti**

Il fallimento terapeutico può essere distinto in clinico, immunologico e virologico<sup>3</sup>.

Il fallimento clinico, determinato dall'insorgenza di eventi clinici HIV/AIDS correlati in pazienti in terapia antiretrovirale da almeno tre mesi, non comporta la modifica del regime antiretrovirale in atto, se il paziente è in soppressione virologica completa e con una risposta immunologica adeguata.

Il fallimento immunologico può essere definito come un'incapacità a recuperare e mantenere un recupero di linfociti CD4+, pur in presenza di una soppressione virologica. La valutazione dei singoli fattori coinvolti nel mancato ripristino dei linfociti CD4+ circolanti è fortemente raccomandata, mentre non vi sono indicazioni per proporre modificazioni del regime antiretrovirale in atto in presenza di un fallimento immunologico nel paziente a viremia negativa.

Il fallimento virologico è definito dalla mancata soppressione della viremia a valori inferiori alle 50 copie/mL di HIV-RNA plasmatico (undetectability) dopo 24 settimane dall'inizio della stessa o dall'incremento della replicazione virale (rebound), confermato in due determinazioni consecutive, in pazienti che avevano precedentemente raggiunto una soppressione virale completa. Pazienti con viremie basali >100.000 copie/mL, che non abbiano raggiunto una soppressione completa della replicazione virale a 24 settimane, non sono da considerarsi in fallimento virologico se è possibile documentare una riduzione progressiva e costante della viremia in controlli ravvicinati.

Di fronte a un paziente in fallimento virologico, prima di modificare la terapia antiretrovirale, è pertanto raccomandato:

- indagare l'aderenza alla terapia antiretrovirale e correggere le cause di un'eventuale mancata aderenza;
- valutare e rimuovere la presenza di possibili interazioni farmacocinetiche negative del regime in atto;
- effettuare il test genotipico di resistenza;
- effettuare la determinazione del tropismo virale nei pazienti in fallimento con maraviroc e in quelli in cui maraviroc rappresenta una possibile opzione terapeutica del nuovo trattamento antiretrovirale.

La valutazione delle ragioni che hanno determinato il primo fallimento virologico e la modifica efficace e ottimale del regime antiretrovirale sono fondamentali per garantire un'efficacia duratura nella prosecuzione della terapia e assicurare opzioni terapeutiche future (Tabella 7).

**Tabella 7: Indicazioni per impostare un nuovo regime antiretrovirale nel paziente in fallimento virologico**

Nel paziente in fallimento, un nuovo regime antiretrovirale deve contenere almeno due, preferibilmente tre farmaci completamente attivi. In caso di primo fallimento è opportuno utilizzare farmaci di classi non utilizzate in precedenza.
Alcune mutazioni archiviate possono non essere evidenziate all'ultimo genotipo effettuato con i test standard. Considerare pertanto tutti i test effettuati in precedenza dal paziente; non sempre, infatti, un farmaco mai assunto in precedenza è un farmaco completamente attivo.
Considerare tutte le potenziali interazioni farmacologiche negative del nuovo regime; non sempre infatti un farmaco mai assunto in precedenza è un farmaco completamente attivo quando inserito in un nuovo regime terapeutico.
Nei pazienti che non hanno a disposizione tre farmaci completamente attivi considerare che alcuni farmaci antiretrovirali (es. inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa) possono contribuire all'efficacia del nuovo regime con una attività virale residua, pur in presenza di resistenza, mentre per altri farmaci (es. enfuvirtide, inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, raltegravir) questo non è dimostrato.

**Quesito 8: Come impostare un nuovo regime antiretrovirale nei pazienti in fallimento terapeutico virologico successivo al primo?**

La gestione dei fallimenti virologici successivi al primo è condizionata dalla disponibilità di farmaci attivi e dalla complessità e variabilità delle condizioni cliniche. Le linee guida italiane<sup>3</sup> raccomandano quanto segue:

**Raccomandazioni**

- In presenza di farmaci attivi, introdurre nel nuovo regime almeno 2 (preferibilmente 3) farmaci appartenenti a classi diverse [AI].
- Quando non ci sono farmaci attivi o quando uno solo è disponibile, la scelta tra modificare la terapia antiretrovirale o mantenere un regime di attesa deve tener conto del rischio immediato di progressione clinica, dei rischi relativi al mantenimento del regime in atto e delle probabilità di successo virologico a medio termine del regime successivo [AI].



