

Regione Lombardia
Direzione Generale Welfare

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) DEL
PAZIENTE AFFETTO DA INFEZIONE/MALATTIA HIV/AIDS
ANNO 2021**

Sommario

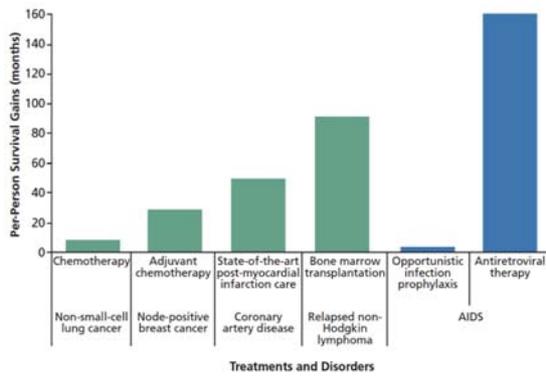
INTRODUZIONE.....	2
IL PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO ASSISTENZIALE NELL' ADULTO.....	6
L'HIV/AIDS IN REGIONE LOMBARDIA	8
APPROPRIATEZZA NELLA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CON MALATTIA DA HIV	10
VALUTAZIONE E PREPARAZIONE DEL PAZIENTE.....	17
QUANDO INIZIARE IL TRATTAMENTO.....	18
LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE.....	19
CON QUALE REGIME INIZIARE	26
ADERENZA ALLA TERAPIA	28
OTTIMIZZAZIONE DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE	29
FALLIMENTO TERAPEUTICO	31
QUALITÀ DELLA VITA	33
L'OFFERTA VACCINALE	34
CONSIDERAZIONI FARMACOECONOMICHE	37
MONITORAGGIO ED INDICATORI DI RISULTATO.....	39
POPOLAZIONI SPECIALI.....	40
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO DEL BAMBINO AFFETTO DA MALATTIA HIV/AIDS	43
CONCLUSIONI	52

INTRODUZIONE

Grazie alla **terapia antiretrovirale**, oggi, possiamo ottenere un controllo stabile, a lungo termine dell'infezione da HIV. Le figure 1 e 2 riassumono in modo evidente gli straordinari risultati ottenuti grazie al suo utilizzo.

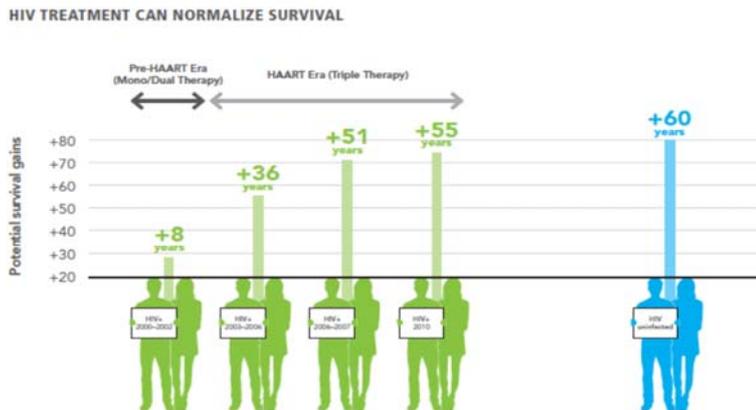
Figura 1: confronto della sopravvivenza a seguito del trattamento farmacologico con antiretrovirali nei pazienti con HIV/AIDS rispetto ad altre patologie in USA

Per-person survival gains with treatment in patients with AIDS compared with gains associated with interventions for other common diseases in the United States



Walensky RP, et al. J Infect Dis, 2006

Figura 2: anni di vita guadagnati con la terapia antiretrovirale



Expected impact of HIV treatment in survival of a 20 years old person living with HIV in a high income setting (different periods)
Source: Samji H et al., PLoS ONE, 2013.

Per continuare ad ottenere e mantenere simili risultati, è però necessario conoscere lo stato di sieropositività dei pazienti il prima possibile e iniziare il trattamento indipendentemente dal livello dei CD4. Ricordiamo che, ancora oggi, in Italia si stimano 11-13% di casi di infezione da HIV non diagnosticati (Mammone A, Pezzotti P, Regine V et al. AIDS, 2016;30:1131-6).

Questo documento, rivisto alla luce le Deliberazioni della Giunta di Regione Lombardia numero X / 6164 del 30/01/2017 e numero X / 6551 del 4/05/2017 (deliberazioni in base alle quali “Regione Lombardia avvia un percorso di riconversione dell’offerta sanitaria regionale, ispirata ai principi di integrazione, continuità dell’azione di cura e gestione proattiva del malato cronico”), si configura come un insieme d’indicazioni operative, organizzative e di trattamento, finalizzate a razionalizzare e rendere più omogenei gli interventi per i pazienti HIV positivi e a coordinarli con le Unità Operative interessate.

La scelta di definire un **Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA)** del paziente HIV positivo, scaturisce sia dall’importanza che tale patologia riveste ancora oggi in termini epidemiologici, di salute e di qualità della vita dei pazienti trattati e non, sia dall’impatto economico che la sua diagnosi e cura comportano per i servizi sanitari regionali.

Il rapporto OsMed-AIFA 2019 sui consumi farmaceutici del 2019, pubblicato il 20 agosto 2020, (<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/l-uso-dei-farmaci-in-italia-rapporto-osmed-2019>) evidenzia come in Italia la spesa farmaceutica totale, pubblica e privata, è stata pari a 30,8 miliardi di euro, di cui il 76,4% rimborsato dal SSN. Si registra un aumento sia della spesa pubblica (+5,3%) che di quella privata (+7,2%).

In media, per ogni cittadino italiano, la spesa ammonta a circa 510 euro (390 euro a carico del SSN). Relativamente agli antiretrovirali, lo stesso rapporto mostra, come la spesa per questa tipologia di farmaci sia in ulteriore diminuzione (a fronte del costante aumento del numero di pazienti trattati) e si sia assestata poco sotto i 700 milioni di euro/anno (tabella 1).

Tabella 1 costo antiretrovirali in Italia nel 2019

Gruppo Sottogruppo	Spesa totale (in milioni)	% su spesa SSN	Spesa pro capite	Δ% 19-18	DDD/ 1000 ab die	Δ% 19-18
Antivirali anti-HIV	661,2	2,8	10,96	-6,6	2,8	1,7
Antivirali anti-HIV in regimi coformulati	345,9	1,5	5,73	4,8	0,9	7,3
Inibitori delle integrasi	130,7	0,6	2,17	17,1	0,4	21,6
Inibitori della trascrittasi inversa nucleosidici e nucleotidici	84,5	0,4	1,40	-33,8	1,1	1,4
Inibitori delle proteasi da soli e in associazione	75,3	0,3	1,25	-31,8	0,3	-25,6
Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa	17,9	0,1	0,30	-6,6	0,2	-7,3
Altri antivirali anti-HIV	6,9	0,0	0,12	-24,1	0,0	-17,6

Circa un terzo dei pazienti con HIV/AIDS in trattamento presenti sul territorio italiano viene oggi seguito in Lombardia.

Questo PDTA rappresenta la naturale continuazione ed evoluzione di un lavoro collettivo avviato nel 2011 (stesura primo PDT per la gestione dei pazienti HIV/AIDS), che ha contribuito all'ottenimento di ottimi risultati in termini di minore spesa e di miglioramento degli *outcomes clinici* per i pazienti HIV/AIDS seguiti presso le UU.OO. della regione, fin dall'inizio dell'implementazione del PDT stesso (dati dello studio osservazionale multicentrico di *Budget Impact Analysis Impact Assessment* del PDT della Regione Lombardia sul trattamento farmacologico dei pazienti HIV, Tabelle 2 e 3)

Tabella 2 e 3 *outcomes clinici (viremia non identificabile) e variazione costo terapia antiretrovirale pro-capite prima e dopo implementazione PDT 2011 regione Lombardia (Croce D et al. PlosOne 2016)*

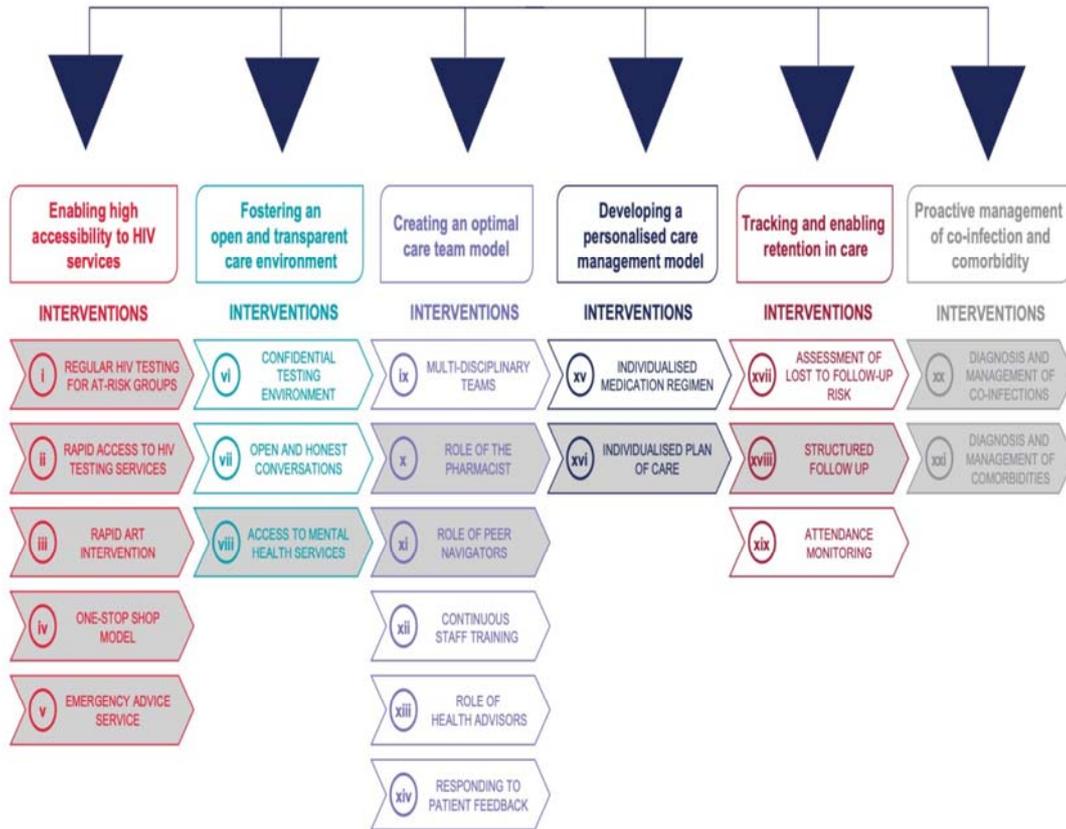
Undetectable HIV RNA	Pre-CP (n = 1,284)		Post-CP (n = 1,135)		p-value
	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)	
Study population	1,043	81.2 (79.0–83.3)	944	83.2 (80.9–85.2)	0.12
First Line	257	79.3 (74.6–83.4)	233	86.9 (82.4–90.5)	0.002
Switch for toxicity/other	636	86.8 (84.1–89.0)	611	85.2 (88.4–87.6)	0.64
Switch for failure	150	66.2 (59.7–71.9)	100	66.7 (58.8–73.7)	0.91

ART cost	Pre-CP (€) Mean±SE Median (IQR)	Post-CP (€) Mean±SE Median (IQR)	p-value	Absolute Value (€) Pre-CP vs Post-CP scenario	% Pre-CP vs Post-CP scenario
Study Population	9,540.24 ± 96.20 9,601.28 (7,948.76–10,039.70)	8,708.28 ± 91.58 9,199.56 (7,629.39–9,877.83)	<0.0001	-831.96	-8.72%
First Line	9,230.49 ± 148.50 9,485.96 (7,948.76–9,885.69)	8,863.48 ± 97.76 9,275.84 (7,948.76–9,694.44)	0.26	-367.01	-3.98%
Switch for toxicity/other	9,223.73 ± 118.77 9,199.56 (7,799.31–10,656.67)	8,309.78 ± 114.08 8,180.69 (6,510.91–9,694.44)	<0.0001	-913.95	-9.91%
Switch for failure	11,004.38 ± 305.14 9,694.44 (8,099.74–12,465.65)	10,335.83 ± 360.93 9,694.44 (8,050.25–12,371.11)	0.36	-668.55	-6.08%

Il presente PDTA, come sopra accennato, viene appunto sviluppato nell'ottica della gestione di una patologia che, oggi, grazie alla terapia antiretrovirale si è cronicizzata.

La presa in carico ed il trattamento ottimale dei pazienti affetti da patologie croniche differiscono in modo evidente rispetto a quelle dei pazienti acuti, richiedendo, di fatto, un modello organizzativo dedicato. L'aderenza al trattamento e la regolarità di contatto sono solo due degli esempi che caratterizzano la presa in carico di questi pazienti. Per garantire la gestione ottimale del paziente cronico non si deve quindi considerare la sola terapia farmacologica *tout court* ma anche la dimensione paziente complessiva. Ci si può riferire quindi alla figura seguente ricavata da un'analisi di KPMG condotta su una decina di importanti centri accreditati alla presa in carico dei pazienti HIV/AIDS a livello mondiale, che identificava le pratiche *evidence based* per la cura del paziente HIV.

Figura 3: *interventi prioritari evidence based nella gestione del paziente con infezione da HIV (Cox J et Al. PLoS ONE 2019)*



IL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE NELL' ADULTO

I percorsi diagnostici terapeutici assistenziali sono strumenti di valutazione del grado d'appropriatezza delle prestazioni e delle attività assistenziali che costituiscono il percorso di cura del paziente. Sono il perno su cui ruotano gli interventi trasversali delle diverse specialità cliniche e professionali, in accordo con quanto stabilito dal DPCM 29/11/2001 sui LEA. I percorsi diagnostico terapeutici si propongono come strumento operativo del governo clinico, nell'ottica della centralità del paziente e della sua malattia e sono l'applicazione locale delle linee guida costruite sulla base delle risorse disponibili. Differiscono dai protocolli per la libertà di scelta da parte del medico curante e rappresentano un'indicazione di comportamento da rispettare in un'ottica di appropriatezza clinica (L. 189/12, art. 3 cosiddetto Decreto Balduzzi¹).

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

Va sottolineato come il presente PDTA prenda in considerazione esclusivamente l'utilizzo di farmaci già registrati e rimborsabili attraverso il tracciato File F che dovranno essere utilizzati secondo le indicazioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP). In caso di modifiche/aggiornamenti dello stesso RCP e in caso di registrazione/rimborsabilità di nuovi antiretrovirali, l'attuale documento verrà aggiornato in tempi rapidi da parte della Direzione Generale Welfare.

L'uso dei farmaci antiretrovirali non in accordo con quanto previsto dalle indicazioni riportate nella scheda tecnica (utilizzo "off label"), non è a carico dei SSR e, quindi, non rendicontabile nel tracciato file F. Tale uso è da effettuarsi solo sotto la diretta responsabilità del medico prescrittore, ai sensi della normativa nazionale vigente (L.648/96, articolo 1, comma 796 lettera z, e s.m.i). Si consiglia che regimi contenenti farmaci con utilizzo non indicato dalla scheda tecnica vengano impiegati all'interno di studi clinici controllati, nel rispetto della vigente normativa che regola la sperimentazione clinica.

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

¹Art. 3: Fermo restando il disposto dell'articolo 2236 del codice civile, nell'accertamento della colpa lieve nell'attività dell'esercente le professioni sanitarie il giudice, ai sensi dell'articolo 1176 del codice civile, tiene conto in particolare dell'osservanza, nel caso concreto, delle linee guida e delle buone pratiche accreditate dalla comunità scientifica nazionale e internazionale.

