

HTA DI DOLUTEGRAVIR (DTG) NEL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI HIV POSITIVI

SI RINGRAZIANO TUTTI GLI AUTORI DEL REPORT E TUTTI I PARTECIPANTI DEGLI ADVISORY BOARD
PER IL CONTRIBUTO FORNITO ALLA STESURA DEI CAPITOLI

**Maria Luisa Di Pietro, Flavia Kheiraoui, Francesco Di Nardo,
Chiara Cadeddu, Anna Maria Ferriero**

Per il Centro di ricerca in Valutazione delle tecnologie sanitarie, Istituto di Sanità Pubblica,
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Davide Croce, Umberto Restelli

Per il Centro di Ricerca in Economia e Management in Sanità e nel Sociale, Università Carlo Cattaneo - LIUC, Castellanza (VA)
Per la School of Public Health, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa

Marzia Bonfanti

Per il Centro di Ricerca in Economia e Management in Sanità e nel Sociale, Università Carlo Cattaneo - LIUC, Castellanza (VA)

Paolo Bonfanti, Davide Bernasconi De Luca

Per la Struttura Complessa di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera della Provincia di Lecco

Giovanni Di Perri

Per il Dipartimento di Discipline Medico Chirurgiche, Divisione Universitaria di Malattie Infettive, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino

Carlo Federico Perno, Francesca Ceccherini-Silberstein

Per il Dipartimento di Medicina Sperimentale e Chirurgia, Università di Roma Tor Vergata, Roma

Adriano Lazzarin

Per la Divisione di Malattie Infettive IRCCS San Raffaele, Milano

Valter Torri

Per il Laboratorio di Metodologia per la Ricerca Biomedica, IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri



QIIPH - 2014, VOLUME 3, NUMBER 6

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



Indice

| | | |
|----------|--|------------|
| | INTRODUZIONE | |
| | <i>Flavia Kheiraoui, Maria Luisa Di Pietro</i> | 1 |
| 1 | CAPITOLO 1 INQUADRAMENTO DELLA PATOLOGIA DI RIFERIMENTO <i>Anna Maria Ferriero, Flavia Kheiraoui, Paolo Bonfanti,</i> <i>Davide Bernasconi De Luca</i> | 3 |
| 2 | CAPITOLO 2 BURDEN OF ILLNESS <i>Francesco Di Nardo, Chiara Cadeddu, Paolo Bonfanti,</i> <i>Davide Bernasconi De Luca, Umberto Restelli, Marzia Bonfanti, Davide Croce</i> | 20 |
| 3 | CAPITOLO 3 DIAGNOSI E TERAPIA <i>Chiara Cadeddu, Anna Maria Ferriero, Flavia Kheiraoui, Paolo Bonfanti,</i> <i>Davide Bernasconi De Luca</i> | 37 |
| 4 | CAPITOLO 4 DOLUTEGRAVIR, NUOVO INIBITORE DELL'INTEGRASI PER LA CURA DEI PAZIENTI HIV-POSITIVI <i>Giovanni Di Perri, Adriano Lazzarin, Carlo Federico Perno, Francesca Ceccherini-Silberstein,</i> <i>Valter Torri</i> | 59 |
| 5 | CAPITOLO 5 IMPATTO ECONOMICO DI DOLUTEGRAVIR NEL PAZIENTE HIV-POSITIVO <i>Davide Croce, Umberto Restelli, Marzia Bonfanti, Paolo Bonfanti</i> | 88 |
| 6 | CAPITOLO 6 ANALISI ETICA IN UN PROCESSO HTA DI DOLUTEGRAVIR <i>Maria Luisa Di Pietro</i> | 99 |
| 7 | CAPITOLO 7 ELEMENTI CHIAVE PER IL PROCESSO DECISIONALE <i>Maria Luisa Di Pietro, Flavia Kheiraoui</i> | 104 |



QIIPH - 2014, VOLUME 3, NUMBER 6

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

ACRONIMI

- 3TC, lamivudina
 α 1- glicoproteina acida
 ABV, abacavir
 AHD, Advanced HIV disease
 AIDS, Acquired Immune Deficiency Syndrome
 ART, Anti-Retroviral Therapy, terapia antiretrovirale
 ASL, Azienda Sanitaria Locale
 AUC, area sotto la curva concentrazione-tempo
 AUC_{24h}, area sotto la curva concentrazione-tempo di 24 ore
 ATV, atazanavir
 bid, bis in die, somministrazione 2 volte al giorno
 BCRP, Breast Cancer Resistant Protein
 BOC, boceprevir
 BOI, burden of illness, onere della malattia
 C_{24h} , concentrazione a 24 ore
 CAE, Common Adverse Event, evento avverso comune
 C_{max} , concentrazione massima plasmatica
 C_{trough} , concentrazione minima plasmatica (misurata al termine dell'intervallo di dosaggio)
 cART, combined Anti-Retroviral Therapy, terapia antiretrovirale di combinazione
 CCR5, C-C chemokine receptor type 5, recettore C-C per le chemochine di tipo 5
 cDNA, complementary DNA, DNA complementare
 CDC, Centers for Disease Control and Prevention
 CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use
 CNA, Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS
 COI, cost of illness, costo della malattia
 CPE score, CNS penetration-effectiveness score
 CVF, Cervico-Vaginal Fluid, fluido cervico-vaginale
 d4T, stavudina
 DAA, Directly Antiviral Agents
 DALY, Disease-Adjusted Life Years, anni di vita persi e anni vissuti con malattia o disabilità
 dDI, didanosina
 DRG, Diagnosis-Related Group
 DRV, darunavir
 DS, deviazione standard
 EBV (Epstein Barr virus)
 EC₅₀, inibizione massima della crescita virale in vitro
 EFV, efavirenz
 ELISA, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
 E_{max} model, modello sigmoide dell'effetto massimo
 EM, Erythema multiforme, eritema multiforme
 EMA, European Medicine Agency
 EQ-5D, EuroQO 5-D
 EQ-5D VAS, EQ-5D Visual Analogue Score
 ETR, etravirina
 ETV, etravirina
 EVG, elvitegravir
 FC, Fold Changes
 FDA, Food and Drug Administration
 FDC, Fixed Dose Combination
 FI, Fusion Inhibitors, inibitori della fusione
 fosAPV, fosamprenavir
 FSH, follicle-stimulating hormone, ormone follicolostimolante

- FTC, emtricitabina
 HAART , Highly Active Anti-Retroviral Therapy
 HAD, HIV-Associated Dementia
 HBV, Hepatitis B virus, virus dell'epatite B
 HCSUS, HIV Costs and Service Utilization Study questionnaire
 HCV, Hepatitis C virus, virus dell'epatite C
 HHV8, Human Herpes virus 8
 HIV, Human Immunodeficiency Virus
 HPV, Human Papilloma virus
 HRQoL, Health-related quality of life, qualità di vita correlata alla salute
 HTA, Health Technology Assessment
 HTLV-III, Human T-Lymphotropic virus type III
 GAT HIV, Gruppo di Approfondimento Tecnico HIV/AIDS
 IC, intervallo di confidenza
 IC₅₀, concentrazione inibente (il 50%)
 IC₉₀, concentrazione inibente (il 90%)
 ICUR, rapporto incrementale di costo-utilità
 IDU, Injecting Drug User
 INI, Integrase Inhibitors, inibitori dell'integrasi anche INSTI, Integrase Strand Transfer Inhibitors, Inibitori dell'attività di strand transfer dell'integrasi
 IO, infezioni opportunistiche
 IRIS. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, sindrome infiammatoria da immunoricostruzione
 ISS, Istituto Superiore di Sanità
 ITT, Intention to Treat
 LAV, Lymphadenopathy Associated Virus
 LDR, Less Drug Regimen
 LEA, Livelli Essenziali di Assistenza
 LH, Luteinizing Hormone, ormone luteotropo
 LP, late presenter [patients]
 LPV, lopinavir
 MAC, microrganismi antibiotico-resistenti
 MDRD, Modification of Diet in Renal Disease
 MHC, Major Histocompatibility Complex complesso maggiore di istocompatibilità (MHC)
 M/F (rapporto), maschi/femmine (rapporto)
 MOS-HIV, Medical Outcomes Study – HIV Health Survey
 MSDF (algoritmo), mancanza del dato, switch o sospensione del trattamento = fallimento, Missing, Switch, or Discontinuation = Failure
 MSM, Men who have Sex with Men, uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini
 MVC, maraviroc
 MVI, Multi-Vitamin Integrators, integratori/polivitaminici
 NICMs, NonInfectious CoMorbidity, comorbidità non infettive
 NNRTI, Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa
 NRTI, Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa
 NVP, nevirapina
 OBR, Optimized Background Regimen, ottimizzazione del regime
 OCT2, Organic Cationic Transporter 2
 OMS, Organizzazione Mondiale della Sanità
 OR, odds ratio
 PDVF, Protocol-Defined Virologic Failure, fallimento virologico secondo protocollo
 PG, progesterone
 Pgp, glicoproteina P
 PI, Protease Inhibitors, inibitori della proteasi

- PI/r, ritonavir-boosted Protease Inhibitors
 PDTA, percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali
 PPI, Proton Pump Inhibitors, inibitori della pompa protonica
 PROs, Patient-Reported Outcomes, esiti riportati dai pazienti
 QALY, Quality Adjusted Life Years, anni di vita ponderati per la qualità
 qd, quaque die, somministrazione 1 volta al giorno
 QoL, Quality of Life, Qualità della Vita
 PRV, rilpivirinaF-36, Short-form 36
 RAL, raltegravir
 RCT, Randomized Clinical Trial, studio clinico randomizzato
 RFB, rifabutina
 RMP, rifampicina
 RPV, rilpivirina
 RT, Reverse transcriptase
 RT/PR, Reverse Transcriptase/Protease
 RTV, ritonavir
 SAE, Severe Adverse Event, evento avverso grave
 SF-HLQ, Short Form Health and Labour Questionnaire
 SNC, Sistema Nervoso Centrale
 SS, servizio sanitario
 SJS, Stevens-Johnson syndrome, sindrome di Stevens-Johnson
 SSN, Servizio Sanitario Nazionale
 STR, Single Tablet Regimen
 TDF, tenofovir
 TEN, Toxic epidermal necrolysis, necrolisi epidermico tossica
 T/2, emivita di eliminazione
 T_{max}, tempo di picco (necessario per raggiungere la C_{max})
 TDF, tenofovir
 tid, ter in die, somministrazione 3 volte al giorno
 TPV, tipranavir
 TVR, telaprevir
 UNAIDS, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
 UUOO, unità operative
 YLD, Years Lived with Disability, anni di vita vissuti con disabilità
 W, Western Blot
 ZDV, zidovudina



QIIPH - 2014, VOLUME 3, NUMBER 6

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

INTRODUZIONE

Flavia Kheiraoui⁽¹⁾, Maria Luisa Di Pietro⁽¹⁾

⁽¹⁾Centro di Ricerca in Valutazione delle Tecnologie Sanitarie, Istituto di Sanità Pubblica Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Fino agli anni '30 le tecnologie sono state principalmente valutate su base empirica, ma a partire dalla metà degli anni '50 è emersa l'esigenza di stabilire un metodo rigoroso, trasparente e condiviso per analizzare, sotto ogni profilo, le conseguenze di progetti richiedenti l'investimento di risorse [1,2]. In campo sanitario, l'esigenza valutativa si è affermata un po' più tardivamente [3] e dagli anni '80 in poi, con la crescita della spesa sanitaria e l'aziendalizzazione dei servizi sanitari, il contenimento dei costi è divenuto un elemento prioritario [4].

Tuttavia, dagli anni '90, è emersa la limitatezza di un approccio finalizzato a valutare prevalentemente le dimensioni economiche delle prestazioni sanitarie e mirato essenzialmente a frenare la domanda e a contenere i costi in un settore destinato a divenire uno dei motori trainanti dell'economia contemporanea. Tutto ciò, insieme allo sviluppo della ricerca medica, alla maggiore disponibilità di dati e informazioni e alla crescente enfasi conferita alla valorizzazione alle pratiche *evidence based*, ha condotto alla nascita dell'Health Technology Assessment (HTA) come strumento per valutare le condizioni di realizzazione e gli esiti di scelte alternative in sanità, con lo scopo di individuare come investire al meglio le risorse, conciliando il contenimento dei costi con l'efficacia, la sicurezza e le aspettative dei cittadini/pazienti.

L'HTA viene quindi definito come un approccio multidisciplinare di valutazione a sostegno delle decisioni politiche nei sistemi sanitari; il suo scopo è oggi quello di supportare razionalmente la scelta dei servizi da garantire ai cittadini/pazienti ed è caratterizzato da elementi costitutivi quali l'orientamento politico, il carattere interdisciplinare e la sintesi delle informazioni.