**Tabella 8: Gestione dei fallimenti virologici successivi al primo**

Situazione	Scelta
Disponibilità di almeno 2 farmaci attivi	Cambiare il regime il più rapidamente possibile. Se possibile includere nel regime farmaci ad alta barriera genetica (nuovi inibitori della proteasi) da associare ad altre molecole di classi differenti in base al risultato del test di resistenza.
Disponibilità di un solo farmaco attivo	E' la situazione più delicata; la decisione di cambiare la terapia antiretrovirale deve tener conto del rischio immediato di progressione clinica, dei rischi relativi al mantenimento del regime in atto e delle probabilità di successo virologico a medio termine del regime successivo. Può essere ragionevole un regime di mantenimento in attesa di un altro farmaco attivo.
Assenza di farmaci attivi	Impostare un regime di mantenimento.

**Quesito 9: Quale ruolo rivestono i farmaci equivalenti?**

L'introduzione dei farmaci equivalenti deve essere considerata un'opportunità per la riduzione complessiva dei costi. Il farmaco equivalente, poiché possiede gli stessi requisiti di efficacia e sicurezza dell'"originator" può essere vantaggiosamente utilizzato sempre nell'ambito di una corretta selezione del paziente e anche di una condivisione della scelta con il paziente stesso.

Le linee guida italiane raccomandano quanto segue<sup>3</sup>

**Raccomandazioni**

- Nel paziente naïve, il farmaco equivalente può essere vantaggiosamente utilizzato qualora sia tra quelli che consentono di comporre uno dei regimi raccomandati per l'inizio della terapia [BIII].
- Nel paziente in cui è già stata raggiunta la soppressione virologica, nel caso di trattamento con il farmaco originator che ha perso la copertura brevettuale e che sia somministrato all'interno di una formulazione a dosi fisse, si consiglia di tutelare il principio della continuità terapeutica al fine di non rinunciare ai vantaggi acquisiti con l'impiego delle formulazioni a dosi fisse e di conseguenza il vantaggio complessivo sui costi di gestione del paziente [BIII]. L'eventuale scelta di sostituire la formulazione a dosi fisse con una terapia contenente un farmaco equivalente va condivisa con il paziente.
- Nel paziente in cui è già stata raggiunta la soppressione virologica, nel caso di assunzione di farmaco originator non co-formulato, questo può essere sostituito dall'equivalente a minor costo, senza compromettere l'efficacia [AIII].

**Commenti**

Secondo il Decreto Legislativo n.219/2006, un medicinale equivalente è definito come "medicinale che ha la stessa composizione quali-quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento, nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento, dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità<sup>8</sup>.

I dati di efficacia e di sicurezza del farmaco equivalente sono mutuati dal medicinale di riferimento, una volta dimostrate la biodisponibilità e la bioequivalenza tra i due prodotti. Il medicinale equivalente può essere, quindi, prescritto in alternativa al *branded* in assoluta sicurezza.

I medicinali equivalenti vengono immessi in commercio con una riduzione del 40-45% rispetto al prezzo iniziale del medicinale di riferimento. Tale risparmio non è legato al processo produttivo del farmaco, che deve rispettare gli stessi standard di qualità degli analoghi *branded*, bensì ai ridotti costi di sperimentazione pre-registrativa.

A tal proposito, nelle **Tabelle I-IV (Allegato 1)** vengono riportate delle ipotesi di risparmio conseguente all'utilizzo di farmaci a brevetto scaduto. Il risparmio ottenuto è rilevante, arrivando a circa 4,5 milioni di euro per anno di trattamento considerando le ipotesi di sostituzione riportate nelle **Tabelle III e IV**.