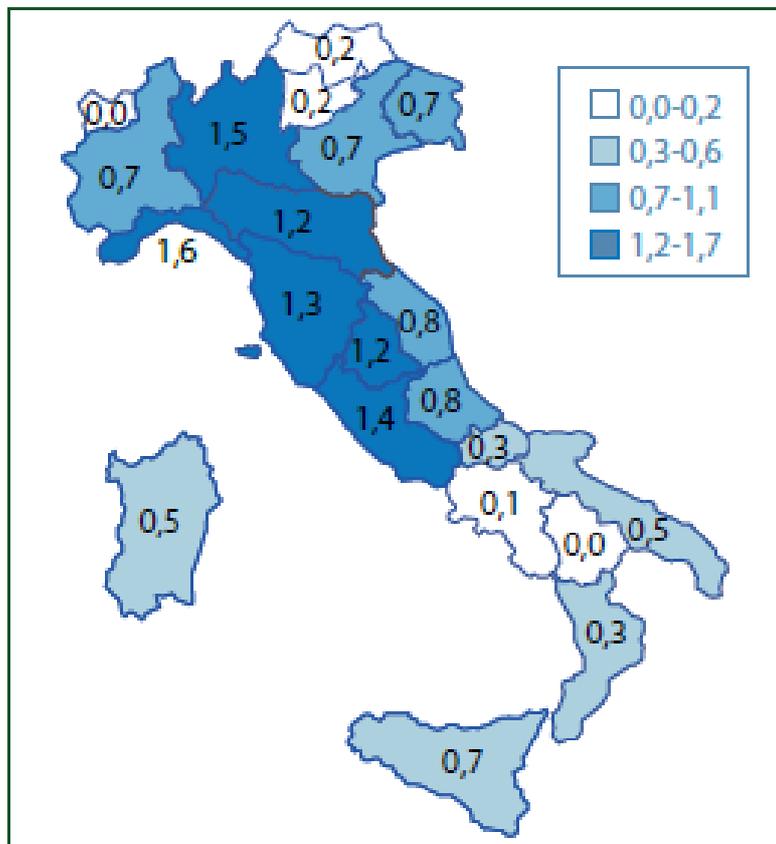
- favorire l'ottenimento della migliore risposta immunovirologica del singolo paziente;
- ridurre il rischio di trasmissione dell'infezione (trattamento come prevenzione);
- standardizzare ed ottimizzare la gestione del paziente, per migliorare l'efficacia della terapia farmacologica attualmente disponibile;
- validare nella pratica clinica l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti disponibili, sviluppando indicatori di efficacia ed appropriatezza;
- ottimizzare e coordinare gli interventi di gestione per ottenere un maggior controllo sulle cause di formazione dei costi.

Il presente PDTA va quindi inteso come raccomandazione per la corretta applicazione professionale circa la diagnosi, la cura e la presa in carico del paziente HIV, nella costante ricerca dell'appropriatezza clinica e, ove possibile, di una minimizzazione dei costi complessivi della malattia, sempre finalizzata al conseguimento degli obiettivi di salute in questa popolazione.



Per i casi conclamati di AIDS la Lombardia si attesta come la seconda regione a più alta incidenza nazionale, con 1,5 casi ogni 100.000 residenti (Figura 6).

Figura 6: incidenza di AIDS per 100.000 residenti per regione di residenza al 31 dicembre 2019, fonte: Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità Volume 33 numero 11, novembre 20120



APPROPRIATEZZA NELLA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CON MALATTIA DA HIV

INFEZIONE ACUTA/PRIMARIA. La definizione di infezione primaria da HIV-1 si riferisce al periodo compreso tra l'infezione e la positivizzazione del *test* anticorpale, cioè la piena sierconversione confermata mediante tecnica *Western Blot*. La sintomatologia da infezione primaria da HIV (che in alcuni casi può essere asintomatica) è caratterizzata da una durata dei sintomi variabile, ma solitamente compresa tra 1 e 3 settimane. La sindrome clinica da infezione acuta da HIV (*acute retroviral syndrome, ARS*), presente dal 40 al 90% dei casi, è contemporanea all'insorgenza della risposta immunitaria da parte dell'ospite e concomitante alla comparsa di una elevata carica virale a livello plasmatico. Le caratteristiche più comuni e più importanti includono febbre, *rash*, malessere, stanchezza, artralgie, faringite, cefalea e linfadenopatia. La sintomatologia sopra descritta è cruciale per la diagnosi di HIV e deve essere nota non solo agli specialisti di malattie infettive ma soprattutto ai medici che intercettano più frequentemente i pazienti affetti da infezione primaria. Da qui, l'importanza di una corretta e costante sensibilizzazione di altri professionisti (medici di base, medici di pronto soccorso, etc...).

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

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

La durata dei singoli stadi è variabile, e lo stadio di durata maggiore è lo stadio V (circa 70 giorni). Una diagnosi rapida ed un trattamento tempestivo sono fondamentali per migliorare l'*outcome* dell'infezione primaria da HIV.

INFEZIONE CRONICA. In pazienti non trattati, la diagnosi d'infezione cronica da HIV-1 è caratterizzata dalla presenza di anticorpi anti HIV-1 e, nella maggior parte dei casi, dall'evidenza di replicazione attiva di HIV.

Nel contesto dell'infezione cronica, al fine di ottenere una più precisa datazione dell'infezione da HIV, è possibile eseguire il test di avidità di HIV, che misura l'indice di avidità delle IgG per HIV, e che in tale modo permette di distinguere tra infezione recente (i.e. indice di avidità basso = infezione acquisita nei 6 mesi precedenti all'esame) ed infezione meno recente (i.e. indice di avidità alto = infezione acquisita prima dei 6 mesi

precedenti all'esame). Numerosi dati di letteratura hanno avallato utilità del test di avidità soprattutto a scopi epidemiologici, permettendo di meglio stimare gli andamenti temporali e geografici dei dati di incidenza e di prevalenza, fornendo ausilio nelle proiezioni sull'andamento dell'epidemia e sulla razionalizzazione delle risorse e degli interventi di prevenzione ... (Kothe D et al. JAIDS 2003; 33; Suligoi B et al. J Clin Microbiol. 2002; 40; Parekh BS et al. AIDS Res Hum Retroviruses 2002; 18; Barin F et al. J Clin Microbiol. 2005; 43)

La concentrazione di HIV-RNA nel plasma è il marcatore surrogato standard e consente di prevedere il rischio di progressione clinica dell'infezione (marcatore prognostico) e di valutare l'entità della risposta terapeutica (marcatore di efficacia). L'obiettivo principale della terapia antiretrovirale di combinazione, in tutti i pazienti, consiste nel ridurre la viremia al di sotto della soglia di rilevabilità (*undetectability*) e mantenerla tale per il maggior tempo possibile. Per convenzione, e nonostante la disponibilità di test ad elevata sensibilità, ancor oggi si ritiene che il valore di viremia inferiore a 50 copie/ml possa essere equiparato alla soglia di non rilevabilità, dato il suo peso clinico riconosciuto grazie ai numerosissimi studi che utilizzano tale valore come *outcome* virologico. Al momento le linee guida suggeriscono di attenersi nei criteri di valutazione del fallimento virologico su una viremia superiore alla soglia di 50 copie/ml, confermata in almeno due determinazioni consecutive. Per prassi consolidata degli studi più recenti, un valore unico di viremia >1.000 copie/ml è anch'esso considerato indicatore di fallimento virologico: entrambe le suddette definizioni di fallimento, tuttavia, ai fini delle decisioni terapeutiche, dovranno essere considerate nel contesto dei parametri clinici e immunologici (viremia pre-terapia, aderenza, ecc). Le linee guida recanti indicazioni *"sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1"* assumono la centralità della continuità di cura² nel trattamento dell'infezione da HIV. In particolare, *"la maggiore sopravvivenza ed il conseguente invecchiamento della popolazione HIV a cui si associa un aumento delle comorbidità ... (omissis)... (implica che) la valutazione clinica (debba) andare oltre gli aspetti strettamente HIV correlati ed ampliarsi con la gestione di comorbidità (es. cardiovascolare, ossea, renale, metabolica), politerapie, patologie geriatriche, condizioni di disabilità e marginalità sociale). In questo contesto un approccio multidisciplinare consente di costruire un percorso di cura nel quale si integrano le competenze dello specialista HIV con quelle degli altri specialisti"*, (SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali), Ministero della Salute (2017, *Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1*, pp. 1-148)

² *"La continuità di cura (continuum of care) descrive un percorso costituito dalla diagnosi, la presa in carico nel progetto di cura (linkage to care), l'inizio della terapia e l'aderenza ai farmaci (engagement in care), il mantenimento in cura (retention to care)"*.

permettendo la costruzione di un percorso di assistenza condiviso e necessario per garantire una personalizzazione dell'intensità di cura.

PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CRONICO: ALCUNE INDICAZIONI RELATIVE AL PAZIENTE HIV-POSITIVO NEL CONTESTO DELL'ATTUALE NORMATIVA REGIONALE.

L'approccio delle Linee Guida Italiane sopra evidenziato, ben si allinea con quanto previsto dal Piano Nazionale delle Cronicità ed in particolare dalla DGR X/4662 del 23/12/2015 di Regione Lombardia avente ad oggetto "Indirizzi regionali per la presa in carico della cronicità e della fragilità in Regione Lombardia 2016-2018" che ha dato il via all'attuazione un nuovo approccio per la gestione di malati cronici che prevede la valutazione multidisciplinare del paziente. Di seguito alcune considerazioni su tale riforma nel contesto della assistenza al paziente HIV-positivo

A) Ruolo delle Unità Operative di Malattie Infettive

Come previsto dalla "Deliberazione Regionale N° X / 6551 del 04/05/2017" anche per l'infezione da HIV/AIDS, come per tutte le altre 62 categorie di cronicità, i pazienti sono suddivisi in 3 classi a complessità decrescente:

- Livello 1: soggetti ad elevata fragilità clinica in cui sono presenti oltre la patologia principale almeno tre co-morbilità
- Livello 2: soggetti con cronicità poli-patologica in cui è presente la patologia principale e una o due co-morbilità
- Livello 3: soggetti con una cronicità in fase iniziale, presenza della sola patologia principale.

Sebbene le attuali disposizioni normative possano prevedere che la presa in carico del paziente HIV-positivo, in particolare per i pazienti con livello di complessità 3, possa essere effettuata anche da Cooperative di medici di Medicina Generale o da altri soggetti accreditati, il gruppo di approfondimento tecnico (GAT) regionale ritiene che l'attività di Gestore, quindi di presa in carico e organizzazione di tutti i servizi sanitari per rispondere ai bisogni di salute di ogni singolo paziente affetto da infezione da HIV, debba essere effettuato da enti ospedalieri accreditati che abbiano al loro interno Unità Operative (UO) di Malattie Infettive. E' importante infatti sottolineare come l'attuale modello di gestione del paziente HIV-positivo in Italia, affidato alle UO di Malattie Infettive, abbia garantito una "continuità di cura" e una qualità delle cure ritenute oggi tra le migliori nei paesi avanzati, come testimoniano l'elevato tasso di successo virologico e le elevate percentuali di mantenimento in cura (*retention in care*) dei pazienti affetti da tale patologia nel nostro paese. Ciò deriva in primo luogo dalla sempre più complessa conoscenza specialistica che

tale patologia richiede ma, soprattutto, da modelli di assistenza sperimentati con successo negli anni anche attraverso la costruzione di reti multidisciplinari.

B) Appropriatelyzza clinica nel follow-up del paziente HIV-positivo.

La DGR X/4662 sulla presa in carico della cronicità introduce la necessità di definire il percorso assistenziale più idoneo al soggetto affetto da patologia cronica. Questo tipo di approccio è quanto mai essenziale nel *follow-up* clinico del paziente HIV-positivo dove, oltre alla valutazione dell'efficacia immunovirologica della terapia antiretrovirale, oggi è obbligatorio prendere in considerazione le diverse co-morbidità che accompagnano in modo specifico la malattia da HIV. Il *follow-up* del paziente HIV-positivo deve basarsi su una valutazione clinico-anamnestica, di laboratorio e strumentale che adotti, secondo la logica sottesa dal DGR citata, un atteggiamento culturale basato sull'appropriatelyzza degli interventi e sulla valutazione della loro efficacia, che tenga conto del rapporto costo-beneficio degli stessi. La corretta gestione del paziente HIV-positivo è molto complessa in quanto risente di numerose variabili – quali le caratteristiche individuali di ogni singolo paziente (età, sesso, ecc.), lo stadio della malattia, la durata della stessa e la presenza di co-morbidità infettive e non – che ne condizionano l'evoluzione clinica e la prognosi. In questo documento, **a scopo esemplificativo**, sono state individuate alcune macro-categorie di pazienti (paziente *naive*, paziente in trattamento con soppressione virologica, paziente con concomitante epatopatia cronica) per le quali sono state disegnate specifiche *flow-chart* per l'appropriato *follow-up* clinico. Tali proposte hanno come riferimento le “Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1” redatte da SIMIT in sintonia con il Ministero della Salute.

Nell'anno 2020 a causa della pandemia da SARS CoV 2 per le regole di distanziamento che hanno comportato nella regione Lombardia la chiusura degli ambulatori dedicati è stato difficile se non impossibile mantenere una adeguata offerta di assistenza ambulatoriale in presenza. L'impiego della telemedicina da parte degli specialisti ospedalieri **è stato e potrà essere uno strumento utile**, anche in considerazione del fatto che la giunta regionale ha approvato le indicazioni per la attivazione di servizi sanitari erogabili a distanza (deliberazione XI/3528 del 5/8/2020). L'attivazione del servizio di televisita richiede la adesione preventiva del paziente e consente di erogare le visite erogabili in modalità tradizionale garantendo la tracciabilità delle prestazioni e dei percorsi amministrativi delle visite specialistiche ambulatoriali (allegato A DL 3528).

Percorso cronicità - Livello di complessità 3

CATEGORIA 1: PAZIENTE HIV-POSITIVO NAIVE ASINTOMATICO (NON AIDS)

Esordio		Inizio terapia	4 sett post terapia	Ogni 4 mesi	Ogni anno	Al bisogno
Tipologia	Prestazione					
AMBULATORIALE	Visita Infettivologica	x	x	x (poi ogni 2 mesi fino a soppressione viremia)	x	
	Piano terapeutico		x		x	
	Valutazione aderenza			x	x	
	Valutazione stili di vita	x			x	
	Valutazione tollerabilità terapia			x	x	
	Valutazione co-morbidità	x				x
	Visite altri Specialisti					
LABORATORIO	HIV-RNA plasmatico	x ^A		x (poi ogni 2 mesi fino a soppressione)	x	
	Linfociti CD4	x ^A			x (1 valutazione dopo 3 mesi inizio)	
	Rapporto CD4/CD8	x ^A			x	
	Test resistenza PR e RT	x				
	Test resistenza INI	x				
	Emocromo	x ^A		x	x	
	Creatinina	x ^A		x	x	
	ALT/AST, gGT, Bilirubina tot*	x		x	x	
	Esame urine	x		x	x (se tx con TDF)	x
	HLAB57	x				
	Profilo lipidico (Col T, LDL, HDL, TGL)	x			x (poi una volta l'anno se valori nella norma)	x
	Glicemia	x		x	x (poi una volta l'anno se valori nella norma)	x
	CPK	x		x (se INI o statine)	x (se INI o statine)	x
	Fosforemia	x			x (se tx con TDF)	x
	Calcemia	x				x
	25OH Vitamina D	x				x
	Sierologia HBV (HBsAg, HBsAb, HBcAb) HCV, HAV	x				x
	Sierologia Lue	x				x
	Sierologia Toxo	x				x
	Sierologia CMV	x				x
TST o test IGRA (se CD4 > 200)	x					
ESAMI STRUMENTALI VALUTAZIONE CO-MORBOSITA'	Framingham (> 40 anni)	x				x
	BMI	x			x	
	Pressione sanguigna	x			x	
	eGFR	x			x	
	FRAX (>40 anni)	x				x
	DXA (Uomini > 50 anni, Donne in menopausa, FRAX > 10%)	x				In relazione alla diagnosi
	Rx torace (se pz proveniente da paesi ad alta endemia per TB)	x				
	Spirometria (Se fattori di rischio BPCO)	x				x
TC torace a basse radiazioni (> 55 anni e pack/year ≥30)	x				x	

	Eco addome (se HBV+ e/o HCV+ o transaminasi alterate)		x			x (ogni 6 mesi se cirrosi)	
	Vis ginecologica	x				x	
	PAP test	x				x°	
	Anoscopia (MSM)						x

* Anche bilirubina frazionata se terapia con Atazanavir; °Ogni 1-3 anni in relazione all'età e ai precedenti PAP test; ^ Esami da ripetere se il paziente non inizia la terapia entro 6 mesi la valutazione al baseline.