Con l'HTA vengono considerate contestualmente tutte le implicazioni dell'utilizzo di una tecnologia sanitaria: dagli aspetti epidemiologici a quelli clinici, dagli

aspetti economici a quelli organizzativi, dagli aspetti etici a quelli legali e sociali [1]. Pertanto, la realizzazione di un rapporto HTA richiede il contributo di un'equipe multi-professionale, composta da medici, economisti, sociologi, matematici, statistici, eticisti, cittadini e operatori delle stesse aziende produttrici, in grado di studiare e valutare tutte le implicazioni tecniche, economiche, manageriali, etiche, legali e sociali dell'introduzione e dell'implementazione di una nuova tecnologia, ma anche della dismissione di una tecnologia sanitaria obsoleta. La definizione del valore di un farmaco permette non solo di caratterizzarne al meglio il profilo, ma anche un migliore utilizzo delle risorse disponibili. Tali aspetti assumono particolare rilevanza nel contesto di cura dell'infezione da HIV (Human Immunodeficiency Virus, virus dell'immunodeficienza umana) dove, a fronte di un numero sempre maggiore di trattamenti a disposizione, vi è una crescente domanda di salute sostenuta dal costante incremento della popolazione HIV-positiva che necessita di cure specifiche [5]. Tutto ciò risulta in un aumento continuo della spesa sanitaria associata alla gestione dell'infezione da HIV e si rende quindi necessario fornire ai decisori tutti gli strumenti idonei a valutare i potenziali vantaggi e svantaggi derivanti dall'impiego di nuove tecnologie.

OBIETTIVI E METODOLOGIA

Lo scopo di questo progetto è stato quello di produrre un rapporto di ricerca utilizzando la metodologia HTA sul trattamento dell'infezione da HIV in Italia e la valutazione dell'impatto clinico, economico, etico e organizzativo riconducibile all'introduzione di dolutegravir nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Dal punto di vista metodologico, la produzione del report è avvenuta attraverso la costituzione di un gruppo di lavoro multi-disciplinare,



composto dal Centro di Ricerca in Valutazione delle Tecnologie Sanitarie dell'Istituto di Igiene dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, l'Università Carlo Cattaneo - LIUC di Castellanza, esperti nel campo dell'infettivologia e virologia e Viivhealthcare Italia.

I risultati della valutazione sono stati discussi da un *panel* multi-disciplinare di esperti della patologia, che hanno effettuato una revisione critica della valutazione realizzata, contribuendo alla produzione di raccomandazioni per il processo decisionale.

Bibliografia

- [1] Banta HD, Behney CJ, Andrulis DP. Assessing the efficacy and safety of medical technologies. Office of Technology Assessment. Washington, DC 1978.
- [2] Halley D. Health Technology Assessment. Singapore Med J 2006;47:187-93.
- [3] Jonsson E, Banta D. Management of health technologies: an international view. BMJ 1999;319:1293-5.
- [4] Williams A. Cochrane Lecture. All cost effective treatments should be free ... or, how Archie Cochrane changed my life! J Epidemiol Community Health 1997;51:116-20.
- [5] Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2012. Not Ist Super Sanità 2013;26(9, Suppl 1):3-47.



INQUADRAMENTO DELLA PATOLOGIA DI RIFERIMENTO

Anna Maria Ferriero⁽¹⁾, Flavia Kheiraoui⁽¹⁾, Paolo Bonfanti⁽²⁾, Davide Bernasconi De Luca⁽²⁾

⁽¹⁾Centro di Ricerca in Valutazione delle Tecnologie Sanitarie, Istituto di Sanità Pubblica Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

⁽²⁾Struttura Complessa di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera della Provincia di Lecco

1. INTRODUZIONE

Alla fine del 2012 l'UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) stimava nel mondo 35,3 milioni di persone affette da HIV/AIDS. Sempre nel 2012 sono state registrate 2,3 milioni di nuove infezioni e 1,6 milioni di morti a causa dell'AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome). L'Africa Sub-Sahariana è la regione più colpita, con 25 milioni di soggetti con infezione da HIV (Human Immunodeficiency Virus), numero che corrisponde al 70% della popolazione HIV-positiva globale e al 4,7% di prevalenza, nella popolazione adulta. Questo dato di prevalenza è il più elevato a livello mondiale, seguito dai Caraibi, dall'Europa dell'Est e dall'Asia centrale dove dallo 0,7-1% degli adulti nel 2012 risultava affetto da HIV [1]. In Europa la diffusione del virus presenta una forte variabilità geografica, legata principalmente a differenze economiche e sociali. Nell'Est Europeo si registra un aumento continuo dei nuovi casi di infezione da HIV, determinato dalla scarsa risposta dei sistemi sanitari all'epidemia e dal ridotto accesso alla Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART); i Paesi dell'Europa Centrale risultano interessati in misura minore [2].

2. EZIOLOGIA DELL'INFEZIONE DA HIV

L'AIDS è una sindrome provocata dal retrovirus denominato HIV, inizialmente indicato anche come LAV (Lymphadenopathy Associated Virus) o HTLV-III (Human T-Lymphotropic Virus type III), individuato come agente eziologico dell'AIDS tra la fine del 1983 e gli inizi del 1984 negli Stati Uniti e in Francia. Successivamente furono determinate le caratteristiche biologiche e molecolari del

virus che risultarono differenti da quelle dei Retroviridae umani fino ad allora noti; venne quindi coniato il termine di HIV, famiglia Retroviridae, genere Lentivirus, virus lenti, con lungo periodo di incubazione e responsabili di infezioni di tipo cronico. A tutt'oggi, si conoscono due sierotipi di HIV: HIV-1 diffuso principalmente in Europa e negli Stati Uniti e HIV-2 più comune nell'Africa Equatoriale. [3-5]. HIV-1 e HIV-2 sono apparentemente simili, ma hanno genomi differenti e distinti processi di replicazione. HIV-2 è associato a un ridotto rischio di trasmissione e a una più lenta progressione della malattia; i soggetti con infezione da HIV-2, hanno solitamente una carica virale inferiore rispetto a quelli infettati da HIV-1 [6,7].

HIV-1 ha un involucro correato di numerose spicule formate dalle due glicoproteine maggiori, gp120 (di superficie) e gp41 (transmembrana). Il virione si libera dalla cellula, incorporando nel doppio strato lipidico le proteine dell'ospite, fra cui antigeni del complesso maggiore di istocompatibilità (Major Histocompatibility Complex, MHC) umano di classe I e II.

Il genoma di HIV-1 è costituito da tre geni strutturali: gag, pol, env; gag codifica le proteine strutturali del virus come l'antigene p24, proteina del capsido, pol codifica enzimi virali come trascrittasi inversa, integrasi e proteasi, env codifica le proteine dell'*envelope* gp120 e gp41 [8,9].

Le cellule bersaglio dell'HIV sono principalmente i linfociti T helper, i quali sono caratterizzati da una molecola di membrana (CD4) che funge da recettore del virus, e le cellule della linea monocitica-macrofagica, che esprimono l'antigene CD4 e sono in grado di incorporare particelle estranee presentandone i frammenti ai linfociti T helper e T suppressor

(CD8). Le cellule derivate dalla linea monocita-macrofagica veicolano il virus in diversi organi, tessuti e sistemi come, ad esempio, il sistema nervoso centrale [10].

Il ciclo replicativo di HIV-1 prende inizio dal legame tra la proteina virale gp120 e il recettore cellulare CD4; a tale interazione segue un cambiamento conformazionale che permette il legame con un co-recettore cellulare ubiquitario, CCR5 e/o, più raramente, CXCR4, e la successiva fusione di gp41 con la membrana cellulare cui segue l'entrata del virus nella cellula ospite [10]. Ogni linfocita esprime circa 50.000 recettori CD4 sui quali si possono fissare particelle virali.

Le tappe successive della replicazione virale di HIV prevedono [11]:

1. trascrizione dell'RNA virale in DNA provirale ad opera della trascrittasi inversa,
2. inserimento del DNA provirale nel genoma della cellula ospite ad opera dell'integrasi,
3. trascrizione del DNA virale in RNA messaggero a opera di enzimi cellulari,
4. sintesi delle proteine virali che vengono clivate ad opera della proteasi virale,
5. assemblaggio, maturazione e gemmazione dei virioni liberati dalla cellula ospite e in grado di riprendere il ciclo replicativo [11].

3. PATOGENESI

L'HIV può essere isolato in tutti i liquidi biologici ma solo in alcuni di essi, cioè il sangue, i liquidi sessuali e il latte materno, raggiunge concentrazioni sufficienti per poter essere trasmesso [12]. La trasmissione è pertanto orizzontale, cioè per via sessuale o per via parenterale, e verticale (*mother-to-child*), durante la gravidanza per trasmissione transplacentare del virus, al momento del passaggio attraverso il canale del parto e con l'allattamento materno. Contatti personali non sessuali, esposizione a saliva [13], contatto con urine [14] ed esposizioni a insetti [15] non sono mai stati direttamente implicati nella trasmissione di HIV-1.

L'80% delle infezioni in età adulta avviene per esposizione delle superfici mucose al virus, il restante 20% per inoculo percutaneo o intravenoso. Immediatamente dopo l'esposizione e la trasmissione, il virus replica nelle cellule di mucosa e sottomucosa, quindi

nelle cellule di Langerhans di derivazione monocitica-macrofagica, nei linfociti CD4+ presenti nell'epitelio squamoso e nelle cellule dendritiche a livello sottomucoso. In questa fase, HIV non è rilevabile nel sangue periferico. L'infezione attiva di queste cellule, primo bersaglio del virus, permette la successiva disseminazione sistemica di HIV. L'infezione di nuove cellule nel sangue e la disseminazione nell'organismo avviene attraverso il virus libero o per interazione tra le cellule; il sistema linforeticolare, il sistema ematopoietico e il sistema nervoso rappresentano la destinazione principale del virus [16].

Nel seme, nelle secrezioni vaginali e nel sangue di soggetti con infezione cronica da HIV sono presenti quasi-specie virali geneticamente e fenotipicamente differenti ma solitamente una sola di esse è responsabile della trasmissione dell'infezione [17]. Le altre quasi-specie virali esposte alla superficie mucosa non provocano infezione attiva poiché sono presumibilmente virus difettivi o con *fitness*, cioè capacità replicativa, ridotta oppure semplicemente perché non entrano in contatto con le cellule bersaglio. In modelli matematici messi a punto per stimare la progressione dell'infezione da HIV, R_0 definisce la *basic reproductive ratio* che corrisponde al numero di infezioni successive causate da una singola cellula infetta; se tale rapporto è inferiore a 1 la trasmissione dell'infezione fallisce. Nell'infezione acuta il numero di cellule infettate e le concentrazioni plasmatiche del virus crescono esponenzialmente con un R_0 stimato pari a 8, il che significa una produzione di 109 virioni al giorno [18]. Dal momento che la trascrittasi inversa è priva dell'attività di *proof-reading*, che permette di correggere gli errori di incorporazione delle basi appaiate erroneamente [19], in ciascuno di questi cicli replicativi vengono prodotti virioni con differenze genetiche, solitamente dotati di una *fitness*, inferiore rispetto al virus privo di mutazioni (*wild-type*) ma in grado di eludere il sistema immunitario. Tali *escape mutant* costituiranno quindi una eterogenea popolazione di genomi virali correlati ma distinti, appunto le quasi-specie [20].

A prescindere dalla via di trasmissione e dalle cellule precocemente infettate, entro pochi giorni la replicazione virale converge e coinvolge in maniera massiva il tessuto linfoide della mucosa intestinale [21], con immunoattivazione dei linfociti CD4+ e progressiva deplezione del tessuto linfoide stesso [22]. Tale deplezione

è responsabile di fenomeni di traslocazione microbica che promuove immunoattivazione sistemica e aumentato *turn-over* e consumo cellulare. La rapidissima espansione di HIV nel tessuto linfoide intestinale e quindi a livello sistemico è pertanto un evento di importanza cruciale, dal momento che conduce alla distruzione irreversibile dei *reservoir* di cellule CD4+ e all'instaurarsi della latenza virale, definita come l'integrazione del DNA provirale nel genoma delle cellule T non attive, che rende a oggi non eradicabile l'infezione stessa [23]. Ogni volta che ciascuna di queste cellule si attiva, HIV ne utilizza gli enzimi per completare il proprio ciclo replicativo liberando virioni che andranno a infettare altri bersagli [15].

4. EPIDEMIOLOGIA DELL'INFEZIONE DA HIV IN ITALIA

4.1 Prevalenza della infezione da HIV e AIDS

In Italia nel 2012 erano 94.146 i soggetti

con infezione da HIV accertata, in follow-up presso Centri di Malattie Infettive, con una prevalenza nazionale dello 0,16%; su base regionale, la prevalenza più bassa è stata registrata in Molise (0,02%), quella più alta in Lombardia (0,30%). La figura 1 mostra il diverso tasso di prevalenza di infezione da HIV e di AIDS nelle regioni italiane [24].