La scomposizione delle formulazioni a dosi fisse potrebbe avere un impatto sull'aderenza del paziente al trattamento, soprattutto in una prospettiva di terapie "long-life". Le formulazioni a dosi fisse sono state, infatti, sviluppate con l'obiettivo di facilitare la gestione quotidiana della terapia, favorendone l'aderenza e conseguentemente riducendo il rischio del fallimento virologico, in quanto un'aderenza sub-ottimale è la principale causa di insorgenza di resistenze. Nei pazienti naïve non esistono ragioni né di carattere regolatorio né di carattere scientifico per privilegiare l'uso dell'originator rispetto al relativo equivalente; nel paziente già in trattamento l'eventuale scelta di modificare il regime terapeutico va comunque concordata con il paziente.

La scadenza brevettuale e la commercializzazione di medicinali equivalenti a prezzo ridotto hanno permesso negli anni al SSN di liberare risorse da riallocare per garantire l'accesso ai medicinali innovativi a più alto costo. Pertanto, la prescrizione di farmaci equivalenti deve rappresentare non solo una scelta di tipo economico, ma soprattutto di tipo etico, nell'interesse della sostenibilità del SSN.



**Quesito 10: Come può essere controllata l'aderenza alla terapia?**

Il controllo dell'aderenza può essere fatto dal paziente attraverso auto-compilazione di un questionario (**Allegato 2**), dal medico durante la visita, dal farmacista e dal personale infermieristico attraverso la verifica del quantitativo del farmaco erogato nell'arco di tempo considerato. Le linee guida italiane raccomandano quanto segue.

**Raccomandazioni**

L'aderenza alla terapia è correlata al successo clinico e virologico<sup>3</sup>. La verifica dell'aderenza e l'analisi dettagliata delle motivazioni per l'assunzione sub-ottimale dei farmaci antiretrovirali e/o della terapia per eventuali comorbidità, sono elementi imprescindibili della visita clinica e parte integrante del rapporto medico-paziente **[AII]**.

**Commenti**

L'aderenza alla terapia è la capacità del paziente di seguire le raccomandazioni del medico riguardo ai tempi, alle dosi e alla frequenza nell'assunzione dei farmaci prescritti<sup>3</sup>.

La valutazione e il sostegno dell'aderenza alla terapia cART costituiscono elementi fondamentali nella gestione dei pazienti HIV positivi: un'aderenza sub-ottimale alla terapia è, infatti, associata a progressione clinica di malattia, morte, regimi terapeutici complessi, costi sanitari più elevati e rischio di trasmissione di HIV, motivo per cui il riscontro di un'aderenza sub-ottimale richiede necessariamente un'azione d'intervento per rimuovere gli ostacoli e promuovere il successo terapeutico.

Medico, farmacista e infermiere, ciascuno per il proprio ruolo, devono spiegare al paziente il vantaggio della cura e l'importanza dell'aderenza alla terapia in tutti i suoi aspetti, indicando con semplicità e chiarezza il tipo e il numero di compresse da assumere, gli orari e le possibili interferenze con i principali eventi della vita quotidiana.

Medico e infermiere devono verificare i comportamenti di non-aderenza e sostenere la corretta assunzione dei farmaci a ogni visita, spiegando al paziente che un'aderenza ottimale è essenziale al fine di ottenere e mantenere il successo virologico, immunologico e clinico e può comportare beneficio anche sulle comorbidità e su parametri virologici più recenti<sup>3</sup>. Le linee guida DHHS<sup>4</sup> sottolineano che per favorire la massima aderenza, il paziente deve essere motivato sia a iniziare che a proseguire della terapia.

È importante verificare le diverse tipologie di non-aderenza e la natura "intenzionale" e "non intenzionale" del fenomeno, prestando attenzione a omissioni di pillola/dose; deviazioni dell'orario, vacanze terapeutiche volontarie e interruzioni della terapia. I metodi oggettivi, quali la regolarità di approvvigionamento dei farmaci e il dosaggio delle concentrazioni plasmatiche degli antiretrovirali senza preavviso al paziente consentono di ottenere informazioni aggiuntive. Il personale infermieristico deve, quindi, registrare la data di ritiro del farmaco da parte del paziente e verificare la compliance.