Percorso cronicità – Livello di complessità 3

CATEGORIA 2: PAZIENTE HIV-POSITIVO STABILE IN SOPPRESSIONE VIROLOGICA > 2 ANNI, CD4+ > 500/MMC, No Co-MORBOSITÀ

		Esordio	Ogni 6 mesi	Ogni anno	Ogni 2 anni	Al bisogno
Tipologia	Prestazione					
AMBULATORIALE	Visita Infettivologica	x	x			
	Piano terapeutico	x		x		
	Valutazione aderenza	x	x			
	Valutazione tollerabilità terapia	x	x			
	Valutazione co-morbosità	x		x		
	Visite altri Specialisti					x
LABORATORIO	HIV-RNA plasmatico	x	x			
	Linfociti CD4	x	x			
	Rapporto CD4/CD8	x		x		
	Emocromo	x	x			
	Creatinina	x	x			
	ALT/AST, gGT, Bil T	x	x			
	Esame urine	x	x (se tx con TDF o ATV/r)	x		
	Profilo lipidico (Col T, LDL, HDL, TGL)	x		x*		
	Glicemia	x		x		
	CPK (se tx con INI o statine)	x	x	x		
	Fosforemia	x	x (se tx con TDF)	x		
	Calcemia	x		x		
25OH Vitamina D	x		x			
ESAMI STRUMENTALI VALUTAZIONE CO-MORBOSITA'	Framingham	x		x		
	BMI	x		x		
	Pressione sanguigna	x		x		
	eGFR	x		x		
	FRAX (>40 anni)	x		x		
	DXA (Uomini > 50 anni, Donne in menopausa, FRAX > 10%)	x				In relazione alla diagnosi
	Spirometria (Se fattori di rischio BPCO)	x		x		
	TC torace a basse radiazioni (> 55 anni e pack/year ≥30)	x		x		
	Eco addome (se HBV+ e/o HCV+ o transaminasi alterate)	x		x (ogni 6 mesi se cirrosi)		
	PAP test	x			x°	
Anoscopia (MSM)					x	

* Se paziente dislipidemico o in trattamento con statine i controlli possono essere più frequenti.

° Ogni 1-3 anni in relazione all'età e ai precedenti PAP test

Percorso cronicità – Livello di complessità 3

CATEGORIA 3: PAZIENTE HIV-POSITIVO IN SOPPRESSIONE VIROLOGICA > 2 ANNI EPATOPATIA CRONICA COMPENSATA (STADIO F3 E F4, EPATITE C TRATTATA CON SVR)

		Esordio	Ogni 6 mesi	Ogni anno	Ogni 2 anni	Al bisogno
Tipologia	Prestazione					
AMBULATORIALE	Visita Infettivologica	x	x			
	Piano terapeutico	x		x		
	Valutazione aderenza	x	x			
	Valutazione tollerabilità terapia	x	x			
	Valutazione co-morbosità	x		x		
	Visite altri Specialisti					x
LABORATORIO*	Emocromo	x	x			
	ALT/AST	x	x			
	gammaGT e FA	x	x			
	Creatinina	x	x			
	Bilirubina tot e dir	x	x			
	Sierologia virus epatitici	x				
	Profilo lipidico (Col T, LDL, HDL, TGL)	x		x		
	Glicemia	x		x		x
	Proteine totali e protidogramma	x	x			
	INR	x	x			
	Albumina	x	x			
	Sodio, Potassio	x				x (se terapia con diuretici)
	Crioglobuline	x				x
ESAMI STRUMENTALI VALUTAZIONE CO-MORBOSITA'	FIB-4	x				
	Child Turcotte Pugh	x	x (se F4)			
	MELD	x ^o	x			
	Ecografia addome	x	x			
	Fibroscan	x			x	
	EGDS ^a	x			Se varici non in profilassi	Se negativo basale ogni 3 anni
	BMI	x				x

* Per gli esami di laboratorio attinenti al monitoraggio della infezione da HIV riferirsi allo schema descritto nella Categoria 2 ;
^aSe Piastrine < 150.000 o Fibroscan superiore a 21 Kpa;

^o Inviare paziente per valutazione a Centro Trapianti se MELD 10-12

VALUTAZIONE E PREPARAZIONE DEL PAZIENTE

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

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

In questo senso è necessario:

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

Nel caso in cui il paziente, per un qualsiasi motivo, non voglia o non si senta pronto ad iniziare il trattamento, è necessario programmare uno stretto *counselling* nel quale al paziente andrà ricordata l'importanza del trattamento non solo in un'ottica individuale ma anche in termini di sanità pubblica

QUANDO INIZIARE IL TRATTAMENTO

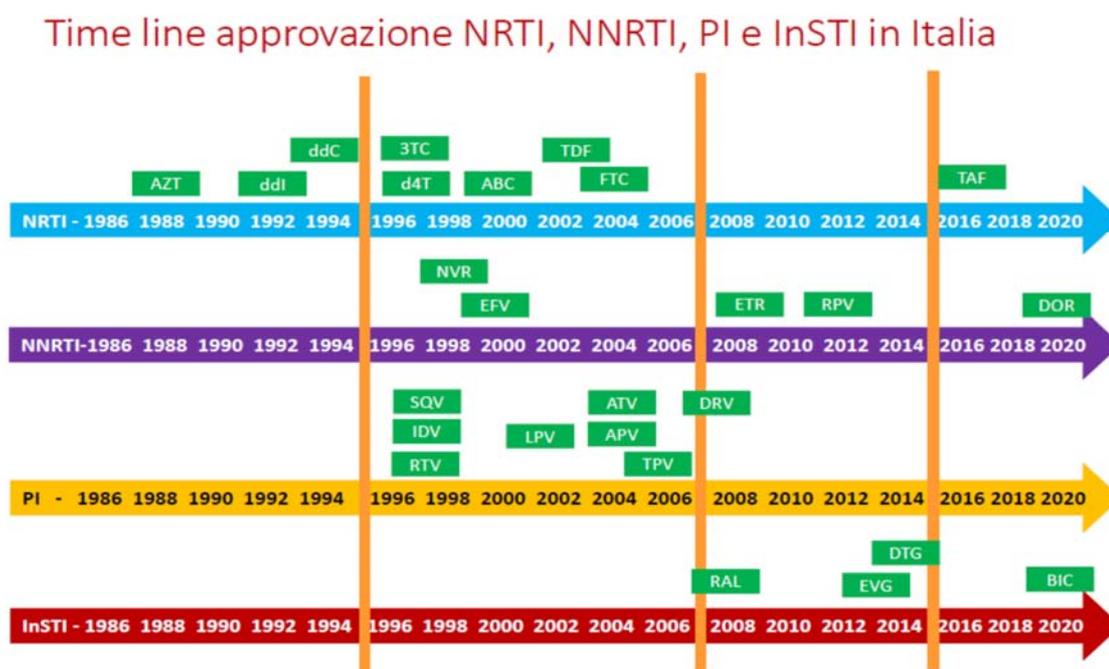
In considerazione dell'indubbio beneficio sulla salute del singolo individuo (il **trattamento precoce** favorisce un miglior e più rapido recupero immunologico ed una protezione nei confronti del rischio di progressione clinica ad AIDS e dello sviluppo di eventi clinici severi non-AIDS definenti) e del fatto che l'allargamento della popolazione trattata abbia un evidente ruolo nella riduzione della trasmissibilità del virus stesso (*treatment as prevention*), in questo PDTA viene confermata l'opportunità di **proporre tempestivamente la cART a tutte le persone con infezione da HIV, indipendentemente dal loro quadro immunovirologico.**

Da ricordare come, in presenza di particolari infezioni opportunistiche, l'inizio del trattamento debba comunque essere differenziato a seconda delle patologie opportunistiche in atto, al fine di curare nel migliore dei modi HIV e co-morbilità e di prevenire l'insorgenza della **sindrome da immunoricostituzione**. A tal proposito si rimanda ai dati di letteratura e alla lettura delle principali linee guida.

LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

Come sopra accennato, le indicazioni sull'utilizzo degli specifici antiretrovirali riportate nel presente PDTA fanno riferimento alle sole molecole che hanno ottenuto la registrazione e la rimborsabilità al momento della pubblicazione dello stesso. Questa edizione del PDTA recepisce l'introduzione della combinazione in singola compressa di dolutegravir/rilpivirina, dolutegravir/ lamivudina, di doravirina e di doravirina/lamivudina/tenofovir difumarato in singola compressa.

Figura 7:



Di seguito riportiamo le tabelle con l'elenco degli antiretrovirali singoli o in combinazione fissa (FDC) e dei regimi terapeutici attualmente più frequentemente utilizzati e i relativi costi (tabella 5 e 6).

Tabella 5 : posologia giornaliera e costo terapia singoli antiretrovirali e co-formulazioni a dose fissa (in grassetto sono evidenziate le molecole a brevetto scaduto)

CLASSE	MEDICINALE	CP/DIE	Costo Terapia Die	Costo Terapia Mese (30gg)	Costo Terapia Anno
NRTI	Abacavir 300 mg	2	€ 2,86	€ 85,80	€ 1.029,60
NRTI	Emtricitabina 200 mg	1	€ 5,11	€ 153,30	€ 1.839,60
NRTI	Lamivudina	1 (300 mg) o 2 (150 mg)	€ 0,19	€ 5,70	€ 68,40
NRTI	Tenofovir 245 mg	1	€ 0,22	€ 6,60	€ 79,20
NRTI	Zidovudina 250 mg	2	€ 3,60	€ 108,00	€ 1.296,00
NNRTI	Doravirina 100 mg	1	€ 6,51	€ 195,36	€ 2.344,32
NNRTI	Efavirenz 600 mg	1	€ 0,39	€ 11,70	€ 140,40
NNRTI	Etravirina 200 mg	2	€ 13,20	€ 396,00	€ 4.752,00
NNRTI	Nevirapina	2 (200mg) o 1 (400mg RP)	€ 0,24	€ 7,20	€ 86,40
NNRTI	Rilpivirina 25 mg	1	€ 7,69	€ 230,70	€ 2.768,40
PI	Atazanavir 200 mg	2	€ 3,70	€ 110,88	€ 1.330,56
PI	Atazanavir 300 mg	1	€ 2,77	€ 83,16	€ 997,92
PI	Darunavir 600 mg	2	€ 3,41	€ 102,30	€ 1.227,60
PI	Darunavir 800 mg	1	€ 2,25	€ 67,50	€ 810,00
PI	Fosamprenavir	2	€ 10,02	€ 300,60	€ 3.607,20
InSTI	Dolutegravir 50 mg	1	€ 16,42	€ 492,60	€ 5.911,20
InSTI	Dolutegravir 50 mg ^{oo}	2 (resistenza integrasi)	€ 32,84	€ 985,20	€ 11.822,40
InSTI	Raltegravir 400 mg	2	€ 12,43	€ 372,90	€ 4.474,80
InSTI	Raltegravir 600 mg	2	€ 12,43	€ 372,90	€ 4.474,80
EIs	Enfuvirtide 90mg/ml	2 flaconi	€ 45,35	€ 1.360,50	€ 16.326,00
EIs	Maraviroc 150/300 mg	2 (da 150 o 300 mg)	€ 26,31	€ 789,30	€ 9.471,60
EIs	Maraviroc 300 mg	4	€ 52,62	€ 1.578,60	€ 18.943,20
booster	Ritonavir	Variabile, 1 o 2 (booster 100 mg)	€ 0,28	€ 8,4 se 1 cp/die	€ 100,80

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

Co-formulazioni a dose fissa (due principi attivi)

CLASSE	MEDICINALE	CP/DIE	Costo Terapia Die	Costo Terapia Mese (30gg)	Costo Terapia Anno
combi NRTI	Abacavir/Lamivudina (600 mg/ 300 mg)	1	€ 0,71	€ 21,30	€ 255,60
combi NRTI	Emtricitabina/TAF (200 mg/10 mg o 200 mg/ 25 mg)	1	€ 11,29	€ 338,78	€ 4.065,36
combi NRTI	Emtricitabina/TDF (200 mg/ 245 mg)	1	€ 0,54	€ 16,20	€ 194,40
combi NRTI	Lamivudina/zidovudina (150 mg/300 mg)	2	€ 0,46	€ 13,80	€ 165,60
PI/booster	Atazanavir/cobicistat (300 mg/ 150 mg)	1	€ 11,92	€ 357,60	€ 4.291,20
PI/booster	Darunavir/cobicistat (800 mg/ 150 mg)	1	€ 12,25	€ 367,53	€ 4.410,38
PI/booster	Lopinavir/ritonavir (200 mg/50 mg)	4	€ 11,92	€ 357,60	€ 4.291,20
2DR	Dolutegravir/ rilpivirina (50 mg/ 25 mg)	1	€ 18,31	€ 549,30	€ 6.591,60
2DR	Dolutegravir/ lamivudina (50 mg/ 300 mg)	1	€ 16,60	€ 497,90	€ 5.974,78

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

CLASSE	MEDICINALE	CP/DIE	Costo Terapia Die	Costo Terapia Mese (30gg)	Costo Terapia Anno
combi NRTI	Abacavir/lamivudina/zidovudina (300 mg/150 mg/ 300 mg)	2	€ 3,96	€ 118,80	€ 1.425,60
STR	Doravirina/lamivudina/TDF (100 mg/300 mg/300 mg)	1	€ 14,37	€ 431,00	€ 5.171,76
STR	Emtricitabina/TDF/efavirenz (200 mg/245 mg/600 mg)	1	€ 0,97	€ 29,10	€ 349,20
STR	Abacavir/lamivudina/dolutegravir (300 mg/150 mg/ 50 mg)	1	€ 21,48	€ 644,40	€ 7.732,80
STR	Bictegravir/emtricitabina/TAF (50 mg/ 200 mg /25 mg)	1	€ 19,96	€ 598,87	€ 7.185,42
STR	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/TAF (150 mg/150 mg/200 mg/10 mg)	1	€ 26,55	€ 796,50	€ 9.558,00
STR	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/TDF (150 mg/150 mg/200 mg/245 mg)	1	€ 26,59	€ 797,70	€ 9.572,40
STR	Emtricitabina/TAF /darunavir /cobicistat (200 mg/10 mg/800 mg/150 mg)	1	€ 21,85	€ 655,50	€ 7.866,00
STR	Emtricitabina/TAF /rilpivirina (200 mg/20 mg/25 mg)	1	€ 19,96	€ 598,78	€ 7.185,42
STR	Emtricitabina/TDF/rilpivirina (200 mg/245 mg/25 mg)	1	€ 19,96	€ 598,78	€ 7.185,42

Tabella 6: regimi di terapia antiretrovirale utilizzati e relativo costo

REGIME TERAPEUTICO	Cp/die	Costo Terapia Die (€)	Costo Terapia Mese (30gg) (€)	Costo Terapia Anno (€)
Abacavir/lamivudin/dolutegravir	1	21,48	644,40	7.732,80
Abacavir/lamivudina + dolutegravir	2	17,13	513,90	6.166,80
Abacavir/lamivudina + atazanavir 300/cobi	2	12,63	378,90	4.546,80
Abacavir/lamivudina + darunavir 800/cobi	2	12,96	388,80	4.665,60
Abacavir/lamivudina + nevirapina	2	0,95	28,50	342,00
Abacavir/lamivudina + raltegravir	3	13,14	394,20	4.730,40
Abacavir/lamivudina + rilpivirina	2	8,40	252,00	3.024,00
Dolutegravir + darunavir 800/ cobi	2	28,67	860,10	10.321,20
Dolutegravir/ lamivudina	1	16,60	497,90	5.974,78
Dolutegravir/ rilpivirina	1	18,31	549,30	6.591,60
Doravirina/ lamivudina/ TDF	1	14,37	430,98	5.171,76
Emtricitabina/ TAF / darunavir 800/ cobi	1	21,85	655,50	7.866,00
Emtricitabina/ TDF + darunavir 800/ cobi	2	12,79	383,70	4.604,40
Emtricitabina/ TDF + darunavir 800 + ritonavir	3	3,07	92,10	1.105,20
Emtricitabina/ TAF / rilpivirina	1	19,96	598,80	7.185,60
Emtricitabina/ TDF / rilpivirina	1	19,96	598,80	7.185,60
Emtricitabina/ TDF + rilpivirina	2	8,23	246,90	2.962,80
Emtricitabina/ TAF + atazanavir 300/cobi	2	23,21	696,30	8.355,60
Emtricitabina/ TDF + atazanavir 300/cobi	2	12,46	373,80	4.485,60
Emtricitabina/ TAF + dolutegravir	2	27,71	831,30	9.975,60
Emtricitabina/ TDF + dolutegravir	2	16,96	508,80	6.105,60
Emtricitabina/TAF + Doravirina	2	17,80	534,00	6.408,00
Emtricitabina/ TAF + raltegravir	3	23,72	711,60	8.539,20
Emtricitabina/ TDF + raltegravir	3	12,97	389,10	4.669,20
Emtricitabina/ TAF / bictegravir	1	19,96	598,87	7.185,42
Emtricitabina/TAF/elvitegravir/cobi	1	26,55	796,50	9.558,00
Emtricitabina/TDF/elvitegravir/cobi	1	26,59	797,70	9.572,40
Emtricitabina/TDF/efavirenz	1	0,97	29,10	349,20
Lamivudina + atazanavir 300/ cobi	2	12,11	363,38	4.360,50
Lamivudina + darunavir 800/ cobi	2	12,44	373,28	4.479,30
Lamivudina + dolutegravir	2	16,61	498,38	5.980,50

prezzi IVA compresa, arrotondamento alla seconda cifra decimale della singola unità posologica come da ultima gara ARCA (aprile 2019).