Dei soggetti HIV-positivi, il 70,1% sono di genere maschile e l'84,3% di cittadinanza italiana. Il 3,2% ha meno di 24 anni, il 63,5% ha un'età compresa tra i 25 e i 49 anni, il 25,1% tra i 50 e i 59 anni e l'8,2% ha più di 60 anni. La modalità di trasmissione più frequente è quella eterosessuale (37,2%), mentre i consumatori di sostanze per via iniettiva sono il 28,5% e i maschi omosessuali rappresentano il 27,7%. Il 15,5% dei pazienti ha un numero di linfociti CD4+ inferiore a 350 cellule/mm³ e, di questi, il 47,8% ha un numero di CD4+ inferiore a 200 cellule/mm³, mentre il 41,4% è allo stadio clinico A e il 25,9% in AIDS [24].

I dati di prevalenza appena riportati, tuttavia, non includono la quota delle

FIGURA 1

PREVALENZA DI INFEZIONE DA HIV E AIDS IN ITALIA NEL 2012 (PER 100 RESIDENTI) (TRATTA DA [24])

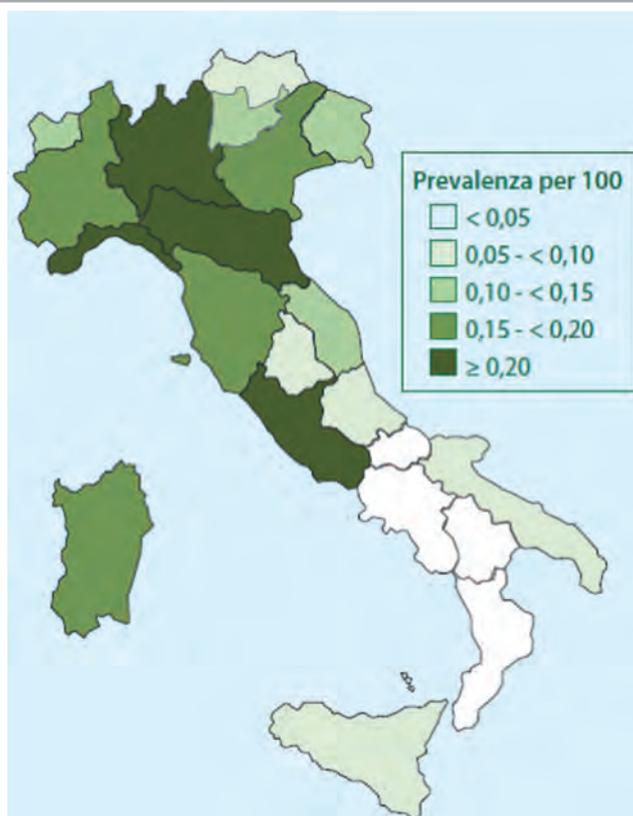
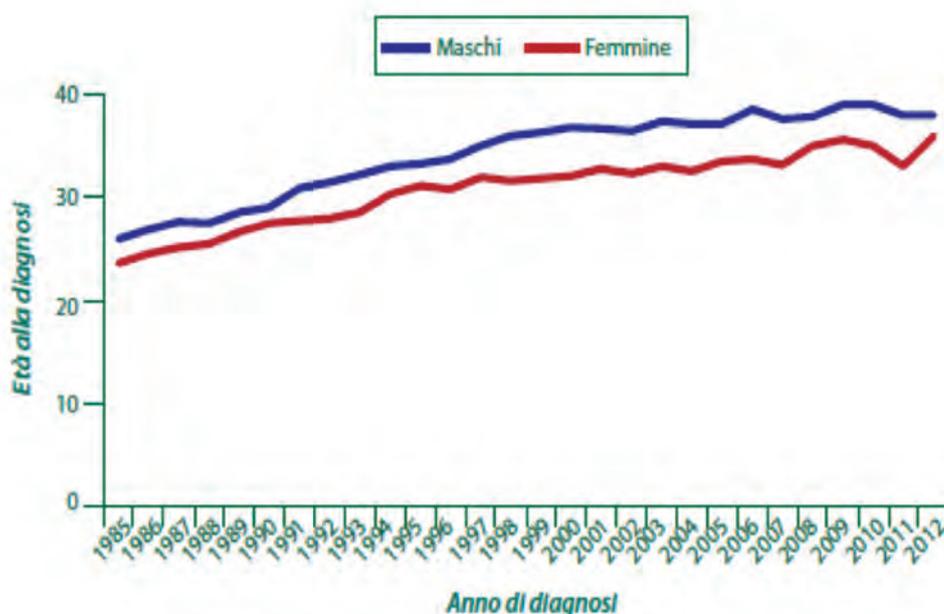


FIGURA 2

ETÀ MEDIANA DELLE NUOVE DIAGNOSI DI INFEZIONE DA HIV PER GENERE E ANNO DI DIAGNOSI (TRATTA DA [25])



persone inconsapevoli dell'infezione, che può collocarsi, secondo le diverse stime, tra il 13% e il 40%, modificando notevolmente il numero complessivo di soggetti HIV-positivi o con AIDS conclamata, che potrebbe quindi variare da 108.214 a 156.910. Di conseguenza, la stima della prevalenza per il 2012 dell'infezione da HIV potrebbe oscillare da 0,18% a 0,26% [24].

4.2 Incidenza della infezione da HIV

Nel periodo 1985-2012, in Italia, sono state segnalate 56.952 nuove diagnosi di infezione da HIV; di queste, il 72,2% si verificava in maschi e il 21,6% in persone di nazionalità straniera, ma bisogna tenere conto che i dati sono fortemente influenzati dal fatto che, nel nostro Paese, la notifica di HIV è obbligatoria dal 2008. L'età mediana alla diagnosi di HIV, calcolata solo tra gli adulti (≥ 15 anni) era di 35 anni (range 28-43 anni) per i maschi e di 31 anni (range 26-38 anni) per le femmine [25]. Negli anni 2010, 2011 e 2012 sono state segnalate rispettivamente, 3.948, 3.752 e 3.853 nuove diagnosi di infezione da HIV [25].

4.2.1 Distribuzione per età e per genere

L'età mediana al momento della diagnosi

dell'infezione è cresciuta costantemente a partire dal 1985 al 2012, passando da 26 anni per i maschi e 24 anni per le femmine a 38 e 36 anni, rispettivamente (figura 2) [25].

Considerando la distribuzione per classi di età delle nuove diagnosi, nel 2012 la classe più rappresentata è stata quella 25-34 anni, (36,1% dei casi totali) (figura 3) [25]

Nell'anno 2012 sono state inoltre segnalate 15 nuove diagnosi in persone minori di 15 anni di età, verosimilmente legate alla modalità di trasmissione verticale [25]. In merito alla distribuzione dell'infezione per genere, il rapporto maschi/femmine (M/F) è passato da 3,5 nel 1985, a 2 nel 2001 ed è quindi aumentato a 3,8 nel 2012 [25].

4.2.2 Popolazioni a rischio e modalità di trasmissione

Dalla metà degli anni '80 a oggi la distribuzione delle modalità di trasmissione dell'infezione da HIV si è modificata notevolmente; questo è dovuto principalmente a un cambiamento del profilo delle popolazioni a maggior rischio. Infatti, la proporzione di consumatori di sostanze per via iniettiva (Injecting Drug User, IDU), che rappresentava la classe di soggetti a maggior rischio di contrarre

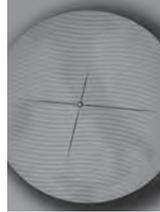


FIGURA 3

NUOVE DIAGNOSI DI INFEZIONE DI HIV PER CLASSE DI ETÀ (2010-2011) (TRATTA DA [25])

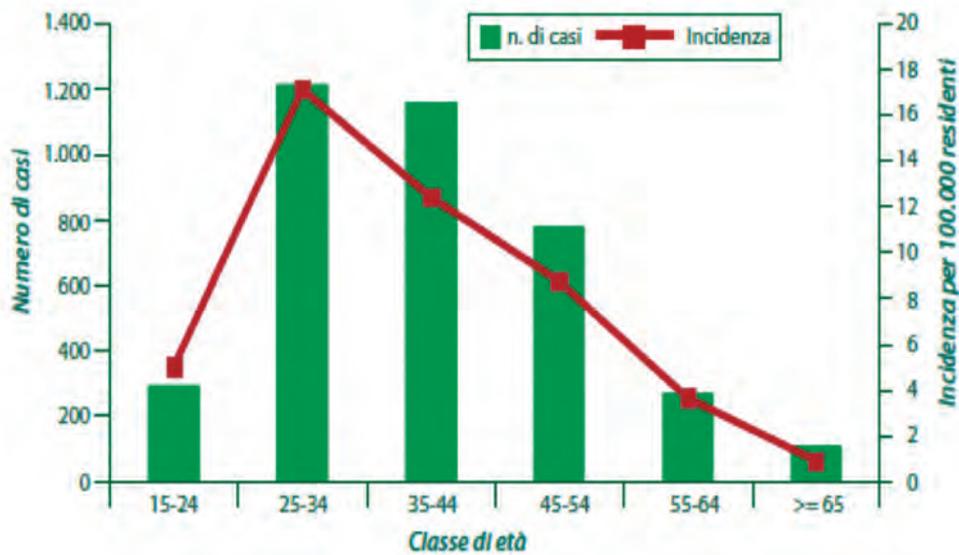
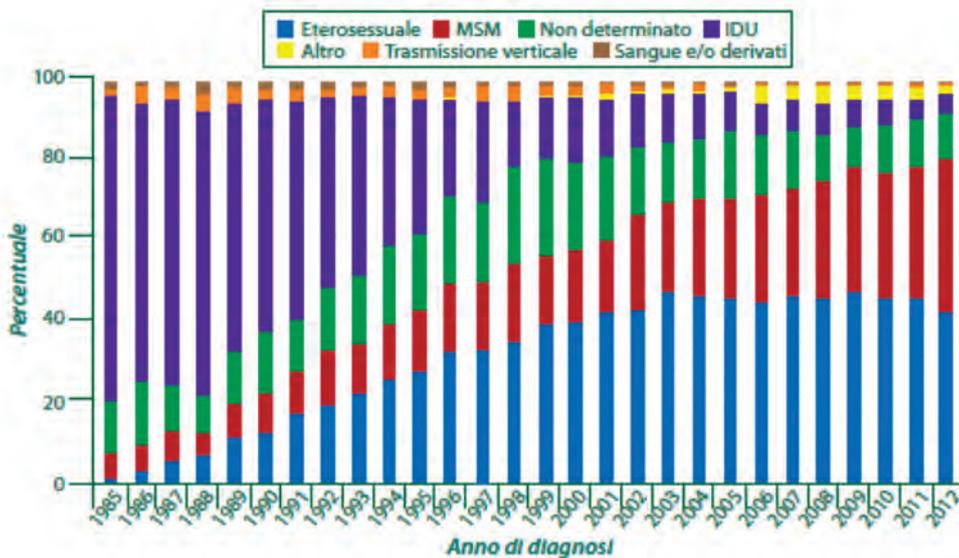


FIGURA 4

DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DELLE NUOVE DIAGNOSI DI INFEZIONE DA HIV, PER MODALITÀ DI TRASMISSIONE E ANNO DI DIAGNOSI (TRATTA DA [25])



l'infezione, è diminuita dal 76,2% del 1985 al 5,3% del 2012, mentre sono aumentati i casi attribuibili a trasmissione sessuale. In particolare, nello stesso arco temporale, i casi che si possono far risalire a trasmissione eterosessuale sono aumentati dall'1,7% al 42,7% e i casi attribuibili a trasmissione tra MSM (Men who have Sex with Men) dal 6,3% al 37,9% (figura 4).

Nell'1,7% dei casi, la trasmissione del virus è riferibile alla modalità "altro", mentre la modalità di "trasmissione verticale" e quella relativa a trasfusioni "sangue e/o derivati" hanno contribuito rispettivamente allo 0,2% e 0,3% dei casi.

Nel rimanente 11,8% della popolazione HIV-positiva diagnosticata nel 2012 non è stato possibile stabilire la modalità di trasmissione [25].

FIGURA 5

INCIDENZA ANNUALE DELLE NUOVE DIAGNOSI DI INFEZIONE DA HIV PER GENERE, ANNO DI DIAGNOSI E PERCENTUALE DI COPERTURA DEL SISTEMA DI SORVEGLIANZA (TRATTA DA [25])

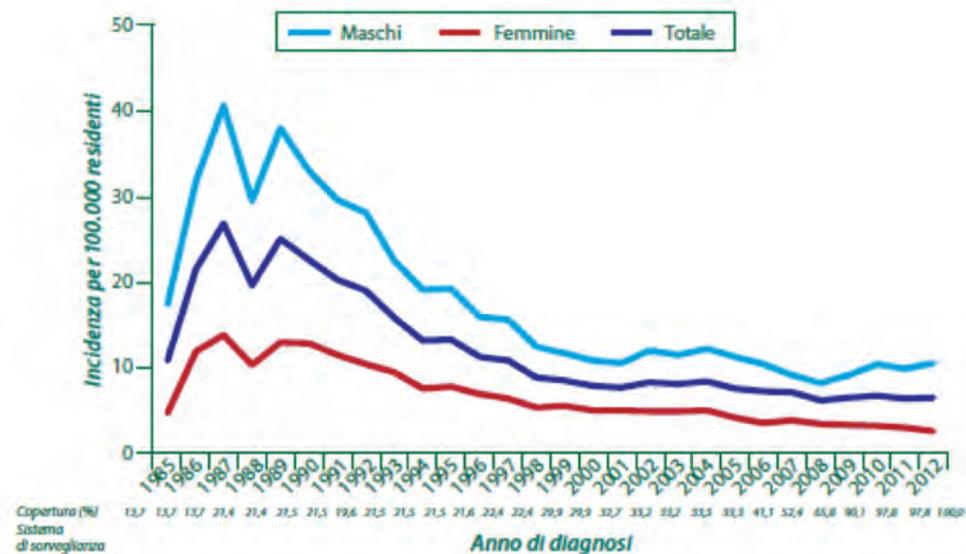


FIGURA 6

INCIDENZA (PER 100.000 ABITANTI) DELLE NUOVE DIAGNOSI DI INFEZIONE DA HIV NEL 2012 (TRATTA DA [25])



4.2.3. Distribuzione temporale dell'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV

L'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV ha visto un picco nel 1987, per poi diminuire rapidamente fino al 1998 e stabilizzarsi a partire dall'anno 2007 (figura 5) [25].