Nell'ottica di ridurre l'incidenza delle morbidità associate alla infezione da HIV e alla terapia cART, vengono favoriti tutti quei comportamenti che si sono dimostrati efficaci a tal riguardo, in particolare l'eliminazione del fumo di sigarette, l'introduzione di una dieta equilibrata, l'aumento della attività sportiva, anche con il supporto di gruppi di auto-aiuto fra gli stessi pazienti.

**Quesito 11: Chi prescrive e dispensa la terapia antiretrovirale?**

La terapia antiretrovirale viene prescritta dall'infettivologo che ha in carico il paziente e che opera nei Centri regionali autorizzati e consegnata di volta in volta al paziente rispettando il **quantitativo massimo erogabile di 60 giorni**.

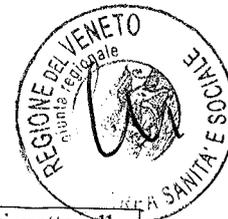
La dispensazione avviene direttamente da parte dei Centri autorizzati o dalle farmacie ospedaliere in base all'organizzazione locale.

Anche se non direttamente coinvolto nella distribuzione il farmacista ospedaliero collabora con medici e infermieri nelle attività di valutazione delle nuove terapie, approvvigionamento, monitoraggio dei consumi, farmacovigilanza e sperimentazione clinica.

**Commenti**

La terapia antiretrovirale viene prescritta dall'infettivologo che ha in carico il paziente e che opera nei Centri regionali autorizzati (U.O. Malattie infettive). La dispensazione avviene direttamente da parte dei Centri autorizzati o dalle farmacie ospedaliere in base all'organizzazione locale.

Nell'ottica di agevolare il paziente, sarà di volta in volta consegnata la terapia sufficiente a garantire una compliance ottimale, rispettando il quantitativo massimo erogabile di 60 giorni, coerentemente con il follow up clinico. Durante l'erogazione sarà stabilito, assieme al paziente, il termine temporale per accedere nuovamente al Centro di riferimento, in modo da essere certi che la terapia consegnata sia sufficiente per tutto il periodo considerato. La data di



dispensazione deve essere registrata e, al momento della consegna, deve essere verificata la congruità rispetto alla precedente dispensazione, al fine di verificare la compliance.

Anche se non direttamente coinvolto nella distribuzione, il farmacista ospedaliero collabora con medici e infermieri nelle attività di valutazione delle nuove terapie, approvvigionamento, farmacovigilanza e sperimentazione clinica. Svolge inoltre un'attività specifica connessa al monitoraggio dei consumi.

**Quesito 12: Quali sono gli strumenti disponibili per l'identificazione e il follow up della popolazione affetta da HIV nella Regione Veneto?**

Per l'identificazione e il follow up dei pazienti affetti da HIV nella Regione Veneto, oltre al mantenimento del Sistema Sorveglianza nazionale infezione HIV e Registro Nazionale AIDS, è in corso un progetto sperimentale che consentirà di creare un database clinico generato dall'integrazione dei flussi amministrativi con l'archivio del laboratorio analisi e della radiologia e con la cartella clinica di reparto.

**Commenti**

**Sistema Sorveglianza nazionale infezione HIV e Registro Nazionale AIDS**

La Regione Veneto aderisce al Registro nazionale AIDS, istituito in Regione già dal 1982, oltre che al sistema di sorveglianza per l'infezione da HIV, istituito nel 1988, per la sorveglianza nazionale delle nuove diagnosi di infezione da HIV, diventato successivamente obbligatorio anche a livello nazionale con il DM del 31 marzo 2008 che ha provveduto ad aggiungere l'infezione da HIV all'elenco della Classe III delle malattie infettive sottoposte a notifica obbligatoria.

**Database regionale di patologia**

Il database regionale, utilizzando gli archivi amministrativi disponibili (Anagrafe degli assistibili, Assistenza Farmaceutica, Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), Specialistica Ambulatoriale), l'archivio della microbiologia e dell'immunologia, la cartella clinica di reparto per i dati non disponibili nei flussi, permetterà di censire prevalenza e incidenza della patologia nel territorio calibrando interventi e risorse commisurate ai reali bisogni. Il database inoltre consentirà la caratterizzazione della popolazione in base ai valori ematochimici e immunovirologici, al tipo di terapia prescritta, alla comorbidità e all'aderenza, nonché monitorare gli eventi avversi e le complicanze in corso di terapia e il follow up.