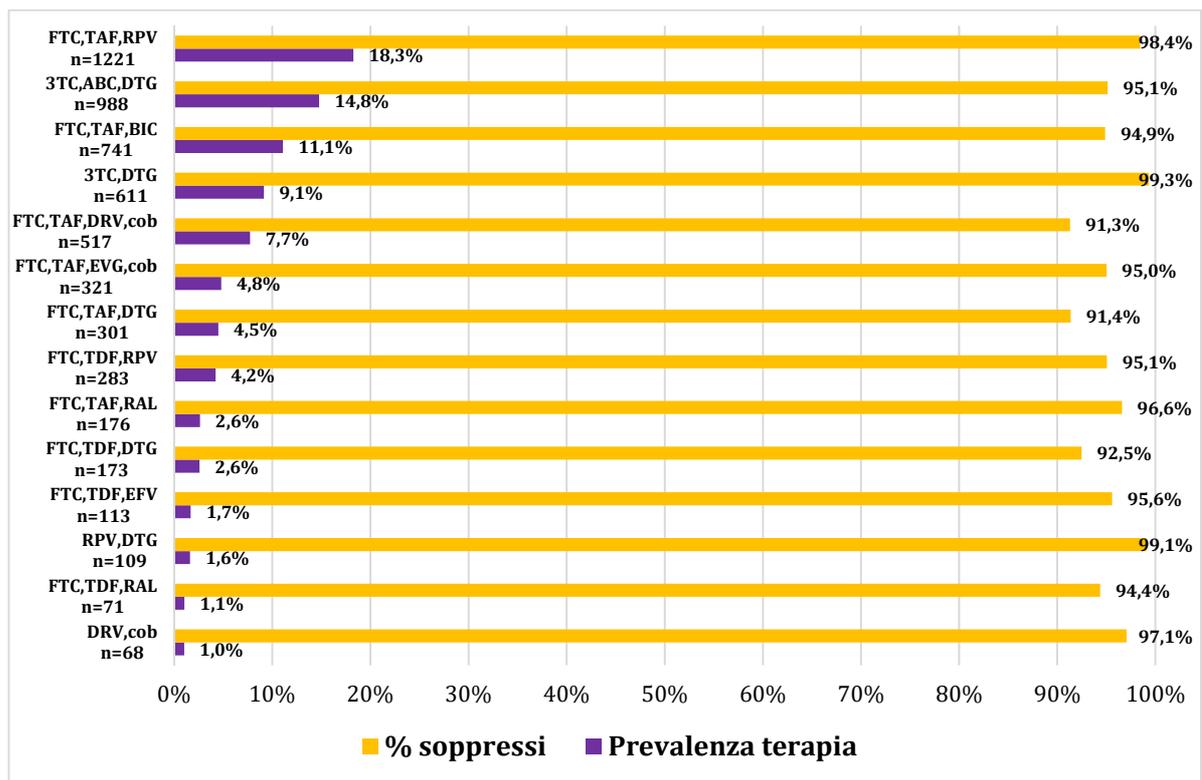
NB: i prezzi vengono aggiornati (rispetto alle precedenti edizioni) a seguito di eventuali ricontrattazioni presso AIFA o dell'entrata in commercio di medicinali generico-equivalenti. Nel caso di farmaci a brevetto scaduto, i prezzi possono differire tra le diverse strutture ospedaliere a seguito di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

A completamento, riportiamo nelle figure sottostanti i regimi maggiormente utilizzati, sia in generale, sia in modo più specifico nei pazienti *naïve*, a livello nazionale e i regimi maggiormente utilizzati in generale in Lombardia nel 2019-2021 (fonte ICONA).

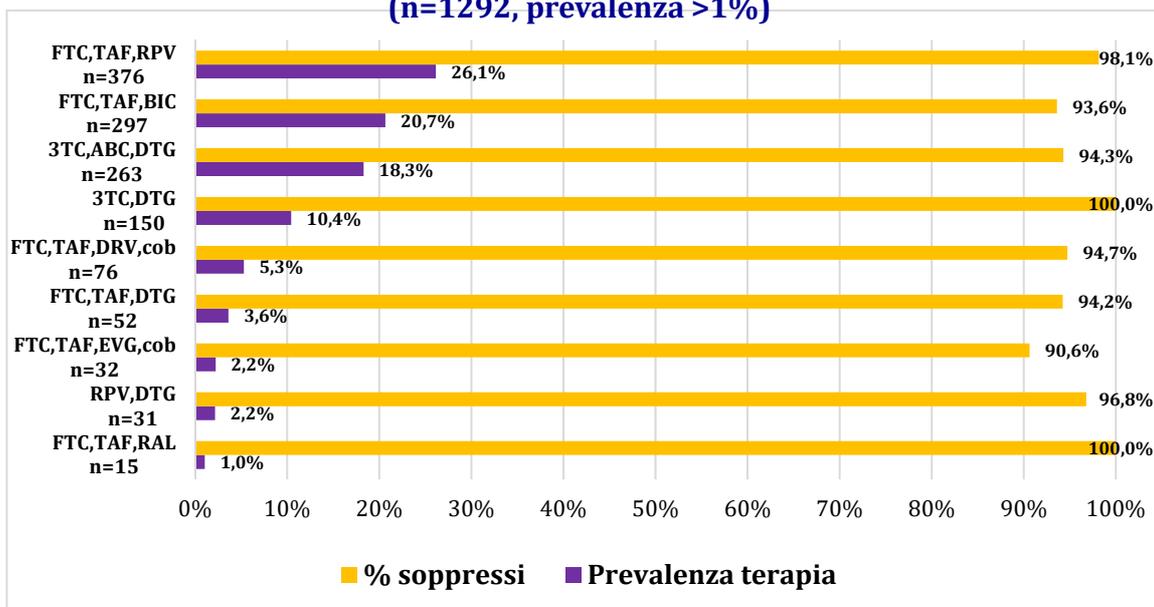
Figure 8-12: regimi di terapia antiretrovirale più frequentemente utilizzati in Italia e in Lombardia



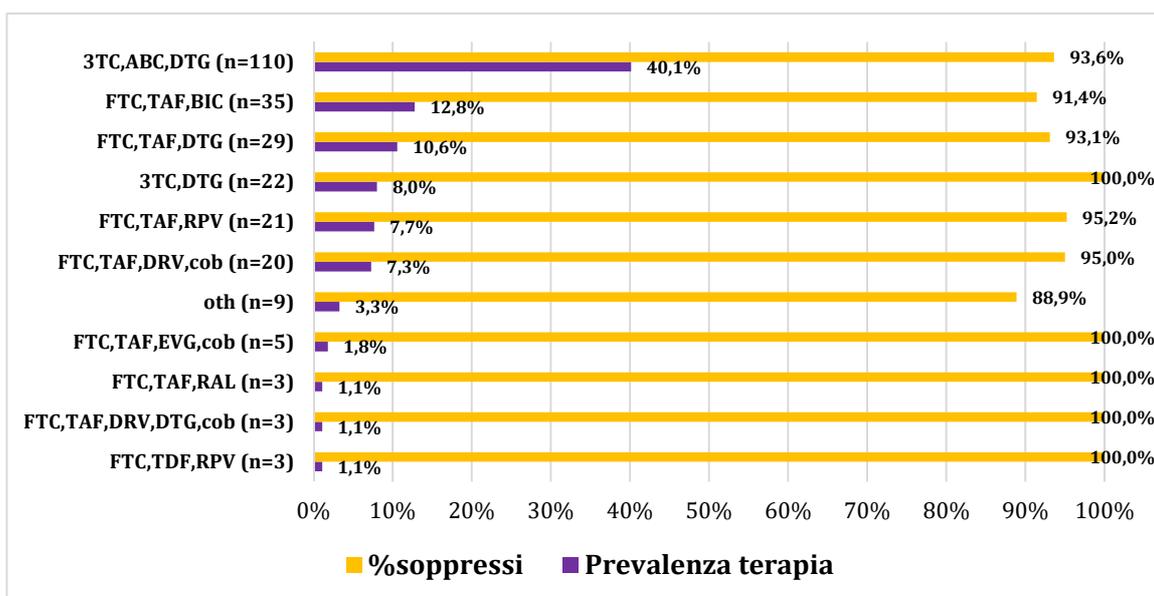
**Regimi di terapia -tutte le linee- utilizzate da giugno 2019 a febbraio 2021
(n=5693, prevalenza >1%)**



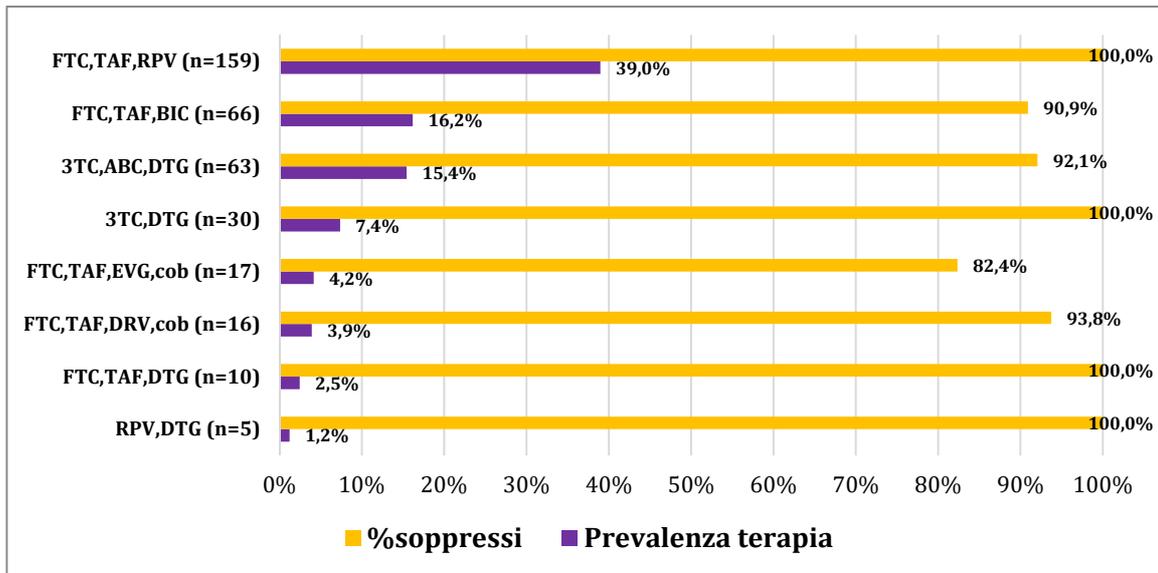
**Regimi di terapia -tutte le linee- utilizzate in Lombardia da giugno 2019 a febbraio 2021
(n=1292, prevalenza >1%)**



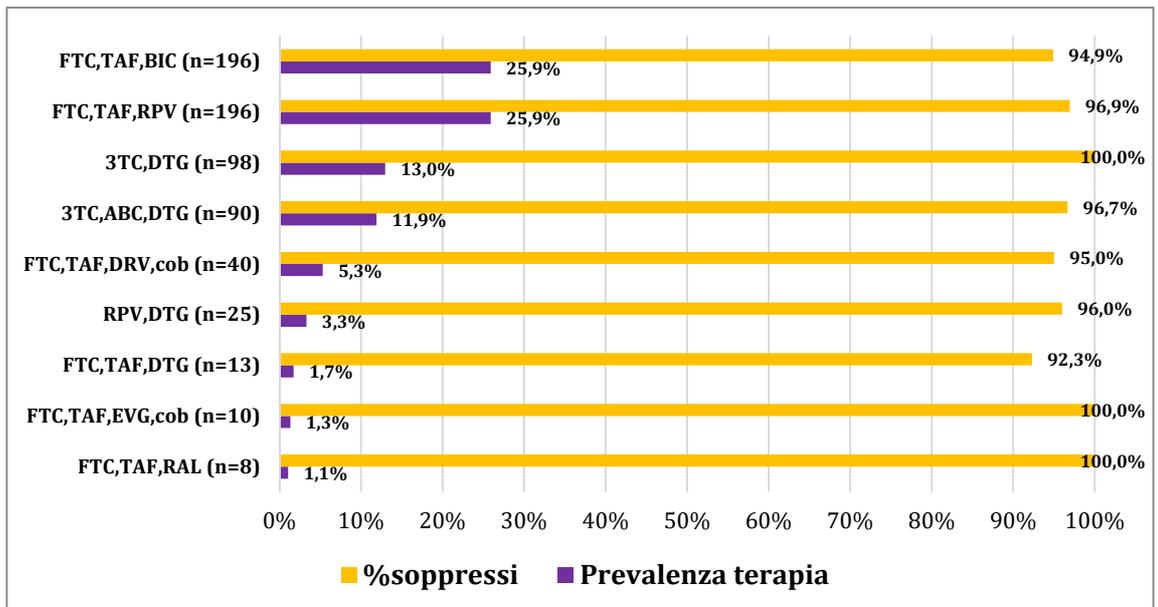
**Regimi di prima linea più utilizzati in Lombardia da giugno 2019 a febbraio 2021
(n=260, prevalenza >1%)**



Regimi di seconda linea più utilizzati in Lombardia da giugno 2019 a febbraio 2021 (n=366, prevalenza >1%)



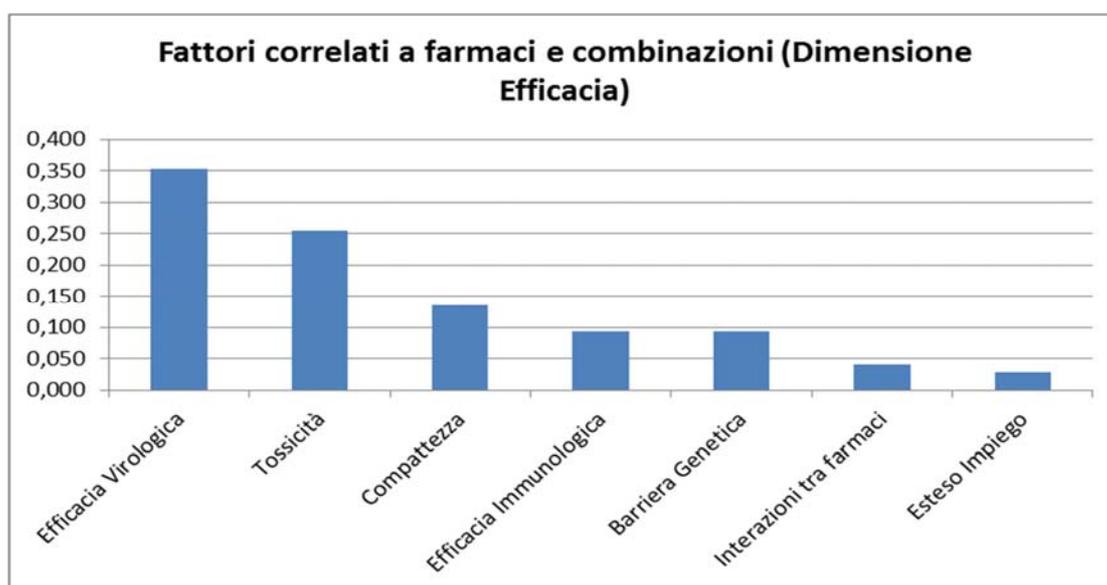
Regimi >= alla terza linea più utilizzati in Lombardia da giugno 2019 a febbraio 2021 (n=676, prevalenza >1%)



CON QUALE REGIME INIZIARE

La scelta dei farmaci con cui iniziare la terapia nel paziente *naïve* deve essere guidata da una valutazione che tenga conto delle peculiarità del paziente (vedi sotto), delle caratteristiche dei farmaci, del costo del singolo farmaco e delle possibili combinazioni. A tal fine si ricorda che a parità di fattori clinici (per es., valore della carica virale plasmatica, caratteristiche genetiche, *etc.*) e non clinici (per es, particolari contesti di popolazione e di condizione) del paziente, le caratteristiche dei farmaci e le combinazioni che devono essere prese in considerazione nella scelta del regime d'esordio hanno un punteggio d'importanza riportato nella figura 13.