Nel 2012 l'incidenza è stata pari a 6,5 nuovi casi per 100.000 residenti; l'incidenza più bassa è stata osservata in Calabria e quella più alta in Lombardia (figura 6) [25].

4.2.4. Confronto dell'incidenza HIV tra la popolazione straniera e italiana

Tra le nuove diagnosi di HIV, la quota di stranieri è aumentata dall'11% del 1992 fino al 25,7% del 2012 (figura 7) [25]. Relativamente all'anno 2012, l'incidenza delle nuove diagnosi era di 22,3 nuovi casi per 100.000 stranieri residenti rispetto a 5 per 100.000 negli italiani residenti [25]. Nella popolazione straniera la modalità di trasmissione più frequente è quella legata ai rapporti sessuali (29,7% maschi eterosessuali, 33% femmine eterosessuali, 18,2% MSM). Gli IDU rappresentano il 3,3% del totale delle nuove diagnosi nella popolazione straniera [25].

4.2.5. Pazienti *late presenter*

I dati relativi alla distribuzione dell'infezione da HIV si accompagnano al fatto che la diagnosi viene effettuata sempre più tardivamente e spesso quando il virus ha già creato dei danni al sistema immunitario.

L'espressione *late presenter* (LP) è ampiamente utilizzata in riferimento a individui HIV- positivi che ricevono diagnosi e/o si presentano all'assistenza clinica in una fase avanzata dell'infezione [26].

La definizione dei pazienti LP attualmente in uso definisce:

- *late presentation*: presentazione con una conta di CD4+ <350 cellule/mm³ o con un evento definente AIDS, indipendentemente dalla conta dei CD4+ [27];
- *presentation with advanced HIV disease (AHD)*: presentazione alla terapia con una conta di CD4+ <200 cellule/mm³ e/o presenza di un evento definente AIDS, indipendentemente dalla conta

dei CD4+ [27].

In Italia, era inquadabile come LP il 55,2% delle 7.300 nuove diagnosi di HIV riportate nel periodo 2010-2011 da 19 Regioni. Circa le caratteristiche dei pazienti, il 73,9% erano maschi, il 30,7% cittadini stranieri, il 53,3% eterosessuali, il 25,7% omosessuali, il 10,3% soggetti con altri fattori di rischio o fattori non determinati e il 6,4% soggetti che facevano uso di droghe per via iniettiva. L'età mediana era di 40 anni per i LP e di 35 per i non-LP. In riferimento alla distribuzione geografica, il 61,7% dei LP sono stati notificati al Nord, il 15,5% al Centro e il 22,8% al Sud. I pazienti ADH rappresentavano il 37,8% della popolazione HIV- positiva; di questi, il 74,5% erano maschi, il 31,1% cittadini stranieri, il 50% eterosessuali, il 23,2% MSM, il 10,8% soggetti con altri fattori di rischio o non determinati e il 6,8% soggetti che facevano uso di droghe iniettive. L'età mediana era di 42 anni per gli AHD e di 36 per i non-AHD [28].

5. QUADRO CLINICO DEL PAZIENTE CON INFEZIONE DA HIV

La presentazione clinica dell'infezione da HIV comprende uno spettro estremamente ampio di manifestazioni, che vanno dalla sindrome retrovirale acuta associata all'infezione primaria, a un lungo periodo asintomatico, fino alla malattia avanzata. La malattia da HIV, pertanto, va considerata come una patologia che inizia con l'infezione e progredisce in stadi distinti, a causa della replicazione attiva del virus e della conseguente progressione del danno a carico del sistema immunitario [29-32].

Il decorso clinico tipico è stato definito in seguito all'isolamento di HIV da pazienti con AIDS o che presentavano segni clinici che precedono la sindrome [33-35]. Sebbene vi siano variazioni individuali, è possibile descrivere un modello generale (figure 8 e 9) [30]. La carica virale aumenta in modo esponenziale nelle prime 3-6 settimane dopo l'infezione; la risposta immunitaria cellulo-mediata inizia dopo 1-2 settimane, seguita dalla risposta umorale dopo 4-8 settimane dall'infezione. Questa prima fase può manifestarsi con una sindrome acuta di variabile gravità. Con l'inizio della risposta immunitaria cellulo-mediata la carica virale diminuisce e si stabilizza su un valore più o meno costante per diversi anni: questa seconda fase è la fase cronica o asintomatica di latenza clinica, durante la quale,



sebbene possa sembrare che il virus sia inattivo, vi è un rapido *turnover* delle cellule infette ed è la risposta immunitaria che mantiene la carica

virale a un livello costante. Inoltre, durante questa fase il numero di linfociti T CD4+ inizia a diminuire. La terza fase, che rappresenta lo stadio

FIGURA 7

DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DELLE NUOVE DIAGNOSI DI INFEZIONE DA HIV, PER NAZIONALITÀ E ANNO DI DIAGNOSI (TRATTA DA [25])

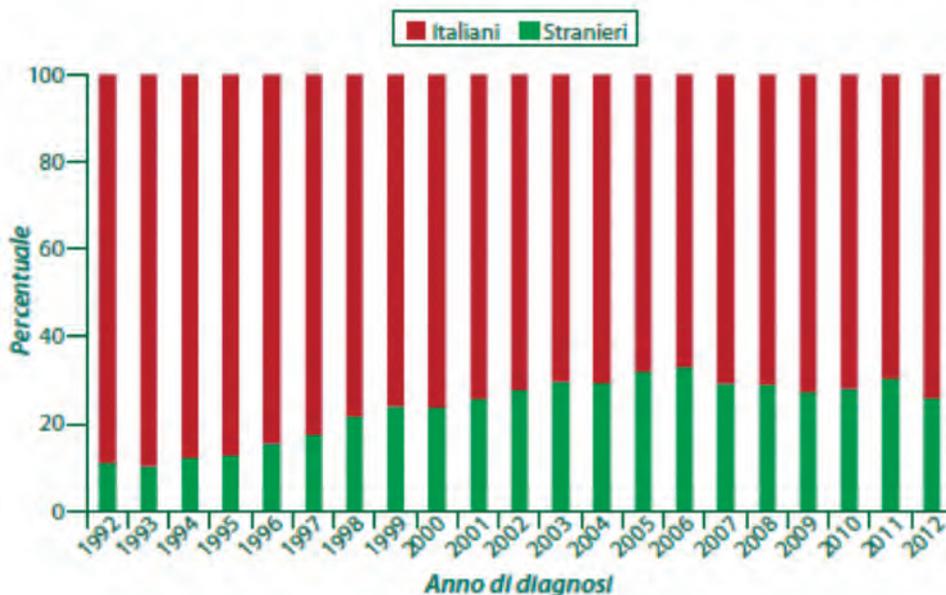


FIGURA 8

DECORSO TIPICO DELL'INFEZIONE DA HIV (TRATTA DA [30])

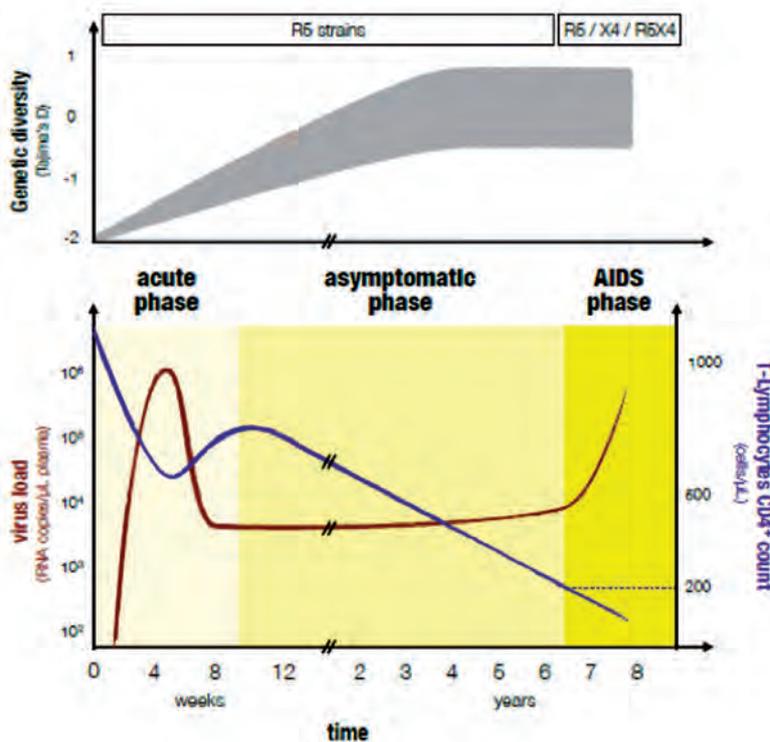
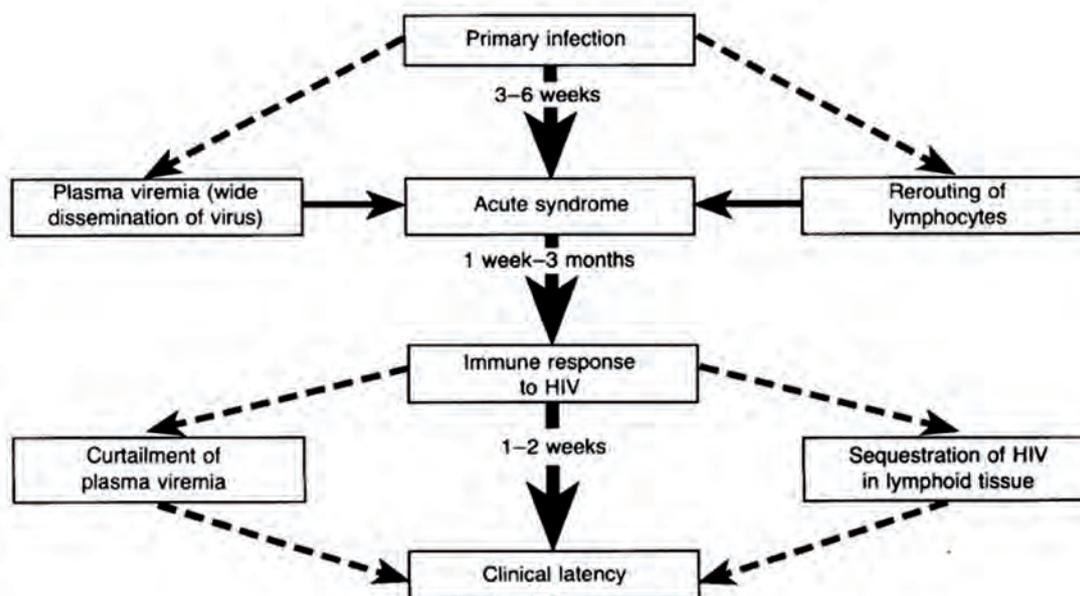


FIGURA 9

PROGRESSIONE DELL'INFEZIONE DA HIV DALL'INFEZIONE PRIMARIA ATTRAVERSO L'INFEZIONE ACUTA DA HIV FINO ALLO STADIO DI LATENZA CLINICA (TRATTA DA [38])



finale di malattia, o fase di AIDS, è caratterizzata da una drammatica perdita di cellule CD4+ e da un forte aumento della carica virale e, pertanto, da un aumento della suscettibilità alle infezioni opportunistiche e alle malattie neoplastiche [30].

Da un punto di vista clinico, in Europa la diagnosi di AIDS è determinata dalla presenza di una malattia indicativa di stadio C secondo la classificazione dei CDC (Centers for Disease Control and Prevention) del 1993 in un soggetto con infezione da HIV (si veda oltre nel capitolo) [36].