**Quesito 13: Quali misure possono essere adottate per monitorare l'applicazione del PDTA?**

Le Direzioni Sanitarie, in collaborazione con i Direttori dei Centri Malattie Infettive e con i Direttori di UO di Farmacia, dovranno

- diffondere il PDTA regionale a tutti gli operatori sanitari coinvolti nella presa in carico di pazienti con infezione da HIV/AIDS;
- promuovere audit interni per il controllo dell'appropriatezza prescrittiva, tenendo conto degli obiettivi annuali di salute e di funzionamento dei servizi per le Aziende ULSS del Veneto, l'Azienda Ospedaliera di Padova, l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona e per l'IRCCS "Istituto Oncologico Veneto";
- verificare l'applicazione dell'obbligatorietà di una puntuale e corretta segnalazione dei nuovi casi di sieropositività secondo i flussi indicati dalle apposite circolari<sup>9-14</sup>.

**Commenti**

Il presente PDTA necessita di un percorso di monitoraggio della sua applicazione al fine di produrre dati necessari per valutare il carico di lavoro dei singoli Centri, programmare le attività future e l'impatto economico, verificare la necessità di aggiornarne il contenuto. A tal fine sono previste in capo alle **Direzioni Sanitarie** in collaborazione con i **Direttori dei Centri Malattie Infettive** e con i **Direttori di UO di 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;
- promuovere audit interni per il controllo dell'appropriatezza prescrittiva, tenendo conto degli obiettivi annuali di salute e di funzionamento dei servizi per le Aziende ULSS del Veneto, l'Azienda Ospedaliera di Padova, l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona e per l'IRCCS "Istituto Oncologico



Veneto”;

- verificare l'applicazione dell'obbligatorietà di una puntuale e corretta segnalazione dei nuovi casi di sieropositività secondo i flussi indicati dalle apposite circolari.<sup>9-14</sup>

In aggiunta, la Farmacia Ospedaliera ha specifici obiettivi di monitoraggio da raggiungere coerentemente con il modello organizzativo locale:

- ottimizzare la gestione delle scorte (non superiore al mese);
- garantire la correttezza e la tempestività della registrazione dei dati nel File F e nei flussi FarOsp e DDF3, trasmessi dalle Aziende Sanitarie alla Regione e quindi al Ministero della Salute;
- verificare presso il Centro la correttezza della compilazione dei flussi, anche tramite controlli a campione, e la congruità delle scorte rispetto alle quantità mediamente distribuite (si raccomandano verifiche almeno trimestrali).

Fatti salvi i normali controlli del File F e dei flussi della farmaceutica, il farmacista si interfaccia con il controllo di gestione per verificare l'assegnazione del corretto codice anonimizzato al paziente, secondo le direttive vigenti.

### Indicatori di monitoraggio

1. Percentuale di pazienti naive in trattamento con i regimi raccomandati AI
2. Percentuale di pazienti naive in trattamento con regimi raccomandati AI e un costo di terapia mensile inferiore a 800 €
3. Percentuale di pazienti avviati al trattamento con regimi raccomandati diversi da AI senza pregresso utilizzo di regimi raccomandati AI per almeno 6 mesi
4. Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci ARV aderenti al trattamento
5. Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci ARV a brevetto scaduto a minor costo
6. Costo annuo per assistito in trattamento con farmaci per l'HIV inferiore o uguale a 6.800 €