Figura 13 – Rappresentazione grafica del peso attribuito dal panel di esperti alle singole dimensioni



Scolari F. Croce D. Sanità Pubblica e Privata, dicembre 2014

L'obiettivo principale quando si prescrive una terapia antiretrovirale iniziale è quello di garantire un regime efficace, sicuro, ben tollerato, al quale sia semplice aderire, allo scopo di raggiungere in breve tempo una viremia non rilevabile persistente e duratura.

Sulla scorta di quanto sopra riportato, prima dell'inizio vanno considerati con particolare attenzione: viremia basale, *nadir* dei CD4 e CD4 basali, test di resistenza basale (quando possibile), HLA-B*5701, le potenziali interazioni degli antiretrovirali con altri farmaci assunti dal paziente. Inoltre, va valutata in modo puntuale la presenza di eventuali comorbilità (in particolare la co-infezione HBV) e i farmaci eventualmente assunti per il trattamento delle stesse e l'eventuale stato di gravidanza o il desiderio di gravidanza (vedi più avanti). Dove possibile, infine, va rispettata la scelta individuale da parte del paziente.

In base agli studi scientifici pubblicati, alle indicazioni delle linee guida nazionali e internazionali, in considerazione dell'importanza di un'attenta gestione dei costi che possa favorire la continua possibilità di accesso al trattamento a tutti coloro che ne hanno

diritto, l’inserimento nei prontuari di molecole innovative, e la possibilità di liberare risorse per il trattamento di altre patologie infettive di pari importanza, il presente PDTA suggerisce, in via preferenziale, **l’utilizzo nei pazienti *naive* di uno dei regimi terapeutici** indicati nella tabella 7. Nell’ottica di un corretto utilizzo delle risorse disponibili, richiamando il concetto di appropriatezza *“niente di meno ma neanche niente di più di quanto è necessario per rispondere al bisogno di salute del paziente”* è **comunque opportuno** che la scelta del regime terapeutico da parte del clinico, a parità di condizioni, **venga guidata anche da criteri di costo-efficacia**, valutando criticamente gli studi presenti in letteratura che analizzano anche questo aspetto. Sottolineiamo come, sempre nell’ottica del rispetto della **libertà prescrittiva del curante**, il gruppo di approfondimento tecnico (GAT) regionale, non ha ritenuto opportuno graduare i differenti regimi suggeriti riportati in tabella (tabella 7), così come avviene nella maggior parte delle linee guida. Ciononostante, l’indicazione complessiva è, laddove possibile, di iniziare il trattamento con un regime INI-based di seconda generazione, come riportato da gran parte delle Linee guida internazionali (EACS 2020, IAS 2020).

Tabella 7: Regimi terapeutici suggeriti sulla scorta dei principali studi clinici randomizzati o di bioequivalenza per il trattamento del paziente *naive*

CLASSE	REGIME RACCOMANDATO	LIMITAZIONI
INI	dolutegravir/ abacavir /lamivudina/(STR)	solo nei casi HLA-B*5701 negativo
	dolutegravir + tenofovir */emtricitabina (FDC)	
	dolutegravir/lamivudina (STR)	
	bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide (STR)	
	raltegravir° + tenofovir*/emtricitabina (FDC)	
	raltegravir° + abacavir /lamivudina (FDC)	Solo nei casi HLA-B*5701 negativo
NNRTI	doravirina/lamivudina/tenofovir diproxil fumarato (STR) rilpivirina/emtricitabina/tenofovir* (STR)^	^regime indicato se HIV RNA basale <100.000 copie/ml e CD4 >200 ul
PI	darunavir/cobicistat(FDC) + tenofovir*/emtricitabina (FDC)	
	darunavir/cobicistat/tenofovir alafenamide/emtricitabina (STR)	

* tenofovir: si intende sia tenofovir diproxil fumarato che tenofovir alafenamide (si invitano i clinici a tener conto dei possibili effetti indesiderati legati alla singola molecola, in considerazione della tipologia del paziente da trattare)

° raltegravir può essere somministrato al dosaggio di 400 mg bid o 1200 mg od

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

ADERENZA ALLA TERAPIA

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

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

OTTIMIZZAZIONE DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

L'ottimizzazione della cART nei pazienti HIV/AIDS con viremia soppressa, prevede spesso una semplificazione della terapia.

Per "semplificazione" si intende ogni modifica del regime atta a migliorare i risultati del trattamento e la qualità della vita del paziente agendo sulla tollerabilità, sul numero di compresse/somministrazioni/farmaci, sulle interazioni farmacologiche.

Soggetti con viremia persistentemente non rilevabile (HIV-RNA <50 copie/ml da almeno 6-12 mesi), sono candidabili a una semplificazione del regime terapeutico, ove possa essere garantita una buona aderenza e non siano presenti in precedenza fallimenti virologici o resistenze documentate a farmaci proposti nel regime semplificato.

Vengono sotto riportate le principali indicazioni alla ottimizzazione della terapia principalmente attraverso una semplificazione dei regimi in atto (riduzione del numero di molecole!) sono:

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

Il notevole numero di trattamenti attualmente in essere non consente di definire cambiamenti standardizzati per ciascuno di essi finalizzati ad una ottimizzazione della terapia soprattutto in considerazione della presumibile tossicità a lungo termine.

Per favorire l'aderenza, sono raccomandate le semplificazioni motivate da passaggio da farmaci non co-formulati a farmaci co-formulati, oppure il passaggio a farmaci che richiedono una sola somministrazione al giorno.

Nella scelta del regime di semplificazione, inoltre, può essere opportuna anche una valutazione dei costi e, in genere, si deve operare una semplificazione solo in caso di parità o riduzione dei costi del regime semplificato rispetto al regime in corso, salvo situazioni di scelte che si rendono necessarie per grave tossicità in atto o prevedibili con valutazioni di lungo periodo, considerando che i farmaci antiretrovirali non sono equivalenti sul piano dell'efficacia e della tossicità.

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

- passaggio da 2NRTI+INI a abacavir/lamivudina/dolutegravir (STR) o a bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide (STR) o dolutegravir/lamivudina (STR).

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

- passaggio da 2NRTI+PI/r a regimi STR contenenti doravirina, rilpivirina, dolutegravir/lamivudina, dolutagravir/rilpivirina, bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide.

La semplificazione può essere operata riducendo il carico farmacologico con regimi a due farmaci PI-based (principalmente con 3TC) o DTG-based (sia con 3TC che con RPV). La de-escalation da 3 a 2 due farmaci è stata studiata con ampi trials randomizzati solo con gli Inibitori dell'integrasi (DTG) più rilpivirina (RPV) o lamivudina (3TC) ed ha mostrato alti tassi di mantenimento del successo virologico.

L'unica importante precauzione che riguarda i regimi a due farmaci è ricordare che questi regimi non sono raccomandati per le persone con coinfezione da HBV.

FALLIMENTO TERAPEUTICO

Con i nuovi regimi di terapia antiretrovirale, oggi, assistiamo sempre meno di frequente a insuccessi terapeutici; tuttavia, va ricordato come soprattutto **il fallimento virologico** possa determinare la progressione della malattia.

Prima di modificare la terapia in soggetti che presentano fallimento virologico, in tutti i casi, è opportuno accertarsi se il paziente sia o meno aderente al trattamento in atto, quali possano essere le cause di un'eventuale non aderenza e le potenziali interazioni farmacologiche che possano aver alterato i livelli dell'antiretrovirale in circolo.

La scelta del regime di terapia in soggetti che presentano fallimento virologico deve essere guidata dai **test di resistenza**, deve prendere in considerazione eventuali resistenze archiviate e deve tenere conto dell'eventuale non aderenza al regime precedente. In genere, è opportuno **utilizzare almeno due farmaci attivi** sulla base del test di resistenza, mantenendo elevata la barriera genetica (il rischio di fallimento in caso di uso di due farmaci a bassa barriera genetica è maggiore). In assenza di almeno due farmaci attivi sarebbe preferibile procrastinare il cambiamento del regime in atto (per es., attendere disponibilità di molecola ad uso compassionevole), a meno che non sussistano condizioni di urgenza, cliniche o immunologiche, che richiedano un'immediata terapia di salvataggio. In tali casi è essenziale utilizzare almeno un farmaco attivo, nel contesto di un'associazione che consideri farmaci ad alta barriera genetica.

Nei casi più complicati è possibile avvalersi del cosiddetto "parere esperto".

In rari casi può accadere che l'esteso profilo di resistenza (spesso unito ad un'aderenza non adeguata) non permetta di ottenere una soppressione virologica ottimale: in questi casi la cART va proseguita con regimi che prendano in considerazione farmaci che minimizzino la tossicità e favoriscano l'aderenza, allo scopo di ritardare il più possibile la progressione clinica. Anche in questi casi l'uso di farmaci ad alta barriera genetica è alquanto importante, per ridurre l'ulteriore progressione virologica, caratterizzata dalla comparsa di ulteriori mutazioni di resistenza che limitino ancor di più eventuali trattamenti futuri

Maraviroc va somministrato solo a pazienti con fenotipo o genotipo R5 determinato con *test* sul tropismo. La dose raccomandata di maraviroc è 150 mg (con potente inibitore del CYP3A con o senza un potente induttore del CYP3A), 300 mg (senza potenti inibitori o induttori del CYP3A) o 600 mg due volte al giorno (con potente induttore del CYP3A senza un potente inibitore del CYP3A) in base ad interazioni con terapia antiretrovirale concomitante ed altri medicinali. In questo senso ricordiamo che la dose di maraviroc deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno se co-somministrato con un regime contenente cobicistat o con un inibitore della proteasi. Al contrario la dose di maraviroc deve essere aumentata a 600 mg due volte al giorno quando co-somministrato con efavirenz in assenza di un potente inibitore del CYP3A4 (l'utilizzo dello stesso in associazione ad efavirenz deve essere riservato a casi con provata necessità clinica, in considerazione del conseguente importante aggravio dei costi).

Fostemsavir, un nuovo inibitore dell'entrata, è stato recentemente inserito con Determina AIFA, pubblicata nella G.U. serie generale n. 202 del 13.08.2020 nell'elenco dei medicinali erogabili dal SSN ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648. (**Principio attivo:** fostemsavir Conf. da: 60 compresse rivestite 600MG - Fascia: L. 648/96 **Costo:** 1 cp 55,00€; Terapia die (2 cp)110 €; Costo confezione (1 mese di terapia) 3.300€). L'indicazione prevista dalla RCP di prodotto è: per il trattamento, in associazione ad altri antiretrovirali, di pazienti con infezione da HIV e virus multi-resistente (MDR), in fallimento virologico. Fostemsavir è prescrivibile per pazienti adulti e adolescenti di età >14 anni (con peso >40 kg), in fallimento virologico, con disponibilità di ≤2 farmaci antiretrovirali attivi, in assenza di alternative terapeutiche che consentano il raggiungimento e il mantenimento di una soppressione virologica stabile nel tempo per resistenza documentata, intolleranza e controindicazioni all'utilizzo di altri farmaci antiretrovirale. Per le altre condizioni richieste per la prescrivibilità fare riferimento ai criteri riportati nell'allegato 1 della Determina AIFA (pag. 34 della G.U. serie generale n. 202 del 13.08.2020). In ogni caso, si invitano i clinici a prendere visione delle interazioni riportate sul foglietto illustrativo prima di decidere il dosaggio da somministrare al paziente di questo farmaco

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

La definizione di **fallimento immunologico** non è di univoca interpretazione e attiene sia al mancato raggiungimento di un valore soglia di linfociti CD4 (almeno 500 cellule/ μ l dopo 6-12 mesi di ART) o un mancato incremento di almeno 50-100 cellule/ μ l rispetto al valore iniziale in 6 mesi di ART o più genericamente la persistenza di CD4 al di sotto delle 200 cellule/ μ l. In presenza di una duratura risposta virologica (intesa come viremia <50 copie/ml dopo 6-12 mesi di ART) si configura la definizione di '*immunological non responders*'. Le strategie terapeutiche nei confronti di tali soggetti sono poco definite in quanto diversi tentativi fatti sia con l'aumento del numero di farmaci antiretrovirali che con l'utilizzo di immunomodulanti o di maraviroc non hanno dato risultati soddisfacenti; l'utilizzo di tali regimi è pertanto sconsigliato al di fuori di protocolli terapeutici.

La presenza di un **fallimento clinico** (inteso come insorgenza di eventi clinici HIV correlati dopo almeno 3 mesi di terapia antiretrovirale) non comporta la necessità di modificare la terapia se il paziente è in soppressione virologica completa e mostra una risposta immunologica adeguata.

QUALITÀ DELLA VITA

La qualità della vita correlata alla salute (*Health Related Quality of Life*, HRQoL) è un aspetto oggi imprescindibile nella pratica clinica. Il miglioramento o il mantenimento di un adeguato benessere psico-fisico, cioè della migliore HRQoL possibile, rientra tra gli obiettivi primari della cART. Nei centri clinici se ne raccomanda il monitoraggio costante, in genere, con la stessa attenzione dei controlli clinici standard di routine.

In letteratura si possono individuare tre principali termini con cui si prende in considerazione la qualità con cui il paziente apprezza la cura (e lo stato di salute): Quality of Life, Health Status e Health Related Quality of Life. Per tutti questi termini si trovano più definizioni, che mutuano, in particolare nelle malattie croniche, il concetto che lo stato di salute definito nel 1948 dall'OMS si è modificato nelle popolazioni con ampie fasce di anziani e dipende dagli impedimenti che la patologia e la sua cura provocano sullo stato di benessere fisico, sociale e psichico. Questo concetto si può trovare nella definizione "how well a person functions in their life and his or her perceived wellbeing in physical, mental, and social domains of health"³

Il monitoraggio della HRQoL può essere fatto attraverso le due scale di misura principali, SF-36 e EQ-5D e si suggerisce di adottarli per un panel stabile della coorte di pazienti in carico, al fine di monitorarlo nel tempo con particolare riferimento alle terapie farmacologiche in uso.

³ Hays RD, Reeve BB. Measurement and modeling of health-related quality of life. In: Killewo J, Heggenhougen HK, Quah SR, editors. *Epidemiology and demography in public health*. San Diego: Academic Press; 2010. p. 195-205.