5.1 Sindrome retrovirale acuta

Durante la fase di infezione acuta i pazienti possono essere asintomatici o sperimentare una sindrome retrovirale acuta [29,37-40], che si manifesta, a distanza di 3-6 settimane dall'infezione. La gravità delle manifestazioni è molto variabile e sembra non esservi una correlazione tra il livello iniziale di viremia nell'infezione acuta e il successivo decorso della malattia [29,38-40]. La fase di sindrome acuta è caratterizzata da sintomi generali aspecifici, simil-influenzali, quali linfadenopatia, faringite, febbre, brividi, cefalea, artralgie/mialgie, letargia/malessere, anoressia/calor ponderale, nausea/vomito diarrea [29,37]. Inoltre possono essere presenti manifestazioni neurologiche (meningite,

encefalite, neuropatia periferica e mielopatia) e dermatologiche (esantema maculo-papuloso e ulcere mucocutanee) [29]. Tale corteo sintomatologico si manifesta in corrispondenza di un picco di viremia plasmatica [41,42] e, per analogia con quanto si osserva sovente in caso infezioni virali, è stato assimilato a quello della mononucleosi infettiva [29]. Generalmente i sintomi persistono per 2 settimane o più, per poi svanire gradualmente con la progressiva organizzazione della risposta immunitaria specifica e la diminuzione dei livelli di viremia plasmatica [29]. Gli alti livelli di viremia conducono allo sviluppo di un'intensa risposta immunitaria, inclusa la sierconversione, con produzione di anticorpi specifici anti-HIV, che in poche settimane riduce il livello degli indici virali, mentre si osserva parallelamente un recupero parziale o in qualche caso totale delle cellule T CD4+. Durante questa fase, sono state riportate infezioni opportunistiche che riflettono l'immunodeficienza risultante da livelli ridotti di cellule T CD4+ e probabilmente anche da una loro disfunzione conseguente alla massiva viremia plasmatica. Al risolversi sintomatologico della sindrome retrovirale acuta persistono livelli lievemente depressi di linfociti T CD4+, le quali si mantengono stabili per un periodo di tempo variabile prima che inizi il loro progressivo declino; peraltro, in alcuni soggetti, il numero di CD4+ ritorna nella norma. Circa il 10% dei pazienti manifesta un deterioramento

immunologico e clinico estremamente rapido in seguito all'infezione, anche dopo la scomparsa dei sintomi, mentre nella maggior parte dei casi l'infezione, con o senza la sindrome acuta, è seguita da un prolungato periodo di latenza clinica [29].

5.2 Stadio asintomatico - Latenza clinica

L'inizio della fase di latenza clinica corrisponde a una riduzione della viremia per effetto della risposta immunitaria. La latenza clinica, tuttavia, non corrisponde a una latenza virologica. Infatti anche durante questo periodo asintomatico la replicazione virale è attiva e la malattia progredisce, poiché il virus è incamerato negli organi linfoidi, soprattutto all'interno delle cellule dendritiche follicolari, dove rimane attivo e continua a replicarsi, permettendo la liberazione di particelle virali e di prodotti virali specifici [29,37,43]. La durata della fase asintomatica può essere variabile [43,44] ed è legata alla gravità dell'infezione primaria, alle caratteristiche dei virus infettanti, allo stato di immunità dell'ospite e all'uso di terapie antiretrovirali [45]. In questa fase i pazienti dovrebbero essere monitorati per il numero di linfociti T CD4+ e per la carica virale nel sangue, perché questi due valori rappresentano insieme il più accurato metodo per la determinazione della prognosi del paziente [45].

La velocità di progressione della malattia è direttamente correlata ai livelli di HIV-RNA. Nei pazienti con alti livelli di viremia plasmatica, la malattia progredisce verso la fase sintomatica più velocemente, mentre altri soggetti che mostrano una lieve o assente diminuzione cellule dei linfociti T CD4+, vengono definiti come *long term non progressor*. Durante il periodo asintomatico, il tasso medio di diminuzione delle cellule T CD4+ è di circa 50 cellule/mm³ per anno. Quando la conta dei CD4+ scende a valori inferiori a 200 cellule/mm³, lo stato di immunodeficienza che ne risulta è sufficientemente grave da rendere il paziente ad alto rischio per infezioni opportunistiche e neoplastiche e, pertanto, per le manifestazioni cliniche di malattia [29,37].

5.3 Malattia sintomatica - AIDS

I sintomi della malattia da HIV possono manifestarsi in qualsiasi momento nel corso

dell'infezione e dipendono solitamente dalla riduzione cellule dei linfociti T CD4+. Le complicanze più gravi e pericolose per la vita si manifestano più comunemente in soggetti con conta di CD4+ inferiore a 200 cellule/mm³. La deplezione progressiva dei linfociti CD4+ è responsabile della comparsa delle patologie opportunistiche responsabili dell'AIDS [29].

5.4 Malattie opportunistiche

Sebbene oggi le infezioni opportunistiche (IO) siano diminuite [46], e l'introduzione della HAART ne consenta la prevenzione [47-49], esse rappresentano una delle principali cause di malattia nei pazienti HIV-positivi, soprattutto in quelli non trattati o che rispondono in modo subottimale al trattamento o non ricevono adeguata profilassi per le IO [46,50]. Queste infezioni, insieme ad altre comorbidità o altre infezioni possono agire sinergicamente con l'HIV e in questo modo determinare la progressione della malattia [46], contribuendo alla morbosità e alla mortalità complessive dei pazienti HIV-positivi [47,51]. Pertanto il loro impatto sull'ospedalizzazione e sulla morte è ancora oggi fonte di preoccupazione.[47-49].

Lo sviluppo di malattie opportunistiche è sostenuta principalmente da:

- mancato controllo della infezione da HIV da parte della terapia antiretrovirale (ART) per scarsa tollerabilità o tossicità, con possibili ricadute sull'aderenza al trattamento;
- interazioni farmacologiche tali da ridurre l'efficacia della ART;
- trasmissione di ceppi di HIV-1 resistenti;
- insorgenza di infezioni opportunistiche in soggetti ignari della loro condizione di sieropositività (AIDS *presenter*);
- fallimento del regime di profilassi anti IO [46,50] che viene solitamente attuato in pazienti con bassa conta CD4+ [46].

Le IO generalmente si verificano quando la conta dei linfociti T CD4+ è <200 cellule/mm³ [46] e, spesso, rappresentano gli eventi che conducono alla diagnosi di malattia nei *late presenter* (vedi capitolo 4) [47,51].

A tale riguardo i CDC hanno elaborato una stadiazione clinico-laboratoristica dell'infezione da HIV che prevede 3 categorie in relazione al numero di CD4+ (tabella 1) e 3 stadi clinici (tabelle 2 e 3) [52].

TABELLA 1

| STADIAZIONE CDC 1993 (TRATTA DA [52]) | |
|---------------------------------------|-----------------------------|
| CATEGORIA | NUMERO DEI LINFOCITI T CD4+ |
| 1 | ≥500 |
| 2 | 200-499 |
| 3 | <200 |

TABELLA 2

| STADIO A CLASSIFICAZIONE CDC (TRATTA DA [52]) |
|---|
| Infezione da HIV asintomatica |
| Linfoadenopatia persistente generalizzata |
| Infezione acuta (sintomatica) da HIV |

Lo stadio clinico A comprende l'infezione da HIV asintomatica, l'infezione acuta e la linfoadenopatia persistente generalizzata (tabella 2) [52].

Lo stadio B comprende condizioni sintomatiche correlabili all'infezione da HIV, a un deficit dell'immunità cellulo-mediata o il cui decorso possa considerarsi complicato dall'infezione da HIV (tabella 3) [52].

Lo stadio C configura condizioni, infezioni opportunistiche e neoplasie AIDS-definienti (tabella 4) [52].

Negli Stati Uniti la diagnosi di AIDS è definita dalla presenza nel soggetto con infezione da HIV di un numero di CD4+ <200 cellule/mm³ o di una patologia dello stadio C, in Europa

esclusivamente da quest'ultima condizione [36].

Tra le IO associate alla infezione HIV, la tubercolosi è una delle più frequenti ed è tra quelle che permettono di definire l'AIDS [46]. In Italia, così come in altri paesi industrializzati, la frequenza di tubercolosi HIV-associata è cresciuta negli anni '80 fino alla metà degli anni '90. Successivamente, in relazione al vasto impiego della terapia antiretrovirale di combinazione (cART), stabilizzarsi e decrescere. Nonostante questo *trend*, la tubercolosi rappresenta ancora oggi per diffusione una delle principali patologie opportunistiche nei pazienti HIV-positivi che pone importanti problematiche sia di tipo gestionale sia in termini di ricaduta per la Sanità Pubblica. L'attivazione del sistema immunitario da parte della tubercolosi può risultare in più alte cariche virali che portano a una più rapida progressione della malattia da HIV situazione che si sovrappone al declino funzionale del sistema immunitario e aumenta il rischio di sviluppare altre IO [53]. Nel trattamento della tubercolosi in pazienti HIV-positivi bisogna prestare grande attenzione all'interazione tra farmaci, al *pill burden*, alle tossicità come l'epatite farmaco-indotta e al possibile sviluppo di una sindrome infiammatoria da immunoricostruzione (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS) [54]. Quest'ultima è una reazione infiammatoria che si manifesta con il peggioramento delle manifestazioni cliniche delle IO, come espressione di una aumentata risposta immunitaria in conseguenza della HAART [46,55]. Una IRIS è stata descritta in corso di micobatteriosi, polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, criptococcosi, toxoplasmosi, leucoencefalopatia multifocale progressiva, infezioni da Citomegalovirus e Herpes Viridae [46,55].

TABELLA 3

| STADIO B CLASSIFICAZIONE CDC (TRATTA DA [52]) |
|---|
| Angiomatosi bacillare |
| Candidosi oro-faringea |
| Candidosi vulvo-vaginale persistente, non responsiva al trattamento |
| Displasia della cervice uterina (moderata o severa)/carcinoma della cervice in situ |
| Sintomi costituzionali come febbre (38,5°C) o diarrea da più di 1 mese |
| Leucoplachia orale |
| Herpes zoster (almeno 2 episodi e più di un dermatomero) |
| Porpora trombocitopenica idiopatica |
| Listeriosi |
| Malattia infiammatoria pelvica (ascesso tubo-ovarico) |
| Neuropatia periferica |

TABELLA 4

| STADIO C CLASSIFICAZIONE CDC (TRATTA DA [52]) |
|--|
| Candidosi dell'apparato respiratorio (tracheale, bronchiale, polmonare) |
| Candidosi esofagea |
| Carcinoma della cervice uterina (invasivo) |
| Coccidioidomicosi disseminata |
| Criptococchi extrapolmonare |
| Criptosporidiosi intestinale cronica (>1 mese) |
| Malattia da Citomegalovirus |
| Retinite da Citomegalovirus (con riduzione della vista) |
| Encefalopatia da HIV |
| Herpes simplex: ulcera persistente da più di un mese, bronchite, polmonite o esofagite |
| Istoplasmosi disseminata |
| Sarcoma di Kaposi |
| Linfoma di Burkitt |
| Linfoma immunoblastico |
| Linfoma cerebrale primario |
| Micobatteriosi disseminata |
| Tubercolosi polmonare o extrapolmonare |
| Polmonite da <i>Pneumocystis jiroveci</i> |
| Polmonite ricorrente |
| Leucoencefalopatia multifocale progressiva |
| Sepsi recidivante da Salmonella |
| Neurotoxoplasmosi |
| <i>Wasting syndrome</i> |

Dunque, un aspetto di rilevanza primaria da tenere in considerazione in caso di IO è il fatto che, sebbene la ART aiuti a mantenere alta la conta dei CD4+ e quindi a controllare la possibile insorgenza di malattie opportunistiche (infettive e non), quando viene iniziata la HAART in pazienti con IO in atto si possono manifestare delle complicanze come appunto il rischio di IRIS [46].

In questa situazione è raccomandato di iniziare la ART dopo il trattamento dell'infezione opportunistica al fine di ridurre lo stimolo antigenico al sistema immunitario [56]. In particolare:

- tubercolosi: iniziare la HAART dopo un mese di trattamento specifico se CD4+ >350 cellule/mm³; se insorgenza di IRIS non sospendere la HAART;
- polmonite da *Pneumocystis jiroveci*: iniziare la HAART entro 2 settimane dall'inizio della terapia specifica;
- toxoplasmosi cerebrale: iniziare la HAART entro 2-3 settimane dall'inizio

della terapia specifica;

- malattia da Citomegalovirus: iniziare la HAART non oltre 2 settimane dopo l'inizio della terapia specifica;
- infezione da Complesso *Mycobacterium Avium* (MAC): iniziare la HAART dopo almeno 2 settimane ma non oltre 4 settimane dall'inizio della terapia specifica;
- criptococchi: iniziare la HAART al termine della fase di induzione della terapia specifica;
- candidosi, leishmaniosi viscerale e istoplasmosi: nessuna indicazione a rimandare l'inizio della HAART [56].

In tutti i casi di IO senza possibilità di trattamento, come la leucoencefalopatia multifocale progressiva, la criptosporidiosi o la microsporidiosi, è raccomandato l'inizio immediato della HAART.