### Metodologia di calcolo dell'indicatore

#### Indicatore 1

numeratore = pazienti naive in trattamento con i regimi raccomandati AI

denominatore = pazienti avviati al trattamento con farmaci ARV

#### Indicatore 2

numeratore = pazienti naive in trattamento con regimi raccomandati AI e un costo di terapia mensile inferiore a 800 €

denominatore = pazienti avviati al trattamento con regimi raccomandati AI

#### Indicatore 3

numeratore = pazienti avviati al trattamento con regimi raccomandati diversi da AI senza pregresso utilizzo di regimi raccomandati AI per almeno 6 mesi

denominatore = pazienti avviati al trattamento con farmaci ARV

#### Indicatore 4

numeratore = pazienti in trattamento con farmaci ARV aderenti al trattamento

denominatore = pazienti trattati con farmaci ARV

#### Indicatore 5

numeratore = pazienti in trattamento con farmaci ARV a brevetto scaduto a minor costo

denominatore = pazienti trattati con farmaci ARV a brevetto scaduto

#### Indicatore 6

numeratore = spesa per farmaci per l'HIV

denominatore = soggetti con la prescrizione di almeno una confezione di farmaci per l'HIV

Per l'analisi verranno considerati le seguenti categorie ATC (ATC=J05AE, J05AF, J05AG, J05AR, J05AX, escludendo i seguenti principi attivi che presentano indicazione anche per l'epatite – entecavir, telbivudina, adefovir dipivoxil, lamivudina, tenofovir disoproxil fumarato).

**Bibliografia**

1. Centro Operativo Aids (COA) dell'Istituto Superiore di Sanità. Dati epidemiologici aggiornati al 31 dicembre 2014.
2. Registro casi di HIV/AIDS Regione Veneto- Settore Prevenzione Servizio Promozione e Sviluppo Igiene e Sanità Pubblica. [www.ser-veneto.it](http://www.ser-veneto.it) (aggiornate a dicembre 2014).
3. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 (dicembre 2015).
4. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. (gennaio 2016)
5. European Guidelines for treatment of HIV-infected adults in Europe (ottobre 2015) <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
6. Legge n. 135 del 05.06.1990: Piano degli interventi urgenti in materia di prevenzione e lotta all'AIDS. GU n. 132, del 08.06.1990. Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano.
7. Documento di consenso sulle politiche di offerta e le modalità di esecuzione del test HIV. Gazzetta Ufficiale n. 191 del 18 agosto 2011.
8. [http://www.regione.veneto.it/c/document\\_library/get\\_file?uuid=ff02e25b-d8cf-4484-9857-82e57a52ba2c&groupId=10793](http://www.regione.veneto.it/c/document_library/get_file?uuid=ff02e25b-d8cf-4484-9857-82e57a52ba2c&groupId=10793)
9. Circolare 13 febbraio 1987 n. 5 "Decreto Ministeriale 20 novembre 1986 – Modifiche al Decreto Ministeriale 5 luglio 1975 riportante l'elenco delle malattie infettive diffuse sottoposte a denuncia obbligatoria".
10. Circolare del Ministero della Sanità 13 febbraio 1988, n. 14. "Infezioni da HIV e sindromi ad essa correlate. Misure di sorveglianza e controllo".
11. Decreto Ministeriale 15 dicembre 1990 "Sistema informativo delle malattie infettive e diffuse".
12. Circolare del Ministero della Sanità 29 aprile 1994 n. 9 "Revisione della definizione di caso di AIDS ai fini della sorveglianza epidemiologica".
13. Circolare del Ministero della Sanità 8 giugno 1995, n. 16 "Revisione della scheda di notifica dei casi di AIDS in adulti".
14. Circolare del Ministero della Sanità 17 dicembre 1998, n. 14 "Revisione della scheda di notifica di caso di AIDS".