L'OFFERTA VACCINALE

L'offerta vaccinale per i pazienti con HIV/AIDS è attuata secondo le indicazioni del **Piano Regionale di Prevenzione vaccinale approvato con DGR n° X/7629 del 28 dicembre 2017** che recepisce il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-19⁴. Premesso che i minori sono presi in carico dal centro vaccinale di riferimento per la somministrazione delle vaccinazioni previste dal calendario vaccinale di seguito si specificano i vaccini raccomandati per i pazienti HIV+:

- ✓ Vaccino anti-epatite B - opportuno l'utilizzo vaccino ad alte dosi⁵ (40 µ, HBvaxPRO40 o una doppia dose di Engerix B) con una schedula a 3 dosi (0, 1, 6 mesi), oppure di vaccino adiuvato (Fendrix) con una schedula a 4 dosi a 0,1,2,6 mesi; si ricorda che la vaccinazione anti epatite A non è ricompresa nell'offerta ai pazienti HIV+ che possono però accedere a tale vaccinazione se appartengono ad altre categorie a rischio (soggetti con epatopatia cronica, pazienti con coagulopatie, tossicodipendenti, MSM -men who have sex with men-, soggetti a rischio per soggiorni in aree endemiche)
- ✓ Vaccinazione anti *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) - la schedula raccomandata prevede 1 dose;
- ✓ Vaccinazione anti-HPV - fino a 46 anni, anche per il sesso maschile come da indicazioni della nota di Regione Lombardia n G1.2019.0013043 del 29/03/2019, la schedula raccomandata è di 3 dosi: la seconda dose deve essere effettuata da 1 a 2 mesi dopo la prima dose, la terza dose 6 mesi dopo la prima dose⁶;
- ✓ Vaccino anti Morbillo-Parotite-Rosolia - il vaccino MPR è raccomandato a persone con HIV che non hanno evidenza di severa immunosoppressione (con conta dei linfociti T CD4+ $\geq 200/\mu\text{L}$ ⁷). La schedula prevede 2 dosi (la seconda almeno 1 mese dopo la prima). In caso di severa immunosoppressione si raccomanda la vaccinazione dei soggetti suscettibili conviventi allo scopo di proteggere al meglio i soggetti ad elevato rischio, in quanto per essi non è raccomandata la somministrazione di vaccini vivi attenuati;

⁴ http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2571

⁵ British HIV Association guidelines on the use of vaccines in HIV-positive adults 2015

⁶ <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hpv.html#schedule>

⁷ l'assenza di immunosoppressione grave è definita come percentuale di CD4 maggiore o uguale al 15% per 6 mesi o più per le persone di età pari o inferiore a cinque anni; e percentuali di CD4 superiori o uguali al 15% e conte di CD4 maggiori o uguali a 200 cellule / mm³ per 6 mesi o più per le persone di età superiore a cinque anni - <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/meas.html>

- ✓ Vaccino anti varicella – per pazienti senza segni di immunodeficienza e con CD4 <200/ μ L non utilizzare il vaccino quadrivalente MPRV (Morbilli Parotite Rosolia Varicella) ma il vaccino monovalente per la varicella⁸. La schedula prevede 2 dosi (la seconda almeno 1 mese dopo la prima). In caso di severa immunosoppressione si raccomanda la vaccinazione dei soggetti suscettibili conviventi, allo scopo di proteggere al meglio i soggetti ad elevato rischio, in quanto per essi non è raccomandata la somministrazione di vaccini vivi attenuati;
- ✓ Vaccino anti-meningococco ACWY 1 dose⁹ e vaccino anti meningococco B (2 dosi); si segnala che le limitazioni relative all'età massima segnalate per l'offerta in copagamento non si applicano alla offerta ai pazienti appartenenti alle categorie a rischio per cui è prevista l'offerta del vaccino e quindi anche ai pazienti HIV +;
- ✓ Vaccino anti-pneumococcico – la schedula vaccinale prevede una dose di vaccino 13 valente e una dose di vaccino 23 valente da somministrare almeno 8 settimane dopo la prima dose¹⁰;
- ✓ Vaccino anti-influenzale - da ripetersi ogni anno durante la campagna antinfluenzale nel periodo ottobre-dicembre secondo le indicazioni della Circolare Ministeriale che attiva la campagna antinfluenzale.

Per quanto attiene al programma vaccinale nei confronti di COVID-19, nell'ambito del documento "Le priorità per l'attuazione della seconda fase del Piano nazionale vaccini Covid-19" elaborato dal Ministero della Salute in collaborazione con la struttura del Commissario Straordinario per l'emergenza COVID, AIFA, ISS e AGENAS e volto ad identificare le categorie da vaccinare ed il relativo ordine di priorità, l'infezione da HIV è stata inserita tra le patologie caratterizzate da un aumentato rischio di sviluppare forme severe di COVID-19 ed è dunque inclusa nel gruppo di patologie per le quali sussiste criterio di priorità.

Sebbene non siano stati condotti studi specifici relativi alla efficacia e sicurezza dei vaccini nella popolazione HIV+, quest'ultima è inclusa negli studi clinici dei vaccini a RNA messaggero (mRNA). In accordo con le indicazioni di AIFA, i vaccini COVID-19 attualmente raccomandati per i pazienti HIV+ sono quelli a mRNA, e cioè Comirnaty (Pfizer/BioNtech) (a partire dai 16 anni di età), 2 dosi da 0,3ml (30 μ g) ciascuna a distanza di almeno 21 giorni

⁸ Si intendono bambini con infezione da HIV con percentuale di linfociti T CD4 del 15% o superiore, e bambini più grandi e adulti con un conteggio di CD4 \geq di 200/mL possono essere considerati per la vaccinazione <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/varicella.html>

⁹ <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/mening.html>

¹⁰ <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pneumo.html>

o COVID-19 Vaccine Moderna (a partire dai 18 anni di età), 2 dosi da 0,5 ml (100µg) ciascuna a distanza di almeno 28 giorni.

Referenze:

- <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5452&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto>
- <https://www.aifa.gov.it/vaccini-covid-19>
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;381:403-416.
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383:2603-2615.

Le vaccinazioni sopracitate sono erogate senza costi per il paziente e senza necessità di ricetta medica in quanto la condizione di HIV+ rientra tra le condizioni a rischio per i quali vaccinazione è prevista nell'offerta dei Piani Regionale e Nazionale di Prevenzione Vaccinale. La prestazione può essere erogata nei centri vaccinali delle ASST o in ambulatori dedicati in coerenza con le diverse organizzazioni aziendali. **Le vaccinazioni eseguite devono essere registrate nell'applicativo regionale SIAVR (tutti i centri vaccinali delle ASST hanno accesso a SIAVR).** Per una valutazione corretta delle controindicazioni e delle precauzioni alla somministrazione di un vaccino si segnala la *Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni V edizione*¹¹ a cura del ISS che ha lo scopo di fornire un supporto tecnico per il personale sanitario.

¹¹ http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2759

CONSIDERAZIONI FARMACOECONOMICHE

L'analisi dei consumi (cART, ricoveri, specialistica, farmaceutica convenzionata) per pazienti HIV+ era cresciuto nel tempo fino alla fine del primo decennio degli anni 2000, attestandosi nel 2009 in una cifra attorno agli 11.700 euro per caso per anno in Regione Lombardia. In seguito il costo totale della terapia era diminuito per ottimizzazione dei trattamenti e per una modifica dei prezzi. Oggi si osservano fenomeni di riassetamento di prezzi, di nuove terapie e di conclusione del periodo di durata del brevetto per alcune molecole.

L'analisi dei numeri derivati dal file F di regione Lombardia mostrano come il costo medio/mediano annuale per singolo paziente sia diminuito/stabilizzato progressivamente a partire dal 2010, e come il costo del trattamento dei nuovi pazienti sia stato progressivamente assorbito grazie alla riduzione del prezzo dei farmaci.

Figure 15 e 16: spesa annua totale, totale progressivo pazienti trattati, costo medio paziente

Andamento spesa annua pazienti HIV+ e totale pazienti trattati (HIV+) dal 2004 al 2018

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
N° pz. HIV+ trattati	18.544	19.849	20.917	21.721	22.653	23.803	24.920
Spesa pro capite pz. HIV+ trattati [€]	5.747	5.960	6.682	7.113	7.484,16 (1) 7.351,74 (2)	7.886,32 (1) 7.749,60 (2)	7.782,16 (1) 7.556,80 (2)
Spesa totale pz. HIV+ trattati [€]	106.566.894	118.295.815	139.758.191	154.503.861	169.538.677	187.718.193	193.911.438
Incremento della spesa totale	15,58%	11,01%	18,14%	10,55%	9,73%	10,72%	3,31%

	2012	2013	2014	2015	2016*	2017*	2018*
N° pz. HIV+ trattati	25.843	26.863	27.588	28.400	28.684	30.033	30.545
Spesa pro capite pz. HIV+ trattati [€]	7.803,00 (1) 7.839,84 (2)	7.671,52 (1) 7.839,84 (2)	7.565,17 (1) 7.638,15 (2)	7.469,21 (1) 7.211,96 (2)	7.537,47 (1) 8.382,99 (2)	7.179,23 (1) 7.965,00 (2)	6.947,52 (1) 7.879,20 (2)
Spesa totale pz. HIV+ trattati [€]	201.653.049	206.080.023	208.707.836	212.125.511	216.204.704	215.613.812	212.211.935
Incremento della spesa totale	3,98%	2,5%	1,28%	1,64%	1,92%	-0,27%	-1,58%

E' stata considerata la spesa rendicontata a pazienti con CF ANONIM, FF3 o CARCER.
Ogni codice ANONIM, FF3 o CARCER è stato conteggiato come un unico paziente

(1) Dato medio; (2) Dato mediano

Ipotesi di standardizzazione spesa annua pazienti HIV+ dal 2004 al 2018

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Spesa Media	5.747	5.960	6.682	7.113	7.484,16	7.886,32	7.782,16
Spesa Totale standardizzata	136.795.841	141.865.880	159.051.646	169.310.739	178.145.460	187.718.075	185.238.754
Incremento della spesa totale	11,92%	3,71%	12,11%	6,45%	5,22%	5,37%	-1,32%

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Spesa Media	7.803,00	7.671,52	7.565,17	7.469,21	7.537,47	7.179,23	6.947,52
Spesa Totale standardizzata	185.734.809	182.605.191	180.073.678	177.789.562	179.414.327	170.887.210	165.371.769
Incremento della spesa totale	0,27%	-1,68%	-1,39%	-1,28%	0,91%	-4,75%	-3,23%

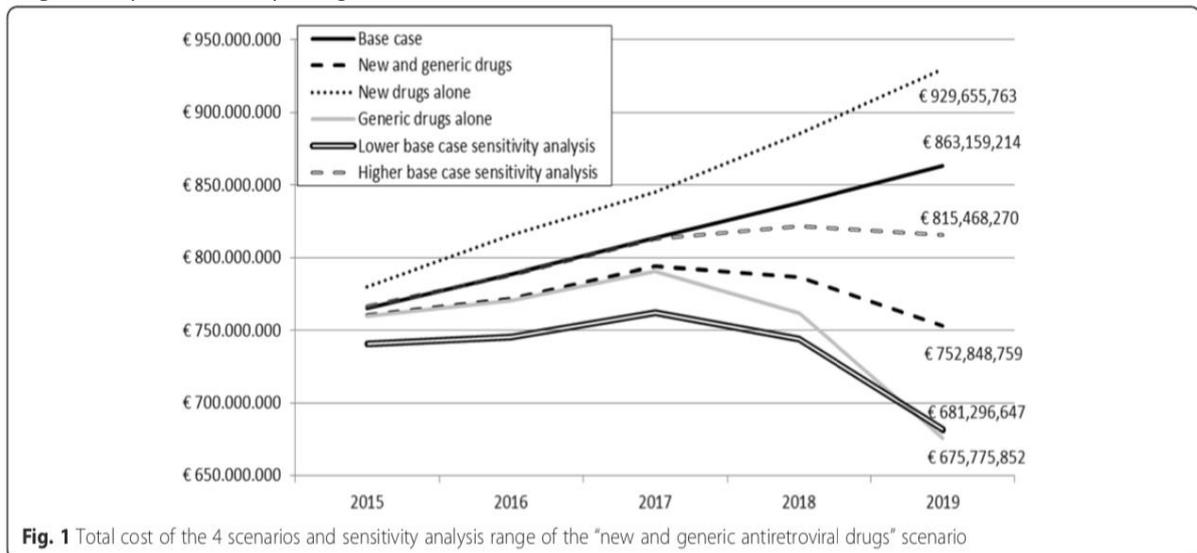
N. PZ Standard (anno 2010)

23.803

La disponibilità di farmaci generico-equivalenti è un'opportunità per assicurare la sostenibilità dei nuovi trattamenti farmacologici antiretrovirali¹², e può essere l'azione più importante per insistere nella diminuzione del costo medio del trattamento.

Una simulazione svolta dal CREMS dell'università LIUC, basata su dati di consumo di antiretrovirali di regione Lombardia e proiettata sul possibile effetto che i farmaci generici avrebbero potuto avere nel corso degli anni in termini di sostenibilità della spesa sanitaria a livello nazionale, mostrava, considerando una differenza tra costo del farmaco generico e del farmaco brand del 50%, una riduzione percentuale in un arco temporale di 5 anni (dal 2015 al 2019) di alcuni punti percentuali rispetto ad uno scenario in cui non era prevista la presenza di nuovi farmaci generici, liberando di fatto importanti risorse atte a sostenere i costi legati all'ingresso delle terapie innovative.

Figura 17: potenziale impatto generici costo antiretrovirali a livello nazionale



Restelli U et al *BMC Infectious Diseases* (2015); 15:323

¹² L'adozione di medicinali equivalenti deve però essere realizzata nel rispetto delle esigenze del paziente, evitando che il singolo debba subire frequenti sostituzioni per il medesimo principio attivo tra le differenti formulazioni disponibili in commercio. Inoltre la sostituzione del medicinale, come avviene per tutte le terapie, deve essere supportata da una specifica opera di informazione.

MONITORAGGIO ED INDICATORI DI RISULTATO

La verifica dei PDTA diventa necessaria al fine di monitorare la corretta gestione dei pazienti in quanto la continuità di cura è una condizione fondamentale per evitare la ripresa della replicazione virale e complicanze. **Si sottolinea l'importanza nonché l'obbligo normativo di effettuale le notifiche di HIV e AIDS secondo le modalità previste dalla Regione: ciò consente di disporre dei dati di incidenza sia per nuove sieropositività che per AIDS necessari per indirizzare anche le scelte in materia di presa in carico¹³.** Le direzioni delle UO di malattie infettive sono inoltre chiamate a verificare l'adeguatezza dell'iter diagnostico/terapeutico dei pazienti con malattia da HIV e l'appropriatezza dell'attività diagnostica e prescrittiva. Secondo l'esperienza dei centri le terapie d'esordio e le ottimizzazioni riguardano circa il 70% delle terapie adottate nel corso di un anno. Pertanto, anche al fine di continuare a garantire la sostenibilità e l'innovazione di nuove terapie in futuro, sono previste in capo alle Direzioni Sanitarie in collaborazione con i Direttori di UO Malattie Infettive e con i Direttori di UO Farmacia, oltre al controllo sull'applicazione dell'obbligatorietà di una puntuale e corretta segnalazione dei nuovi casi di sieropositività secondo i flussi indicati dalle apposite circolari, gli indicatori 1, 2, 6 e 7 (gli altri costituiranno il cruscotto di verifica rapportato alle UU.OO. confrontabili suddivise in piccole-medie e grandi):

- Indicatore 1: differenza di costo medio della corte rispetto alla media della regione (calcolato da Regione)
- Indicatore 2: differenza di costo medio per farmaco in ciascuna categoria (NNRTI, PI, INI, altro) rispetto alla media della regione (calcolato da Regione)
- Indicatore 3: % di pazienti *naïve* che nel corso dell'anno iniziano il trattamento con i regimi terapeutici suggeriti in Tabella 7 sulla base dei dati rendicontati in File F (calcolato dal Servizio di Farmacia in collaborazione con le UU.OO. di Malattie Infettive per la verifica che i pazienti estratti come *naïve* siano realmente tali).
- Indicatore 4: monitoraggio dei tempi di distribuzione degli antiretrovirali da parte dei centri erogatori (calcolato dal Servizio di Farmacia). In considerazione della cronicizzazione della malattia, si specifica che, salvo in casi eccezionali, è **autorizzata l'erogazione di terapia fino a tre mesi di copertura.**

¹³ Si ricorda che nel caso di soggetto a cui si fa diagnosi di AIDS, non precedentemente noto per HIV (pazienti *AIDS presenters*), sono necessarie sia la notifica di HIV che quella di AIDS.