Tra le malattie opportunistiche che definiscono l'AIDS sono compresi anche alcuni tumori che riconoscono un'eziologia virale: l'HHV8 (Human

Herpes virus 8) è associato al sarcoma di Kaposi, l'HPV (Human Papilloma virus) al carcinoma invasivo della cervice uterina, l'EBV (Epstein Barr virus) al linfoma di Burkitt, al linfoma immunoblastico e al linfoma primitivo: anche in queste situazioni è generalmente raccomandato l'inizio della HAART [56].

5.5 Patologie associate alla infezione da HIV non infettive

Sebbene parte dell'aumento di mortalità dei pazienti con HIV sia dovuta alle patologie infettive che si manifestano come diretta conseguenza dell'immunodeficienza, più della metà dei decessi osservati negli ultimi anni tra i pazienti in ART è da attribuire alle comorbidità non infettive (NonInfectious Co-Morbidities, NICMs).

Tra le patologie non infettive associate a infezione da HIV le più frequenti sono:

- malattie cardiovascolari,
- malattie renali,
- malattie epatiche,
- ipertensione, dislipidemia, diabete mellito (sindrome metabolica),
- lipodistrofia,
- disfunzioni sessuali,
- malattie dell'osso,
- malattie neoplastiche,
- malattie psichiatriche [57-70].

Tali patologie hanno un impatto significativo sulla morbosità e mortalità del paziente in quanto possono portare fino all'insufficienza d'organo terminale [47]. Nella popolazione HIV-positiva, inoltre, è più frequente riscontrare, rispetto alla popolazione generale, il fenomeno di aggregazione di quadri polipatologici che, durante l'invecchiamento, rappresenta un processo fisiologico e in corso di infezione da HIV viene attribuito a un processo di accelerazione dell'età biologica, i cui meccanismi patogenetici sono solo parzialmente noti [71-78].

Questa condizione di invecchiamento prematuro è stata descritta da uno studio italiano che ha evidenziato una maggiore prevalenza di patologie cardiovascolari, renali, ossee e di quadri polipatologici in pazienti HIV-positivi rispetto alla popolazione generale [78].

Le patologie non infettive associate all'infezione da HIV derivano dall'interazione di fattori di rischio relativi all'ospite (fattori genetici e ambientali) al virus (danno immunologico e

stato di flogosi sistemica e immuno-attivazione sistemica, in grado accelerare la senescenza cellulare e d'organo) e al farmaco (l'esposizione ai farmaci antiretrovirali incrementa il rischio di danno d'organo) [79-82]. Tra le principali cause di morte, per eventi non-AIDS, nella popolazione con infezione da HIV figurano le malattie cardiovascolari, più frequenti rispetto alla popolazione generale [61,83-90]; ciò si rileva anche nei pazienti in ART [60].

La prevenzione e il trattamento delle patologie non infettive impone sovente l'uso di un approccio polifarmacologico, tale da comportare problematiche di aderenza, sia alla terapia antiretrovirale sia alle terapie complementari, oltre che interazioni complesse di farmacocinetica e farmacodinamica [56].

5.6 Co-infezione con il Virus dell'Epatite C (HCV)

Il virus dell'epatite C (HCV, Hepatitis C Virus) è attualmente la causa principale di morbosità e mortalità epato-correlata nei Paesi sviluppati. Gli IDU sono a più alto rischio di contrarre infezione da HCV. Tuttavia, dati recenti hanno rilevato il ruolo della trasmissione per via sessuale, in particolare tramite rapporti omosessuali [91]. Si stima che dal 15 al 30% dei soggetti con malattia da HIV presenti contemporaneamente una infezione da HCV [92,93].

La co-infezione HIV-HCV è stata associata a una più rapida progressione della malattia epatica HCV-correlata e, quindi, a una maggiore tendenza a sviluppare epatite cronica così come ad accelerare la progressione della fibrosi epatica e, pertanto, si associa ad alti tassi di cirrosi, insufficienza epatica e carcinoma epatocellulare [91,94]. Sebbene il trattamento dell'infezione da HIV con ART sia associato a un minor rischio di progressione della malattia da HCV, i pazienti HIV-positivi con co-infezione da HCV restano a maggior rischio di malattia epatica HCV-correlata e di morte, rispetto ai pazienti con mono-infezione da HCV [91,94,95].

Particolare attenzione, pertanto, va posta alla co-infezione con HCV in quanto questa condizione, nonostante i notevoli progressi della terapia antiretrovirale, rappresenta una condizione di rischio additivo significativo nei pazienti HIV-positivi: le complicanze derivanti da tale patologia, come la cirrosi epatica e l'epatocarcinoma, rappresentano una delle principali cause di mortalità della popolazione HIV-positiva [95].

Bibliografia

- [1] WHO/UNAIDS. 2013 Global Report Epidemiology Slides September 2013. Disponibile online da: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/201309_epi_core_en.pdf. [Ultimo accesso: giugno 2014]
- [2] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2009. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2010. Disponibile online da: http://ec.europa.eu/health/sti_prevention/docs/ecdc_hiv_aids_surveillance_in_europe_2009_en.pdf. [Ultimo accesso: giugno 2014]
- [3] Montagneir L, Rozenbaum W, Gluckman JC. Aids e infezioni da HIV. Roma: Verduci editore, 1990.
- [4] Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoi B, Butto S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanità* 2010;46(1):5-14.
- [5] Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, Weissman D. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. *Ann Intern Med* 1996;124:654-63.
- [6] Popper SJ, Sarr AD, Gueye-Ndiaye A, Mboup S, Essex ME, Kanki PJ. Low plasma human immunodeficiency virus type 2 viral load is independent of proviral load: low virus production in vivo. *J Virol* 2000;74:1554-7.
- [7] Popper SJ, Sarr AD, Travers KU, Guèye-Ndiaye A, Mboup S, Essex ME, Kanki PJ. Lower human immunodeficiency virus (HIV) type 2 viral load reflects the difference in pathogenicity of HIV-1 and HIV-2. *J Infect Dis* 1999;180:1116-21.
- [8] Clapman PR, Weiss RA. The virus and its target cells. In: Merigan TC, Bartlett JG, Bolognesi D, Eds. *Textbook of AIDS Medicine*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1999, 2nd edition, pp 13-21.
- [9] Imboden JB. T lymphocytes & natural killer cells. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG, Eds. *Medical Immunology*. 9th edition. Ed. Norwalk: Appleton & Lange, 1997, pp 131-45.
- [10] Latinovic O, Kuruppu J, Davis C, Le N, Heredia A. Pharmacotherapy of HIV-1 Infection: focus on CCR5 antagonist maraviroc. *Clin Med Ther* 2009;1:1947-1510.
- [11] Dianzani F, Antonelli G, Capobianchi MR, Dolei A. *Manuale di virologia medica*. Milano: Mc Graw Hill, 2008, terza edizione.
- [12] Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med* 1996;334:1685-90.
- [13] Ho DD, Byington RE, Schooley RT, Flynn T, Rota TR, Hirsch MS. Infrequency of isolation of HTLV-III virus from saliva in AIDS. *N Engl J Med* 1985;313:1606.
- [14] Skolnik P, Kosloff BR, Bechtel LJ, et al. Absence of infectious HIV-1 in the urine of seropositive viremic subjects. *J Infect Dis* 1989;160:1056-60.
- [15] Nelson L. Michael. Host genetic influences on HIV-1 pathogenesis. *Current Opinion in Immunology* 1999;11:466-74.
- [16] Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV Infection. *N Engl J Med* 2011;364:1943-54.
- [17] Keele BF, Giorgi EE, Salazar-Gonzalez JF, et al. Identification and characterization of transmitted and early founder virus envelopes in primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:7552-7.
- [18] Ribeiro RM, Qin L, Chavez LL, Li D, Self SG, Perelson AS. Estimation of the initial viral growth rate and basic reproductive number during acute HIV-1 infection. *J Virol* 2010;84:6096-102.
- [19] Bakhanashvili M, Hizi A. Fidelity of reverse transcriptase of human immunodeficiency type 2. *FEBS Lett* 1992;306:151-6.
- [20] Svarovskaia ES, Cheslock SR, Zhang WH, Hu WS, Pathak VK. Retroviral mutation rates and reverse transcriptase fidelity. *Front Biosci* 2003;8:d117-34.
- [21] Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, et al. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* 2004;200:761-70.
- [22] Mattapallil JJ, Douek DC, Hill B, Nishimura Y, Martin M, Roederer M. Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature* 2005;434:1093-7.
- [23] Richman DD, Margolis DM, Delaney M, Greene WC, Hazuda D, Pomerantz RJ. The challenge of finding a cure for HIV infection. *Science* 2009;323:1304-7.
- [24] Raimondo M, Camoni L, Regine V, et al; e i referenti dei Centri clinici regionali. Caratteristiche delle persone che vivono con l'HIV e con l'AIDS in Italia. *Not Ist Super Sanità* 2013;26(7-8). Disponibile online da: http://www.iss.it/binary/ccoa/cont/Notiziario_ISS_vol_26_n_7_8_lug_ago_2013.pdf [Ultimo accesso: giugno 2014]
- [25] Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2012. *Not Ist Super Sanità* 2013;26(9, Suppl 1):3-47. Disponibile online da: <http://www.iss.it/binary/publ/cont/coa2013.pdf> [Ultimo accesso: giugno 2014]
- [26] Waters L, Sabin CA. Late HIV presentation: epidemiology, clinical implications and management. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9:877-89.
- [27] Antinori A, Coenen T, Costagiola D et al; European

- Late Presenter Consensus Working Group. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV Med* 2011;12:61-4.
- [28] Camoni L, Raimondo M, Regine V, Salfa MC, Suligo B and the regional representatives of the HIV Surveillance System. Late presenters among persons with a new HIV diagnosis in Italy, 2010-2011. *BMC Public Health* 2013;13:281.
- [29] Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison. Principi di medicina interna. Milano: Mc Graw Hill, 2007, 16a edizione.
- [30] Alizon S, Magnus C. Modelling the course of an HIV infection: insights from ecology and evolution. *Viruses* 2012;4:1984-2013.
- [31] Huang G, Takeuchi Y, Korobeinikov A. HIV evolution and progression of the infection to AIDS. *J Theor Biol* 2012;307:149-59.
- [32] Fauci AS. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanism of pathogenesis. *Science* 1988;239:617-22.
- [33] Albert J, Gaines H, Sonnerborg A, et al. Isolation of human immunodeficiency virus (HIV) from plasma during primary HIV infection. *J. Med. Virol* 1987;23:67-73.
- [34] Fauci AS. Multifactorial nature of human immunodeficiency virus disease: implications for therapy. *Science* 1993;262:1011-8.
- [35] Greene WC. The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1991;324:308-17.
- [36] European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. 1993 revision of the European AIDS surveillance case definition. *AIDS Surveillance in Europe, Quarterly Report* 1993;37:23-8.
- [37] U.S. Department of Health & Human Services. Stages of HIV. Stages of HIV. Disponibile online da: <http://aids.gov/hiv-aids-basics/just-diagnosed-with-hiv-aids/hiv-in-your-body/stages-of-hiv>. [Ultimo accesso: giugno 2014]
- [38] Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. New concepts in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1993;328(5):327-35.
- [39] Piatak M, Saag MS, Yang LC, et al. High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. *Science* 1993;259:1749-54.
- [40] Wei X, Ghosh SL, Taylor ME, et al. Viral dynamic in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995;373:117-22.
- [41] Clementi M, Bagnarelli P, Menzo S, Valenza A, Manzin A, Varaldo PE. Clearance of HIV-1 viremia after seroconversion. *Lancet* 1993;341:315-6.
- [42] Bagnarelli P, Valenza A, Menzo S, Manzin A, Scalise G, Varaldo PE, Clementi M. Dynamics of molecular parameters of human immunodeficiency virus type 1 activity in vivo. *J. Virol* 1994;68:2495-501.
- [43] Quinn T.C. Population migration and the spread of types 1 and 2 human immunodeficiency viruses. *Nat Acad Sci USA* 1994;91:2407-14.
- [44] Longo B, Pezzotti P, Dorrucchi M, Rezza G. Storia naturale dell'infezione da HIV: contributo dell'Italian Seroconversion Study. *Rapporto ISTISAN* 2004(19), iv, 40 p.
- [45] Fauci AS, Schnittman SM, Poli G, Koenig S, Pantaleo G. Immunopathogenic mechanism in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med* 1991;114:678-93.
- [46] Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. *MMWR* 2009;58(RR-4):1-207.
- [47] Palella F, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, Holmberg SD; HIV Outpatient Study Investigators. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV Outpatient Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:27-34.
- [48] Buchacz K, Baker RK, Palella FJ Jr, et al; HOPS Investigators. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-2007: a cohort study. *AIDS* 2010;24:1549-59.
- [49] Gebo KA, Fleishman JA, Moore RD. Hospitalizations for metabolic conditions, opportunistic infections, and injection drug use among HIV patients: trends between 1996 and 2000 in 12 states. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:609-16.
- [50] Brooks JT, Kaplan JE, Holmes KK, Benson C, Pau A, Masur H. HIV-associated opportunistic infections – going, going, but not gone: the continued need for prevention and treatment guidelines. *Clin Infect Dis* 2009;48:609-11.
- [51] Moreno S, Mocroft A, Monteforte A. Medical and societal consequences of late presentation. *Antiviral Ther* 2010;15(Suppl1):9-15.
- [52] Centers for Disease Control and Prevention. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992;41(RR-17).
- [53] Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:129-35.
- [54] Department of Health and Human Services.

- Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, 2012. Disponibile online da: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>. [Ultimo accesso: giugno 2014]
- [55] Murdoch D, Venter WD, Van Rie A, Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Research and Therapy* 2007;4:4-9.
- [56] Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1, novembre 2013. Disponibile online da: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2074_allegato.pdf. [Ultimo accesso: giugno 2014]
- [57] Chu C, Selwyn P. Complications of HIV infection: a systems-based approach. *Am Fam Physician* 2011;82:395-406.
- [58] Moroni M, Antinori S. HIV and direct damage of organs: disease spectrum before and during the highly active antiretroviral therapy era. *AIDS* 2003;17(Suppl 1):S51-S64.
- [59] Hsue PY, Giri K, Erickson S, MacGregor JS, Younes N, Shergill A, Waters DD. Clinical features of acute coronary syndromes in patients with human immunodeficiency virus infection. *Circulation* 2004;109:316-9.
- [60] Islam F, Wu J, Jansson J, Wilson D. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med* 2012;13:453-68.
- [61] Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP Jr, Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:471-7.
- [62] Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, et al. State of the science conference: Initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS: executive summary. *Circulation* 2008;118:198-210.
- [63] Mata-Marín JA, Gaytán-Martínez J, Grados-Chavarría BH, Fuentes-Allen JL, Arroyo-Anduiza CI, Alfaro-Mejía A. Correlation between HIV viral load and aminotransferases as liver damage markers in HIV infected *naive* patients: a concordance cross-sectional study. *Virol J* 2009;6:181.
- [64] Choi AI, Shlipak MG, Hunt PW, Martin JN, Deeks SG. HIV-infected persons continue to lose kidney function despite successful antiretroviral therapy. *AIDS* 2009;23:2143-9.
- [65] Triant VA, Brown TT, Lee H, Grinspoon SK. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large US healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3499-504.
- [66] Arnsten JH, Freeman R, Howard AA, Floris-Moore M, Lo Y, Klein RS. Decreased bone mineral density and increased fracture risk in aging men with or at risk for HIV infection. *AIDS* 2007;21:617-23.
- [67] McCutchan JA, Wu JW, Robertson K, et al. HIV suppression by HAART preserves cognitive function in advanced, immune-reconstituted AIDS patients. *AIDS* 2007;21:1109-17.
- [68] Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP, et al; Multicenter AIDS Cohort Study. HIV-1 infection is associated with an earlier occurrence of a phenotype related to frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:1279-86.
- [69] Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, Holmberg SD, Brooks JT; Adult and Adolescent Spectrum of Disease Project and HIV Outpatient Study Investigators. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008;148:728-36.
- [70] Bonnet F, Lewden C, May T, et al. Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer* 2004;101:317-24.
- [71] Goulet JL, Fultz SL, Rimland D. Aging and infectious diseases: do patterns of comorbidity vary by HIV status, age, and HIV severity? *Clin Infect Dis* 2007;45:1593-601.
- [72] Pinti M, Gibellini L, Guaraldi G, et al. Upregulation of nuclear-encoded mitochondrial LON protease in HAART-treated HIV positive patients with lipodystrophy: implications for the pathogenesis of the disease. *AIDS* 2010;24:841-50.
- [73] Lee JG, Lee YJ, Lee CH, Maeng PJ. Mutational and functional analysis of the cryptic N-terminal targeting signal for both mitochondria and peroxisomes in yeast peroxisomal citrate synthase Cit2p. *J Biochem* 2006;140:121-33.
- [74] Guillery O, Malka F, Landes T, et al. Metalloprotease-mediated OPA1 processing is modulated by the mitochondrial membrane potential. *Biol Cell* 2008;100:315-25.
- [75] Caron M, Auclair M, Donadille B, et al. Human lipodystrophies linked to mutations in A-type lamins and to HIV protease inhibitor therapy are both associated with prelamin A accumulation, oxidative stress and premature cellular senescence. *Cell Death Differ* 2007;14:1759-67.
- [76] Loeb LA, Wallace DC, Martin GM. The mitochondrial theory of aging and its relationship to reactive

- oxygen species damage and somatic mtDNA mutations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:18769-70.
- [77] Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, et al.; DAD study group. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients-association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003;17:1179-93.
- [78] Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2011;53:1120-6.
- [79] Martinez E, Larrousse M, Gatell JM. Cardiovascular disease and HIV infection: host, virus, or drugs? *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:28-34.
- [80] Pineda CE, Berry JM, Jay N, Palefsky JM, Welton ML. High-resolution anoscopy targeted surgical destruction of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: a ten-year experience. *Dis Colon Rectum* 2008;51:829-35.
- [81] Lundgren JD, Battegay M, Behrens G; EACS Executive Committee. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med* 2008;9:72-81.
- [82] Grund B, Peng G, Gibert CL, et al; INSIGHT SMART Body Composition Substudy Group. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. *AIDS* 2009;23:1519-29.
- [83] Mocroft A, Reiss P, Gasiorowski J, et al; EuroSIDA Study Group. Serious fatal and nonfatal non-AIDS defining illnesses in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55:262-70.
- [84] Smith C, Sabin CA, Lundgren JD, et al. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS* 2010;24:1537-48.
- [85] Currier JS, Taylor A, Boyd F, et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:506-12.
- [86] Mary-Krause M., Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D; Clinical Epidemiology Group from the French Hospital Database. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003;17:2479-86.
- [87] Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2506-12.
- [88] Durand M, Sheehy O, Baril JG, Leloir J, Tremblay CL. Association between HIV infection, antiretroviral therapy, and risk of acute myocardial infarction: a cohort and nested case-control study using Quebec's public health insurance database. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;57:245-53.
- [89] Rasmussen LD, Engsig FN, Christensen H, Gerstoft J, Kronborg G, Pedersen C, Obel N. Risk of cerebrovascular events in persons with and without HIV: a Danish nationwide population-based cohort study. *AIDS* 2011;25:1637-46.
- [90] Ovbiagele B, Nath A. Increasing incidence of ischemic stroke in patients with HIV infection. *Neurology*, 2011;76:444-50.
- [91] Orsetti E, Staffolani S, Gesuita R, et al. Changing characteristics and risk factors of patients with and without incident HCV infection among HIV-infected individuals. *Infection* 2013;41:987-90.
- [92] Andreoni M, Giacometti A, Maida I, Meraviglia P, Ripamonti D, Sarmati L. HV-HCV co-infection: epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications. *Eur Rev Med Pharmacol Sci Year* 2012;16:1473-83.
- [93] Puoti M, Manno D, Nasta P, Carosi G. The burden of HIV and hepatitis C virus coinfection. *Curr Opin HIV AIDS* 2007;2:460-5.
- [94] Chang CC, Crane M, Zhou J, et al. HIV and co-infections. *Immunol Rev* 2013;254:114-42.
- [95] Sulkowski MS. Current management of Hepatitis C virus infection in patients with HIV co-infection. *The Journal of Infectious Diseases* 2013;207(S1):S26-32.



BURDEN OF ILLNESS

Francesco Di Nardo⁽¹⁾, Chiara Cadeddu⁽¹⁾, Paolo Bonfanti⁽²⁾, Davide Bernasconi De Luca⁽²⁾, Umberto Restelli^(3,4), Marzia Bonfanti⁽³⁾, Davide Croce^(3,4)

⁽¹⁾Centro di Ricerca in Valutazione delle Tecnologie Sanitarie, Istituto di Sanità Pubblica Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

⁽²⁾Struttura Complessa di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera della Provincia di Lecco

⁽³⁾Centro di Ricerca in Economia e Management in Sanità e nel Sociale, Università Carlo Cattaneo - LIUC, Castellanza (VA)

⁽⁴⁾School of Public Health, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa.

1. BURDEN OF ILLNESS

Il *Burden of illness* (BOI), termine traducibile in italiano come “onere della malattia”, è solitamente utilizzato per indicare sia l'onere causato direttamente al singolo paziente (e alla sua famiglia) sia l'onere che la malattia arreca alla comunità di appartenenza del paziente.

Si tratta di una metodologia che va a esaminare diverse componenti, fisiche, psicologiche, relazionali, economiche, lavorative, umanistiche strettamente collegate alla mortalità e morbilità di una malattia, alle perdite funzionali causate dalla stessa o agli effetti collaterali delle terapie.

Nell'ambito del BOI, un primo elemento di rilievo è l'onere clinico (*clinical burden*), ossia la disamina degli aspetti di natura medica finalizzati a fornire un quadro completo della patologia oggetto di valutazione e del suo impatto sul singolo paziente o su una data popolazione.

Gli aspetti umanistici rappresentano un ulteriore aspetto da considerare nella valutazione del *burden* di una patologia. Con essi si tiene conto del carico soggettivo legato a una malattia. Una valida misura è la riduzione della Qualità della Vita (Quality of Life, QoL).

Infine, altro elemento imprescindibile all'interno della metodologia del *burden of illness* è l'onere economico. Vista la rilevanza sul sistema sanitario della valutazione economica dell'onere di una malattia, al BOI è spesso affiancato il *cost of illness* (COI). Con questa metodologia si valutano i costi sia diretti, cioè quelli che la società sostiene per l'erogazione di servizi di diagnosi e cura, sia indiretti, cioè legati all'eventuale minore produttività lavorativa del soggetto malato. Ovviamente, sulla determinazione finale dell'*economic burden* di una data patologia avranno impatto i costi diretti e indiretti nei diversi stadi di severità e nelle diverse fasi della malattia.

1.1 BURDEN CLINICO

L'infezione da HIV è stata caratterizzata per molti anni dall'assenza di terapie efficaci e la sua storia naturale era quindi contraddistinta dal progressivo decadimento delle condizioni generali fino alla morte (vedi capitolo 2). Intorno alla metà degli anni '90, l'introduzione nella pratica clinica di terapie efficaci, riunite nell'acronimo HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy), ha costituito uno spartiacque nella storia della infezione da HIV, consentendo un notevole aumento della sopravvivenza. Oggi, grazie a questi trattamenti si è quasi completamente riusciti a rendere “cronica” una malattia che prima era lenta ma inevitabilmente fatale tanto che attualmente diversi studi stimano una aspettativa di vita per le persone affette da infezione da HIV vicina a quella della popolazione generale [1,2].

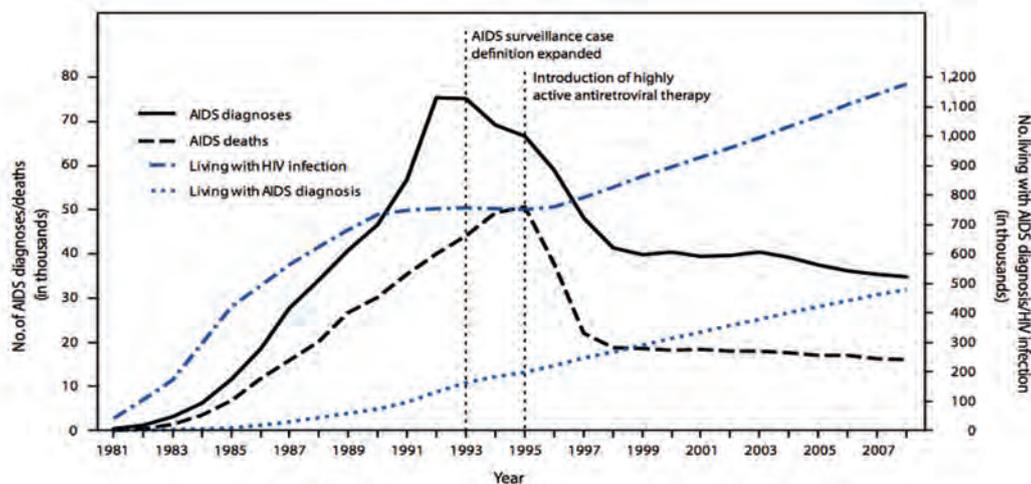
Pertanto è cambiato anche lo scenario clinico: l'incidenza delle patologie opportunistiche – l'insieme cioè delle condizioni cliniche che definiscono l'AIDS (vedi capitolo 2) – si è drammaticamente ridotta e oggi esse non costituiscono più la più importante causa di morbilità e mortalità nel paziente HIV-positivo nei Paesi industrializzati. Negli Stati Uniti il calo delle malattie opportunistiche e le morti a causa di AIDS si è osservato a partire dal 1995 (figura 1) [3].