**Allegato 1**

**Tabella I: Ipotesi di risparmio derivante dall'utilizzo dei prodotti a minor costo tra i farmaci a brevetto scaduto**

Principio Attivo	Farmaco	Sostituzione	N somministrazioni die	N cpr per somministrazione	Costo UP	Costo UP prodotto a minor costo	Risparmio per confezione
EFAVIRENZ	SUSTIVA*30CPR RIV 600MG	EFAVIRENZ MY*30CPR RIV 600MG	1	1	4,29	1,20	-93
	EFAVIRENZ SAN*30CPR RIV 600MG		1	1	5,88	1,20	-140
LAMIVUDINA	LAMIVUDINA MY*30CPR RIV 300MG	EPIVIR*FL 30CPR RIV 300MG	1	1	3,33	0,40	-88
	LAMIVUDINA TEVA*FL30CPR 300MG		1	1	3,84	0,40	-103
	LAMIVUDINA MY*60CPR RIV 150MG	EPIVIR*FL 60CPR RIV 150MG	2	1	1,25	0,23	-61
LAMIVUDINA/ ZIDOVUDINA	LAMIVUDINA ZIDOVUDINA SA*60CPR	COMBIVIR*60CPR RIV 150MG+300MG	2	1	2,36	0,29	-124
	LAMIVUDINA ZIDOVUDINA MY*60CPR		2	1	2,36	0,29	-124
	LAMIVUDINA ZIDOVUDINA TE*60CPR		2	1	2,36	0,29	-124
NEVIRAPINA	VIRAMUNE*60CPR 200MG	NEVIRAPINA SAND*60CPR 200MG	2	1	2,98	0,39	-155
	VIRAMUNE*14CPR 200MG		2	1	2,98	0,39	-36
	NEVIRAPINA TEVA*60CPR 200MG		2	1	1,28	0,39	-53

**Tabella II: Modifiche del regime posologico e risparmio derivante dalla sostituzione di Viramune 400 mg, Kivexa e Atripla con i prodotti a minor costo**

Principio Attivo	Farmaco	Sostituzione	N somministrazioni die	N cpr per somministrazione	Costo UP	Costo UP prodotto a minor costo	Risparmio per confezione
<b>Sostituzione dosaggio doppio con 2 somministrazioni die dosaggio dimezzato= doppia somministrazione</b>							
NEVIRAPINA	VIRAMUNE*30CPR 400MG RP	NEVIRAPINA SAND*60CPR 200MG	2	1	5,96	0,79	-155
<b>Sostituzione combinazioni fisse con singoli principi attivi a minor costo = aumento del n di compresse</b>							
ABACAVIR /LAMIVUDINA	KIVEXA*BL 30CPR RIV 600MG+300M	EPIVIR*FL 30CPR RIV 300MG/ZIAGEN*60CPR 300MG	1	3	12,61	7,89	-142
EFAVIRENZ/EMTRI CITABINA/ TENOFOVIR	ATRIPLA*30CPR RIV600+200+245MG	EFAVIRENZ MY*30CPR RIV 600MG+TRUVADA*30 CPR RIV 200MG/245MG	1	2	19,88	15,83	-122



**Tabella III: Ipotesi di risparmio annuo derivante dall'utilizzo dei prodotti a minor costo tra i farmaci a brevetto scaduto**

Principio Attivo	Farmaco	Sostituzione	Pazienti	Spesa	UP	Costo UP	Costo UP prodotto a minor costo	Spesa con prodotto a minor costo	Risparmio
EFAVIRENZ	SUSTIVA*30CPR RIV 600MG	EFAVIRENZ MY*30CPR RIV 600MG	355	283.099	52.140	4,29	1,20	62.516	-161.126
	EFAVIRENZ SAN*30CPR RIV 600MG		44	15.176	2.580	5,88	1,20	3.093	-12.082
LAMIVUDINA	LAMIVUDINA MY*30CPR RIV 300MG	EPIVIR*FL 30CPR RIV 300MG	700	433.175	130.080	3,33	0,40	51.990	-381.185
	LAMIVUDINA TEVA*FL30CPR 300MG		51	38.849	10.110	3,84	0,40	4.041	-34.808
	LAMIVUDINA MY*60CPR RIV 150MG	EPIVIR*FL 60CPR RIV 150MG	70	28.782	23.040	1,25	0,23	5.299	-23.483
LAMIVUDINA/ ZIDOVUDINA	LAMIVUDINA ZIDOVUDINA SA*60CPR	COMBIVIR*60CPR R RIV 150MG+300MG	26	7.500	3.180	2,36	0,29	933	-6.566
	LAMIVUDINA ZIDOVUDINA MY*60CPR		56	38.206	16.200	2,36	0,29	4.755	-33.451
	LAMIVUDINA ZIDOVUDINA TE*60CPR		59	27.593	11.700	2,36	0,29	3.434	-24.159
NEVIRAPINA	VIRAMUNE*60CPR 200MG	NEVIRAPINA SAND*60CPR 200MG	16	8.225	2.760	2,98	0,39	1.088	-7.137
	VIRAMUNE*14CPR 200MG		34	1.466	492	2,98	0,39	194	-1.272
	NEVIRAPINA TEVA*60CPR 200MG		354	79.309	61.890	1,28	0,39	24.393	-54.916
<b>TOTALE</b>			-	<b>961.381</b>	<b>314.172</b>	-	-	<b>161.736</b>	<b>-740.187</b>