POPOLAZIONI SPECIALI

PAZIENTI AFFETTI DA HIV/AIDS ALL'INTERNO DEGLI ISTITUTI PENITENZIARI

In studi osservazionali indipendenti condotti dal 2005 al 2015 su campioni significativi di popolazione, la prevalenza appare in lieve riduzione dal 8% al 5% circa attuale, che rappresenta comunque un dato oltre 20 volte superiore a quello rilevato nella popolazione generale. La presa in carico da parte dei presidi di malattie infettive e l'offerta terapeutica sono generalmente sovrapponibili a quelli dei servizi di infettivologia per pazienti non detenuti. Insoddisfacente è invece, all'interno del circuito penitenziario, la quota di trattati con viremia stabilmente soppressa. Nettamente superiori alle medie nazionali sono, inoltre, i pazienti con un numero inferiore a 350 cellule/ μ L di T CD4+ e quelli che presentano patologie opportunistiche AIDS correlate e/o epatopatie severe da co-infezione con virus epatitici.

Per tali premesse, ed al fine della corretta applicazione del suddetto PDTA anche in questa sottopopolazione a rischio, si raccomanda l'applicazione ed il monitoraggio dei seguenti criteri secondo un orizzonte temporale di almeno tre anni necessario all'armonizzazione dei processi di cura:

1. Offerta del test HIV, HCV, HBV ai nuovi ingressi in carcere (entro la prima settimana) secondo la modalità "opt-out" (target: 90% degli ingressi)
2. Prevedere l'offerta di cura ai detenuti identificati quali suscettibili di trattamento nel rispetto delle linee guida nazionali e secondo i criteri di rimborsabilità SSN previsti (target: 90% dei diagnosticati)
3. Di questi, assicurare la non rilevabilità della carica virale

GRAVIDANZA

Si invitano i clinici a fare riferimento alle linee guida nazionali 2017.

In particolare, per dolutegravir l'esperienza proveniente da uno studio di sorveglianza sugli esiti alla nascita condotto in Botswana mostrava un lieve aumento dei difetti del tubo neurale; 7 casi su 3.591 parti (0,19%; 95% CI 0,09%, 0,40%) in madri trattate con regimi contenenti dolutegravir al momento del concepimento rispetto a 21 casi su 19.361 parti (0,11%; 95% CI 0,07%, 0,17%) in donne esposte a regimi non contenenti dolutegravir al momento del concepimento.

Se una gravidanza è confermata nel primo trimestre mentre viene assunto dolutegravir, si devono discutere con la paziente i benefici e i rischi di continuare dolutegravir o di passare ad un altro regime antiretrovirale tenendo conto dell'età gestazionale e del periodo di tempo critico dello sviluppo del difetto del tubo neurale.

Inoltre, come da recente nota AIFA “Genvoya (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/ tenofovir alafenamide), Stribild (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/ tenofovir disoproxil), Tybost (cobicistat): aumento del rischio di fallimento del trattamento ”, in considerazione dei dati di farmacocinetica che hanno mostrato una minore esposizione a elvitegravir e cobicistat durante il secondo e terzo mese di gravidanza, aumentando il rischio di fallimento e di trasmissione di HIV da mamma a bambino, **si raccomanda:**

- di non iniziare la terapia con elvitegravir/cobicistat durante la gravidanza
- che le donne che rimangono incinte durante la terapia con elvitegravir/cobicistat passino ad un regime alternativo.

PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE (PPE)

Si invitano i clinici a fare riferimento alle linee guida nazionali 2017.

COVID-19 IN PAZIENTI CON INFEZIONE DA HIV

Dati relativi al rischio di contrarre COVID-19 e di sviluppare quadri clinici gravi nella popolazione HIV+ sono ancora in via di definizione, con dati in parte discordanti attualmente presenti in letteratura. A fronte di dati su coorti europee e statunitensi che non mostravano differenze significative nell’andamento clinico di COVID-19 in pazienti con infezione da HIV, altri studi hanno invece mostrato un rischio aumentato di necessità di ventilazione assistita e morte soprattutto in pazienti con conte di linfociti CD4+ correnti o al nadir basse (<200/ μ l). Poiché sembra oramai acclarato come fattori di rischio associati a forme gravi di COVID-19 nella popolazione generale includano alcune comorbidità la cui prevalenza è aumentata nei pazienti con infezione da HIV (diabete mellito, patologia cardiovascolare, polmonare, renale ed epatica in fase avanzata, fumo attivo o pregresso), è evidente come pazienti con infezione da HIV e presenza di una o più comorbidità presentino un rischio di prognosi infausta di COVID-19 elevato.

A fronte di iniziali suggestioni basate su dati in vitro relative ad un possibile ruolo di alcune molecole antiretrovirali (LPV/r, DRV/c, TDF/FTC) nel trattamento dell’infezione da SARS-COV-2, nessun farmaco antiretrovirale ha ad oggi dimostrato efficacia nell’ambito degli studi clinici controllati. I pazienti HIV+ con COVID-19 devono continuare la terapia antiretrovirale in corso, senza alcuna modificazione .

Va tenuto in considerazione che le persone con infezione da HIV possono essere considerate candidabili all’utilizzo di anticorpi monoclonali anti-SARS-COV2 secondo le indicazioni fornite da AIFA.

Referenze

1. Byrd KM, Beckwith CG, Garland JM, et al. SARS-CoV-2 and HIV coinfection: clinical experience from Rhode Island, United States. *J Int AIDS Soc.* 2020;23(7):e25573.
2. Gervasoni C, Meraviglia P, Riva A, et al. Clinical features and outcomes of patients with human immunodeficiency virus with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2276-2278.
3. Härter G, Spinner CD, Roeder J, et al. COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients. *Infection.* 2020;48(5):681-686.
4. Karmen-Tuohy S, Carlucci PM, Zervou FN, et al. Outcomes Among HIV-Positive Patients Hospitalized With COVID-19. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020;85(1):6-10.
5. Patel VV, Felsen UR, Fisher M, et al. Clinical outcomes by HIV serostatus, CD4 count, and viral suppression among people hospitalized with COVID-19 in the Bronx, New York. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020;86(2):224-230.
6. Shalev N, Scherer M, LaSota ED, et al. Clinical Characteristics and Outcomes in People Living With Human Immunodeficiency Virus Hospitalized for Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2294-2297.
7. Sigel K, Swartz T, Goldern E, et al. Coronavirus 2019 and people living with human immunodeficiency virus: outcomes for hospitalized patients in New York City. *Clin Infect Dis.* 2020;71(11):2933-2293.
8. Stoeckle K, Johnston CD, Jannat-Khah DP, et al. COVID-19 in Hospitalized Adults With HIV. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(8):ofaa327.
9. Vizcarra P, Pérez-Elías MJ, Quereda C, et al. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort.
10. Hoffman C, Casado J, Harter G et al. Immune deficiency is a risk factor for severe COVID-19 in people living with HIV. *HIV Medicine.* 2020;Online ahead of print. Available at:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33368966/#:~:text=Conclusions%3A%20In%20PLWH%2C%20immune%20deficiency,of%20PIs%20or%20tenofovir%20alafenamide>.
16. Tesoriero J, Swain C, Pierce JL, et al. COVID-19 outcomes among persons living with or without diagnosed HIV infection in New York State. *JAMA Netw Open.* 2021;4(2):e2037069.
17. <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/registro-di-monitoraggio-anticorpi-monoclonali-dispensazione-bamlanivimab-etesevimab>

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO DEL BAMBINO

AFFETTO DA MALATTIA HIV/AIDS

Introduzione

Scopo di questo documento è quello di evidenziare la peculiarità del bambino HIV-infetto rispetto all'adulto, in considerazione dell'entità del bambino stesso, al quale vengono somministrati farmaci potenzialmente tossici per un individuo in crescita, con effetti collaterali e con posologia spesso estrapolata dalle indicazioni dell'adulto e per i quali mancano le formulazioni adeguate.

Dall'inizio della epidemia sono stati segnalati al Registro Italiano per l'Infezione da HIV In Pediatria 1900 bambini infetti; di questi 1649 hanno acquisito l'infezione per via verticale.

Attualmente 500 bambini/adolescenti con infezione da HIV sono tutt'ora seguiti nei centri pediatrici di riferimento

Nel bambino, la più rapida progressione dell'infezione e la scarsa predittività del rischio di quest'ultima fornita dai parametri di laboratorio, giustificano un inizio repentino della terapia.

Quando iniziare la terapia antiretrovirale

Le Linee Guida DHHS (1), WHO, PENTA (2) consigliano di iniziare la cART a tutti i bambini e adolescenti infetti a prescindere dallo stadio clinico e dal numero di T CD4+ .

Diversi studi hanno dimostrato un beneficio all'inizio della terapia antiretrovirale precoce. Nei bambini di età <1 anno, il beneficio di un inizio precoce è stato chiaramente dimostrato nello studio CHER (3). Inoltre, in uno studio su due coorti di neonati con HIV in Sud Africa, i bambini che hanno iniziato l'ART a di età <6 mesi hanno avuto un controllo virale più sostenuto dopo aver raggiunto la soppressione rispetto ai bambini che hanno iniziato la terapia di età compresa tra 6 e 24 mesi (4).

Inoltre, in caso di positività evidenziata in età adolescenziale, è particolarmente importante un rapido inizio della c ART per prevenire la trasmissione della infezione.

- 1) Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/PediatricGuidelines.pdf>. Accessed (insert date)
- 2) Foster C, Bamford A, Turkova A, et al. Paediatric European network for treatment of AIDS treatment guideline 2016 update: antiretroviral therapy recommended for all children living with HIV. HIV Med. 2017;18(2):133-134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27385585>.
- 3) Violari A, Cotton MF, Gibb DM, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. N Engl J Med. 2008;359(21):2233-2244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19020325>.
- 4) Shiao S, Strehlau R, Technau KG, et al. Early age at start of antiretroviral therapy associated with better virologic control after initial suppression in HIV-infected infants. AIDS. 2017;31(3):355-364.

Come iniziare la terapia antiretrovirale nel bambino

Il problema della terapia antiretrovirale in età pediatrica è legato a vari fattori tra i quali la carenza di formulazioni pediatriche e di studi di farmacocinetica; ciò comporta il ricorso spesso a terapie *off-label* in particolare nei pazienti in fallimento terapeutico. Nei casi in cui si ritenesse necessario il ricorso a terapie *off-label*, queste devono essere attuate nel pieno rispetto della normativa vigente, in particolare secondo le disposizioni di cui alla legge n. 94/1998, art. 3, comma 2 (cosiddetta Legge Di Bella) a cui si rimanda, prevedendo:

- l'assunzione di responsabilità all'impiego di un medicinale *off-label* da parte del medico prescrittore;
- il consenso informato firmato dal paziente (o di che ne fa le veci).

Tale documentazione deve essere conservata, a cura del medico prescrittore, nella documentazione clinica del paziente.

Compito del pediatra, prima di iniziare una terapia cART, è informare adeguatamente la famiglia e, quando possibile, il bambino, per aumentare al massimo l'aderenza e prevenire eventuali fallimenti terapeutici e compromissione di opzioni terapeutiche alternative. Alcune indicazioni:

- Si raccomanda di iniziare la terapia antiretrovirale utilizzando regimi farmacologici contenenti, per il momento, almeno tre farmaci di due classi diverse; l'obiettivo è preservare la funzione immunitaria e ottenere la rapida diminuzione della replicazione virale, fino alla soppressione della viremia.
- La scelta della cART deve essere guidata dall'esecuzione del test di resistenza in tutti i soggetti naïve: nel caso di infezione verticale, esiste infatti la possibilità di acquisire resistenze materne, e di svilupparne altre durante la profilassi.
- Tutti i regimi ART di prima linea e la maggior parte dei regimi di seconda linea attualmente includono 2 inibitori nucleosidici / nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI) insieme a un farmaco di una classe diversa (3° agente).
- Per quanto riguarda il backbone, attualmente gli NRTI utilizzati [azidotimidina (AZT), lamivudina (3TC), abacavir (ABC), emtricitabina (FTC), tenofovir (TDF)/(TAF)] sono approvati in età pediatrica.

Tabella A – Scelta dei farmaci per l'inizio della terapia.

SCELTA DEI FARMACI PER L'INIZIO DELLA TERAPIA						
		< 1 anno	1-3 anni	3-6 anni	6-12 anni	>12 anni
1°Linea	backbone	ZDV+3TC ABC+3TC	ABC+3TC ZDV+3TC	ABC+3TC	ABC+3TC TDF+FTC	ABC+3TC TAF+ FTC #
	3° farmaco	RAL NVP DTG	RAL DTG LPV/r	DTG RAL	DTG	DTG DRV/r/c BIC *
2°Linea	Backbone	ZDV+3TC	TDF+3TC	ZDV+3TC TDF+3TC /FTC	AZT+ 3TC	ZDV+3TC TDF+FTC
	3° farmaco	LPV/r	NVP	LPV/r EFV DRV/r NVP	DRV/r EFV ATV/r EVG/c # RAL BIC *	RAL ATV/r EVG/c EFV

- *BIC/FTC/TAF 50mg/200mg/25mg: registrazione FDA dall'età di 6 anni, non ancora registrato in Europa
- # TAF+FTC è licenziato solo per >12 anni e 35 kg; TAF/FTC/EVG/c è licenziato > 6 anni e 25 kg

Nelle tabelle B e C sono riportati i dosaggi per l'epoca neonatale, pediatrica e adolescenziale

Tabella B - Farmaci antiretrovirali approvati per la terapia in epoca neonatale.

PRINCIPIO ATTIVO	CLASSE	POSOLOGIA SUGGERITA DA DHHS	POSOLOGIA SUGGERITA DA PENTA
Lamivudina (3TC)	NRTI	< 30 giorni: 2 mg/Kg BID >30 giorni : 4 mg/kg BID	2 mg/Kg BID
Zidovudina (AZT)	NRTI	Prematuri - Endovena: ≥ 30 SG: 1.5 mg/Kg BID x 2 settimane, poi 2,3 mg/Kg BID < 30 SG: 1.5 mg/Kg BID x 4 settimane, poi 2,3 mg/Kg BID - Orale: ≥ 30 SG: 2 mg/Kg BID x 2 settimane, poi 3 mg/Kg BID ≤ 30 SG: 2 mg/Kg BID x 4 settimane, poi 3 mg/Kg BID Neonato a termine Endovena: 3 mg/Kg BID Orale: 2 mg/Kg QID o 4 mg/kg BID	Orale: - Neonato a termine: 4 mg/Kg/dose BID - Prematuri: ≥ 30 SG: 2mg/Kg/dose BID x 2 settimane, poi 2 mg/Kg TID ≤ 30 SG: 2mg/Kg/dose BID x 4 settimane, poi 2 mg/Kg TID Endovena: - Neonato a termine: 1,5 mg/Kg/dose QID - Neonato pretermine: 1,5 mg/Kg/dose BID
Nevirapina (NVP)	NNRTI	<u>Profilassi</u> NICHD-HPTN 040/PACTG 1043 Neonato: 8 mg/kg/dose qod (PN < 2 kg) 12 mg/Kg/dose qod (PN > 2kg) <u>Terapia</u> 34-37 SG: 4 mg/kg/dose BID; > 37 SG 6 mg/kg/dose BID Età 1-4 settimane 6 mg/kg/dose BID	< 14 gg: 6 mg/kg/dose BID ≥ 14 giorni 150-200 mg/m ² OD per 14 giorni, poi 150-200 mg/m ² BID (dose massima/die=400 mg)
Raltegravir (RAL)	INSTI	>37 SG e > 2 kg alla nascita Età 0-7 gg 1,5 mg/kg/dose qg 7-28 gg 3 mg/kg/dose BID 4-6 sett 6 mg/kg/dose BID	
Lopinavir/r (LPV/r)	IP	Età ≥ 14 giorni 42 settimane-6mesi	Soluzione orale : ≥14 giorni 16/4mg/kg o 300/75 mg/m ² BID