**Tabella IV: Ipotesi di risparmio annuo derivante dalla sostituzione di Viramune 400 mg, Kivexa e Atripla con i prodotti a minor costo**

Principio Attivo	Farmaco	Sostituzione	Pazienti	Spesa	UP	Costo UP	Costo UP prodotto a minor costo	Spesa con prodotto a minor costo	Risparmio
<b>Sostituzione dosaggio doppio con 2 somministrazioni die dosaggio dimezzato prodotto a minor costo</b>									
NEVIRAPINA	VIRAMUNE*30CPR 400MG RP	NEVIRAPINA SAND*60CPR 200MG	710	1.047.926	175.920	5,96	0,79	138.675	-909.251
<b>Sostituzione combinazioni fisse con prodotti a minor costo</b>									
ABACAVIR /LAMIVUDINA	KIVEXA*BL 30CPR RIV 600MG+300M	EPIVIR*FL 30CPR RIV 300MG/ZIAGEN* 60CPR 300MG	1.573	5.491.930	435.546	12,61	7,89	3.434.509	-2.057.421
EFAVIRENZ/E MTRICITABIN A/TENOFOVIR	ATRIPLA*30CPR RIV600+200+245MG	EFAVIRENZ MY*30CPR RIV 600MG+TRUVADA*30CPR RIV 200MG/245MG	736	4.087.934	205.597	19,88	15,83	3.254.144	-833.790
<b>TOTALE</b>			-	<b>11.133.609</b>	<b>817.063</b>	-	-	<b>6.827.328</b>	<b>-3.800.462</b>



**Allegato 2**

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Numero cartella \_\_\_\_\_

A. Quante compresse di farmaci anti-HIV ha saltato negli ultimi giorni? **(parte a cura del Medico)**

Nome del farmaco	Numero di compresse giornaliere prescritte	Quante compresse ha saltato ....			
		Ieri	2 giorni fa	3 giorni fa	4 giorni fa

Perché? \_\_\_\_\_

✓ **Quanto le pesa**, oggi, avere l'HIV?

(metta una X nel punto che ritiene giusto)

(niente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 **10 (TANTO!)**

✓ Quante **volte al giorno** prende i farmaci anti-HIV?

(metta una X sulla risposta giusta)

Una volta     Due volte     Tre o più

✓ Nell'ultimo mese le è capitato di **SBAGLIARE GLI ORARI** di oltre due ore, in più o in meno, rispetto al previsto?



Mai



Una volta



Raramente (2-3 volte)



Qualche volta (4-5)



Spesso (6 o più)

✓ Nell'ultimo mese si è **DIMENTICATO** di prendere una o più compresse di terapia anti HIV?



Mai



Una volta



Raramente (2-3 volte)



Qualche volta (4-5)



Spesso (6 o più)



✓ Negli ultimi tre mesi ha **SOSPESO LA TERAPIA** per almeno un giorno intero?



Mai



Un giorno



Raramente (2-3 giorni)



Qualche volta (4-5)



Spesso (6 o più)

- Perché? (metta una **X** sulla risposta giusta: può indicare più risposte)
  - Non potevo prendere le medicine (ero in viaggio, motivi di lavoro, ero in compagnia, ero all'estero ...)
  - Me lo hanno consigliato
  - Ero ammalato
  - I farmaci mi fanno star male
  - Altro: \_\_\_\_\_

✓ Negli ultimi tre mesi ha pensato di prendere **MENO FARMACI** di quelli prescritti?



Mai



Un giorno



Raramente (2-3 giorni)



Qualche giorno (4-5)



Spesso (6 o più)

- Perché? (metta una **X** sulla risposta giusta: può indicare più risposte)
  - Mi è stato consigliato
  - Un farmaco mi fa star male