Tabella C - Farmaci antiretrovirali per il bambino e l'adolescente

Agente	Dosaggio raccomandato	Formulazione
Abacavir (ABC) Approvazione EMA/FDA : ≥3 mesi	Eseguire test HLA-B*5701 prima di utilizzare il farmaco; non somministrare ABC se HLA-B*5701 positivo (grave reazione di ipersensibilità). ≥3 mesi: 8mg/kg BD o 16mg/kg QD ≥12 anni: 300mg BD o 600mg QD (dose massima: 600mg die).	Compresse : 300mg Soluzione orale: 20mg/ml
Emtricitabina (FTC) Approvazione EMA/FDA ≥4 mesi (EMA) ≥0 mesi (FDA)	Soluzione orale: (≥4mesi): 6mg/kg QD (dose massima 240mg QD) Capsule: (≥33 kg): 200mg QD	Capsule: 200mg Soluzione orale 10mg/ml
Lamivudine (3TC) Approvazione ≥3 mesi (EMA) ≥0 mesi (FDA)	Soluzione orale : ≥0 mesi 3 mg/kg BID ≥3 mesi : 4 mg/kg BID or 8mg/kg QD ≥12 anni: 150mg BID or 300mg QD(dose massima 300mg die)	Compresse : 150mg, 300mg Soluzione orale: 10mg/ml
Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Approvazione EMA/FDA ≥2 anni (FDA) ≥6 anni (EMA)	Le dosi sono calcolate su tenofovir disoproxil fumarate (TDF) Granulato (1 cucchiaino = 40mg): (≥2 anni) 8mg/kg QD Compresse (150, 200, 250, 300mg): (≥2 anni) (17-22kg): 150 mg QD; (22-28kg): 200 mg QD; (28-35kg): 250mg QD; (≥35kg): 300 mg QD	Compresse: TDF 150/200/250mg (tenofovir disoproxil (TD) 123/163/204mg); 300mg (245mg) Granulato: TDF 40mg/1g (33mg/g TD) (1g = 1 cucchiaino)
Tenofovir Alafenamide (TAF) Approvazione EMA/FDA > 12 anni e > 35 kg in combinazione	Solo in combinazione	F/TAF 200/25 mg E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg F/RPV/TAF 200/25/25 mg
Zidovudine (AZT) Approvazione EMA/FDA: Dalla nascita	Sciroppo: dalla nascita: (4-<9kg): 12mg/kg BID; (9-<30kg): 9mg/kg BID; (≥30kg): 300mg BID Capsule: (8-13kg): 100mg BID; (14-21kg): 100mg + 200mg die; (22-30kg): 200mg BID; (≥30kg): 300mg BID Adolescente: 250 mg BID	Capsule: 100mg-250 mg Sciroppo: 10mg/ml Soluzione per infusione: 10mg/ml (fiala da 20ml)
ABC + 3TC Approvazione EMA/FDA; ≥12 anni (EMA) ≥18 anni (FDA)	Eseguire Test HLA-B*5701 prima di iniziare il farmaco; non somministrare se HLA-B*5701 positivo ≥25kg: 1 compressa BID	Compresse: 600/300 mg ABC/3TC

<p>AZT + 3TC</p> <p>Approvazione EMA/FDA ≥ 14kg (EMA) ≥ 30kg (FDA)</p>	<p>14-21kg: ½ compressa BID; 21-30kg: ½ compressa al mattino + 1 compressa alla sera; ≥30kg: 1 compressa BID</p>	<p>Comprese: 300mg/150mg AZT/3TC</p>
<p>ABC + 3TC + AZT</p> <p>Approvazione EMA/FDA : ≥ 18 anni (EMA) ≥ 12 anni (FDA)</p>	<p>Eseguire Test HLA-B*5701 prima di iniziare il farmaco, non somministrare abacavir se HLA-B*5701 positivo.</p> <p>≥12 anni, ≥40kg: 1 compressa BID</p>	<p>Comprese: 300/150/300mg ABC/3TC/AZT</p>
<p>FTC + TDF</p> <p>Approvazione EMA/FDA: ≥ 18 anni (EMA) ≥ 12 anni (FDA)</p>	<p>≥12anni, ≥35kg: 1 compressa QD</p>	<p>Comprese: 200/300mg FTC/TDF</p>
<p>FTC+ TAF</p> <p>Approvazione EMA/FDA >12 anni > 35 kg</p>	<p>≥12 anni, > 35 kg: 1 compressa QD</p> <p>200/25 mg: con DTG, EFV, MCV, NVP, RVP, RAL 200/10 mg con DRV/r, DRV/c, ATV/r, ATV/C, LPV/r</p>	<p>Comprese 200/25mg e 200/10 mg, FTC/TAF</p>
<p>Efavirenz (EFV)</p> <p>Approvazione EMA/FDA: ≥ 3 anni (EMA) ≥ 3 mesi (FDA)</p>	<p>Soluzione orale : ≥3-5 anni : (13-15kg): 360mg QD (12 ml) , (15-20kg): 390mg QD (13 ml) , (20-25kg): 450mg QD (15 ml) , (25-32.5kg): 510mg QD (17 ml) ; ≥ 5 anni: (13-15kg): 270mg QD (9 ml) , (15-20kg): 300mg QD (10 ml) , (20-25kg): 360mg QD (12 ml) , (25-32.5kg): 450mg QD (15 ml) , (32.5-40kg): 510mg QD (17 ml) , (≥40kg): 720 mg QD (24 ml) Capsule: ≥3 anni: (13-15kg): 200mg QD, (15-20kg) : 250mg QD, (20-25kg) :300mg QD, (25-32.5kg): 350mg QD,(32.5-40kg): 400mg QD, (≥40kg): 600 mg QD ≥40kg: 600mg QD (soluzione orale :720mg)</p>	<p>Capsule rigide: 50mg; 100 mg, 200mg Comprese rivestite con film: 600mg Soluzione orale : 30mg/ml</p>
<p>Etravirine (ETR)</p> <p>Approvazione EMA/FDA: ≥ 6 anni</p>	<p>≥6 anni: (16-20kg):100mg BID, (20-25kg):125mg BID, (25-30kg):150mg BID, (≥30kg):200mg BID</p>	<p>Comprese: 25mg, 100mg, 200 mg</p>
<p>Nevirapina (NVP)</p> <p>Approvazione EMA/FDA: ≥ dalla nascita (EMA) ≥ 15 giorni (FDA)</p>	<p>Comprese : 150-200mg/m² QD per 14 giorni (max 200mg/die), poi150-200mg/m² BID (max 400mg/die) ; Comprese RP ≥6 anni: (0.58-0.83m²) 200mg QD, (0.84-1.16m²): 300mg QD, (≥1.17m²): 400mg QD</p>	<p>Comprese: 200mg; 50mg, 100mg, 400 mg RP Sciroppo: 10mg/ml</p>
<p>Rilpivirina (RPV)</p> <p>Approvazione EMA/FDA: ≥ 12 anni</p>	<p>≥12 anni: 1 compressa QD</p>	<p>Comprese: 25mg</p>

<p>EFV + FTC + TDF</p> <p>Approvazione EMA/FDA ≥ 18 anni (EMA) ≥ 12 anni (FDA)</p>	<p>≥12 anni , >40kg: 1 compressa QD</p>	<p>Comprese : 600/200/300mg EFV/FTC/TDF</p>
<p>FTC + RPV + TDF</p> <p>Approvazione EMA/FDA: ≥ 18 anni</p>	<p>≥18 anni: 1 compressa QD</p>	<p>Comprese: 200/25/300mg FTC/RPV/TDF</p>
<p>FTC+RPV+TAF</p> <p>Approvazione EMA/FDA >12 anni</p>	<p>≥12 anni, >35 kg: 1 compressa QD</p>	<p>Comprese 200/25/25 mg or FTC/RPV/TAF</p>
<p>Atazanavir (ATV)</p> <p>Approvazione EMA/FDA >3 mesi (polvere) ≥ 6 anni (capsule)</p>	<p>3 mesi-6 anni: 5-15 kg (ATV/r 200/80 mg); 15-25 kg (ATV/r 250/80 mg) ≥ 6 anni: (15-20kg):150mg OD + RTV 100mg QD, (20-40kg): 200mg QD + RTV 100mg QD, (≥ 40kg): 300mg QD + RTV 100mg QD</p>	<p>Capsule: 150mg; 200mg; 300mg Polvere 50 mg/1,5 g</p>
<p>Darunavir (DRV)</p> <p>Approvazione EMA/FDA approvazione ≥ 3 anni</p>	<p>Soluzione orale ≥3 anni: (10-11kg): 200mg BID+RTV 32mg BID, (11-12kg): 220mg BID+RTV 32mg BID, (12-13kg): 240mg BID+RTV 40mg BID, (13-14kg): 260mg BID+RTV 40mg BID, (14-15kg): 280mg BID+RTV 48mg BID, (15- 30 kg): 380mg DRV BID+50mg RTV BID, (30-40kg): 460mg BID+60mg RTV BID, (≥40kg): 600 mg BID+100mg RTV BID. Capsule: ≥3 anni : (15-30kg): 375mg BID+50mg RTV BID, (30-40kg): 450mg BID+RTV 60mg BID. (≥40kg): 600mg BID+100mg RTV BID o 800mg QD + RTV 100mg QD se "ART experienced"; senza mutazioni per DRV.</p>	<p>Comprese: 75mg , 150mg , 300mg, 400mg , 600mg, 800mg Soluzione orale: 100mg/ml</p>
<p>Lopinavir/ritonavir (LPV/r)</p> <p>Approvazione EMA/FDA: ≥ 2 settimane</p>	<p>Soluzione orale : (senza EFV/NVP) ≥14 giorni (42 settimane-6mesi) 16/4mg/kg or 300/75 mg/m² BID, (≥6 mesi-18 anni): 230/57.5mg/m² BID o (<15kg) 12/3mg/kg, (≥15-40kg): 10/2.5mg/kg BID (max. 400/100mg BID). (con EFV/NVP): (≥6 mesi-18 anni): 300/75mg/m² BID o (<15kg) 13/3.25mg/kg, (15-45kg): 11/2.75mg/kg BID (max. 533/133mg BID). Comprese: (senza EFV/NVP) (15-25kg o 0.5-0.9m²): 200/50mg BID, (25-35kg o 0.9-1.4m²): 300/75mg BID, (>35kg o ≥1.4m²): 400/100mg BID; (con EFV/NVP): (15-20kg o 0.5-0.8m²): 200/50mg BID, (20-30kg o 0.8-1.2m²): 300/75mg BID, (30-45kg or 1.2-1.4m²): 400/100mg BID, (≥45 kg or ≥1.4m²): 500/125mg BID.</p>	<p>Comprese 200/50mg LPV/RTV ; 100/25mg LPV/RTV Soluzione orale: 80/20mg/ml LPV/RTV 5ml=400/100mg</p>
<p>Ritonavir (RTV)</p> <p>Approvazione EMA/FDA: ≥ 2 anni (EMA) ≥ 1 mese</p>	<p>Da utilizzare come booster di IP, non da utilizzare come singolo IP a dose piena</p>	<p>Comprese: 100mg Soluzione orale: 80mg/ml</p>

Enfuvirtide (T-20) Approvazione EMA/FDA ≥ 6 anni	6 -16 anni:: 2mg/kg BID sotto cute (dose max. 90mg BID), (11.0-15.5kg): 27 mg BID, (15.6-20.0kg): 36mg BID, (20.1-24.5kg): 45mg BID, (24.6-29.0kg): 54mg BID, (29.1-33.5kg): 63mg BID, (33.6-38.0): 72mg BID, (38.1-42.5kg): 81mg BID, (≥42.6kg): 90mg BID ≥16 anni: 90mg BID sotto cute	Fiale: 108mg/1.1ml (90mg/1ml)
Maraviroc (MVC) Approvazione > 2 anni (FDA/EMA):	> 2 anni e > 10 kg 150mg BID (con potente inibitore CYP3A4), 600mg BID (con potente induttore CYP3A4), 300mg BID (con gli altri farmaci)	Comprese: 150mg, 300mg Soluzione orale: 20 mg/ml
Dolutegravir (DTG) Approvazione EMA/FDA ≥ 6 anni Comprese 5 mg dispersibili Autorizzazione EMA/FDA ≥ 4 settimane	DTG Registrato > 6 anni; da 14 a < 20Kg: 40 mg/die; >20 kg: 50 mg/die; > 40 kg (senza resistenza per integrasi) 50 mg QD, (con resistenze per integrasi): 50mg BID, con potente induttore CYP3A/UGT1A : EFV, FOS/r, rifampicina) 50mg BID • DTG compresse dispersibili per età ≥ 4 settimane e ≥ 3kg. Per ora <u>non autorizzata in Italia</u>	Comprese: 50mg, 25 mg, 10 mg Comprese dispersibili: 5 mg
Raltegravir (RTG/RAL) Approvazione EMA/FDA: ≥ 4 settimane * <small>*compresse masticabili/granulato</small>	Soluzione orale : (≥ 4 settimane e ≥3-25kg): 6mg/kg/dose BID (max 100mg BD) o (3kg): 1ml (20mg) BID, (4-5kg):1.5ml (30mg) BID, (6-7kg):2ml (40mg) BID, (8-10kg):3ml (60mg) BID, (11-13kg): 4ml (80mg) BID, (14-19kg): 5ml (100mg) BID. Comprese masticabili: (11-14kg): 75mg BID, (14-19kg) 100mg BID, (20-27kg): 150mg BID, (28-39kg): 200mg BID, (≥40kg): 300mg BID. Comprese: (≥6 anni e >25kg o ≥12 anni) 400mg BID; > 18 anni: 600mg + 600 mg qod	Comprese: 400mg – 600 mg Comprese masticabili : 25mg e 100mg Soluzione orale: 20mg/ml NB. Sospensione e le compresse masticabili non sono bio equivalenti alle compresse rivestite .
DTG+ABC+3TC Approvazione EMA/FDA >12 anni	> 12 anni e > 40 kg 1 cp QD	Comprese 50/600/300 mg DTG/ABC/3TC
DTG+ 3TC Approvazione EMA/FDA >12 anni	> 12 anni e > 40 kg 1 cp QD	Comprese 50mg/300mg
EVG/COBI+FTC+TAF Approvazione EMA/FDA >6 anni	≥6 anni, > 25 kg 1 compressa QD	Comprese 150/150/200/10 mg

- DTG/3TC 50mg/300mg ha ricevuto indicazione per età > 12 anni e > 40 kg di peso
- DTG è disponibile in compresse rivestite con film da 10mg, 25mg e 50mg per l'impiego negli adulti, adolescenti e bambini di età pari o superiore a 6 anni e di peso corporeo di almeno 14 kg, DTG compresse dispersibili, per ora non autorizzate in Italia per età ≥ 4 settimane e ≥ 3 kg di peso
-

In merito ai cambiamenti terapeutici, sono validi gli stessi principi indicati nelle sezioni "Ottimizzazione" e "Fallimenti terapeutici", utilizzando i farmaci disponibili per l'età pediatrica.

Approccio al bambino con fallimento della terapia antiretrovirale

La mancata soppressione della carica virale determina un deterioramento dello stato immunologico e una progressione clinica di malattia.

Tutte le possibili cause del fallimento terapeutico vanno indagate (aderenza, dosaggio inadeguato, interazione con altri farmaci, scarso assorbimento)

Qualora vi sia il fallimento virologico va eseguito, in corso di trattamento, il test di resistenza.

Il nuovo regime terapeutico deve prendere in considerazione anche i test di resistenza precedenti (qualora disponibili) e deve comprendere almeno 2 -ma meglio 3- farmaci attivi ed efficaci e deve essere gestito in collaborazione o direttamente da un pediatra infettivologo.

Il target della nuova terapia mira al raggiungimento della soppressione virologica e a preservare il compartimento immunologico

L'aderenza alla terapia antiretrovirale

L'aderenza è il fattore più determinante per la soppressione della viremia in risposta alla terapia antiretrovirale. Il processo di preparazione all'aderenza deve essere avviato prima dell'inizio o del cambio della cART e una valutazione dell'aderenza inclusa durante ogni visita. La valutazione deve riguardare aspetti famigliari, sociali e comportamentali che possono influenzare l'aderenza del bambino e della famiglia e permettere di identificare necessità individuali di intervento. L'alleanza terapeutica con i genitori o i bambini è il primo target per la gestione della cART.

CONCLUSIONI

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

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

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

- *Rappresentanti della DG Welfare regionale: Danilo Cereda, Ida Fortino, Maria Gramegna, Alberto Strada*
- *Esperto di Economia Sanitaria: Davide Croce*
- *Specialisti in Malattie Infettive e/o Pediatria: Paolo Bonfanti, Francesco Castelli, Antonella D'Arminio Monforte, Vania Giacomet, Andrea Gori, Adriano Lazzarin, Giulia Marchetti, Roberto Ranieri, Giuliano Rizzardini, Marco Rizzi*
- *Farmacista: Michela Franzin*
- *Rappresentante Associazioni Pazienti: Rosaria Iardino*