Nello studio EuroSIDA, che ha valutato più di 12.000 pazienti, gli eventi AIDS più frequenti dal 2001 in poi sono la candidosi esofagea, la tubercolosi polmonare, la polmonite da *Pneumocystis jiroveci* e i linfomi non-Hodgkin con tassi di incidenza che non superano i 2 eventi per 100 anni-persona [4]. Sono più a rischio per queste patologie i soggetti *late presenter* (LP, vedi capitolo 2), che sono ignari della malattia da HIV e scoprono il contagio proprio per il manifestarsi di delle patologie opportunistiche.

Attualmente, l'impatto più rilevante deriva

FIGURA 1

NUMERO STIMATO DI DIAGNOSI E DI MORTI PER AIDS NEGLI STATI UNITI D'AMERICA NEL PERIODO TRA IL 1981 E IL 2008 (TRATTA DA [3])



dalle patologie non infettive HIV-associate (vedi capitolo 2), responsabili di tassi di mortalità superiori a quelli associati agli eventi AIDS correlati, come evidenziato dalla già citata coorte EuroSIDA o dalla coorte MACS negli Stati Uniti [4,5]. Tra queste, le più frequenti sono le malattie cardiovascolari, il diabete, le malattie renali, l'osteoporosi e i tumori. In uno studio italiano che ha coinvolto 2.854 pazienti HIV-positivi e 8.562 soggetti di controllo non infetti, tali co-morbidità sono più frequenti e più precoci rispetto alla popolazione generale. Inoltre nella popolazione HIV-positiva si osserva una maggiore prevalenza del fenomeno della "poli-patologia" (vedi capitolo 2) [6].

Va infine ricordato che le infezioni da virus HCV e HBV hanno un ruolo importante nella morbilità e nella mortalità dei pazienti con infezione da HIV. Nello studio D:A:D., in cui sono stati inclusi più di 33.000 pazienti, le complicanze derivanti da queste infezioni sono responsabili del 13,7% dei decessi nella coorte e costituiscono la seconda causa di mortalità nell'era della HAART [7].

1.2 BURDEN UMANISTICO

1.2.1 Il burden umanistico legato ai sintomi nel paziente HIV-positivo

Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) del 2004, l'infezione da HIV è la sesta causa di morte nel mondo, ovvero

è responsabile del 3,5% di tutti i decessi a livello globale [8] (vedi anche capitolo 2). Stando alle proiezioni dell'OMS, se l'aumento di disponibilità di farmaci antiretrovirali dovesse mantenersi costante, entro il 2030 si dovrebbe ridurre fino a 1,2 milioni il numero di decessi annuali imputabili alle infezioni da HIV [8,9].

Attualmente, tuttavia l'infezione da HIV/AIDS è la quinta causa di disabilità nel mondo, essendo responsabile nel 2010 di 81,5 milioni di DALY (Disease-Adjusted Life Years, somma di anni di vita persi e anni vissuti con malattia o disabilità) il che corrisponde a 1.184 DALY per 100.000 abitanti e al 3,3% di tutti i DALY a livello mondiale, quota questa destinata a ridursi al 2,5% entro il 2030, sempre secondo l'OMS [8-10]. Le sole infezioni micobatteriche in pazienti affetti da infezione da HIV hanno comportato nel 2010 14,9 milioni di DALY (217 DALY per 100.000 abitanti) [10]. Nel periodo dal 1990 al 2010 l'impatto delle patologie infettive sul *burden* globale di malattia si è ridotto, mentre quello dell'HIV è cresciuto del 351%, arrivando a rappresentare il 14,1% di tutti i DALY da patologia infettiva (incluse le infezioni congenite, perinatali e neonatali) [10]. Per quanto riguarda gli anni di vita vissuti con disabilità, l'infezione da HIV/AIDS ha provocato in tutto il mondo 4,3 milioni di YLD (Years Lived with Disability, anni di vita vissuti con disabilità), ovvero 63 YLD per 100.000 abitanti, di cui 1,2 milioni (18 YLD per 100.000 abitanti) solo per infezioni micobatteriche [11]. Rispetto al 1990 gli YLD da infezione da HIV/AIDS

sono aumentati del 172% e oggi rappresentano il 7,5% di tutti gli YLD per patologie infettive (incluse le infezioni congenite, perinatali e neonatali) [11].

In Italia la mortalità per infezione da HIV/AIDS è molto diminuita e nel 2012 sono stati registrati solo 41 decessi, rispetto ai 4.638 decessi osservati nel 1994. Si è ridotto negli anni anche il tasso di letalità che nel 1984 era del 100% [12]. Al 31 dicembre 2012, risultano deceduti 41.939 pazienti (64,6%), ma non si può escludere una sottostima del fenomeno poiché i dati si basano unicamente sulle segnalazioni di decesso inviate volontariamente dai medici del Centro Operativo AIDS. Ad ogni modo, è evidente una significativa riduzione nel tempo della mortalità, attribuibile all'introduzione della terapia antiretrovirale (ART).

In Italia l'HIV è stato responsabile nel 2010 di 55.269 DALY (0,3% di tutti i DALY a livello nazionale) e ha rappresentato la 56^a causa di DALY [13]. D'altra parte, nei paesi Europei ad alto reddito come l'Italia, l'infezione da HIV/AIDS risulta solo 76^a causa di YLD [11]. Un'analisi condotta tra il 1983 e il 2004 su 8.800 soggetti affetti da HIV residenti nella regione spagnola dell'Andalusia, ha esaminato i fattori che maggiormente influiscono sul DALY [14]. Per le donne, i valori più bassi di DALY (migliore stato di salute) sono risultati associati con l'uso di farmaci per via endovenosa e con una diagnosi di infezione da HIV formulata quando l'ART era già disponibile. Per gli uomini, i valori più bassi di DALY sono stati osservati nelle medesime situazioni e, inoltre, con un'età più avanzata al momento della diagnosi [14].

1.2.2 Qualità della vita nei pazienti con infezione da HIV (HRQoL), scale per misurarla e fattori che la influenzano

La qualità della vita correlata alla salute (Health-Related Quality of Life, HRQoL) è una misura multidimensionale che fa riferimento a tutti gli aspetti della salute fisica, psicologica e sociale della persona e alla loro capacità di adempiere ai compiti della vita quotidiana in maniera soddisfacente [15]. Questa definizione rispecchia la definizione dell'OMS del 1948, secondo la quale "la salute è lo stato di completo benessere fisico, psicologico e sociale e non solamente l'assenza di malattia" [16,17].

Il tema dell'HRQoL è divenuto

particolarmente importante da quando l'aspettativa di vita dei pazienti con infezione da HIV è progressivamente aumentata [18,19]. L'HRQoL dei pazienti con HIV diminuisce infatti con il progredire della malattia, soprattutto per quanto riguarda la salute fisica [20]. I fattori che più influiscono sul suo peggioramento sono la depressione e i sintomi stessi dell'HIV [21,22]. Le co-morbidità, quali la co-infezione da virus dell'epatite C (HCV), contribuiscono al peggioramento della salute fisica, dello stato di salute generale, del dolore e dell'attività sociale [21]. Sono riportate una correlazione positiva tra conta delle cellule CD4+ e HRQoL e una correlazione negativa tra carica virale e HRQoL, per quanto non confermate da altri studi [21,23,24].

Il miglioramento o il mantenimento di elevati livelli di benessere psico-fisico, cioè della migliore HRQoL possibile, rientra tra gli obiettivi primari della ART [25]. Nella revisione di Oguntibeju e nel report UNAIDS 2012 [26,27] si sottolinea che i pazienti affetti da HIV non devono affrontare solamente problemi medici e psicologici, ma anche sociali, come emarginazione, povertà, depressione, abuso di droghe. Emerge infatti dalla letteratura scientifica che il sostegno del tessuto sociale è un fattore predittivo di migliore qualità della vita percepita nei pazienti con infezione da HIV [26].

I pazienti sintomatici affetti da HIV in ART hanno mostrato risposte migliori in termini di HRQoL rispetto a pazienti asintomatici affetti da HIV e in terapia con gli stessi farmaci. Inoltre, i pazienti *naive* hanno mostrato risposte migliori nello stesso ambito rispetto a quelli già trattati [28]. Nella HRQoL giocano un ruolo importante anche gli eventi avversi alla terapia, l'aderenza [29,30] e i fattori socio-economici, come lo stigma sociale, la povertà e le sostanze da abuso [15]. Nella tabella 1 sono elencati i vari fattori per i quali è stato segnalato un impatto positivo o negativo sull'HRQoL.

I PRO (Patient-Reported Outcomes) sono misure della percezione del paziente della propria condizione di salute e possono essere utilizzate per valutare lo stato di salute generale, la presenza di specifici sintomi, come il dolore o la depressione, la soddisfazione per la qualità della cura e concetti molto complessi come l'HRQoL [43,44]. Sebbene i dati estratti dall'analisi dei PRO si basano su osservazioni effettuate dal paziente e valutazioni soggettive, studi clinici randomizzati hanno dimostrato che le misure dell'HRQoL forniscono informazioni

TABELLA 1

| VARIABILI CLINICHE E DEMOGRAFICHE CORRELATE ALL'HRQoL | | |
|---|-----------------------------|--------------------|
| VARIABILI CLINICHE O DEMOGRAFICHE | CAMBIAMENTO DELLA VARIABILE | IMPATTO SULL'HRQoL |
| Conta delle cellule CD4+ [29-32] | ↑ | ↑ |
| Carica virale [29,30,32,33] | ↓ | ↑ |
| Co-morbidità psichiatriche (depressione) [34,35] | ↑ | ↓ |
| Sintomi correlati all'infezione da HIV [34,36-38] | ↑ | ↓ |
| Genere [39] | Maschile | ↑ |
| Burden terapeutico [40] | ↓ | ↑ |
| Precedente terapia antiretrovirale [36,38] | Naïve | ↑ |
| Aderenza [29,33,38,39] | ↑ | ↑ |
| Valori di emoglobina [41,42] | ↑ | ↑ |

↑ aumento della QoL, ↓ diminuzione della QoL

aggiuntive a quelle ottenute con le misure oggettive cliniche nella valutazione complessiva di un trattamento [28,45-48]. Altri studi clinici randomizzati che includevano la HRQoL come esito secondario hanno talvolta addirittura portato a conclusioni diverse rispetto ai risultati basati sulle valutazioni cliniche [49-51]. Al fine di ottenere la migliore HRQoL possibile, sarebbe necessario implementare nella pratica clinica misure centrate sul paziente, in considerazione del fatto che proprio i pazienti sono gli unici che possono fornire la prospettiva reale sull'efficacia globale delle terapie. In questo ambito si collocano anche le strategie per la semplificazione del trattamento, quali l'uso delle co-formulazioni in dosi fisse o delle mono-somministrazioni giornaliere [52-56].

Gli attuali questionari per la valutazione dell'HRQoL, validati nella lingua italiana, pur possedendo le adeguate caratteristiche psicometriche, sono stati costruiti per essere utilizzati negli studi clinici randomizzati, per cui non sono del tutto appropriati usati quando

applicati nella pratica clinica [57]. Inoltre, possono risultare di difficile interpretazione clinica per il medico, in quanto nella maggior parte dei casi non sono disponibili i valori normativi di riferimento [58,59]. Tra tutte le misure centrate sul paziente, quella più adatta per la pratica clinica è la scala di sintomi paziente auto-riferita e specifica per la popolazione con infezione da HIV. Inoltre possono essere particolarmente utili gli strumenti già validati per lo screening dei sintomi depressivi (per esempio le scale CES-D e CES-D10) [57].

Per misurare e monitorare l'impatto dell'infezione dell'HIV e del suo trattamento sull'HRQoL esistono poi molti altri metodi [15,41] che utilizzano a loro volta strumenti e scale generali o specifiche per l'HIV.

Di seguito verranno descritti in dettaglio lo Short-form 36 (SF-36), il Medical Outcomes Study-HIV Health Survey (MOS-HIV), l'HIV Costs and Service Utilization Study (HCSUS) questionnaire, l'EuroQOL (EQ-5D), e l'EQ-5D Visual Analogue Score (EQ-5D VAS).

L'**SF-36** [60] è un questionario sullo stato di salute del paziente. Tale questionario, caratterizzato dalla brevità e dalla precisione, è generico, multi-dimensionale, articolato in 36 domande distribuite su 8 differenti scale che si riferiscono ad altrettanti domini di salute: PF-attività fisica (10 domande), RP-limitazioni di ruolo dovute alla salute fisica (4 domande), RE-limitazioni di ruolo dovute allo stato emotivo (3 domande), BP-dolore fisico (2 domande), GH-percezione dello stato di salute generale (5 domande), VT-vitalità (4 domande), SF-attività sociali (2 domande), MH-salute mentale (5 domande) e una singola domanda sul cambiamento nello stato di salute. Tutte le domande dell'SF-36, tranne una, indagano un periodo di quattro settimane precedenti la compilazione del questionario. I risultati ottenuti nei singoli domini possono essere riassunti in due valori, uno per la salute fisica (PCS, Physical Component Summary) e uno per la salute

mentale (MCS, Mental Component Summary). La validità delle 8 scale dell'SF-36 è stata largamente studiata in gruppi noti di pazienti. Gli studi di validazione hanno inoltre dimostrato che l'SF-36 ha capacità discriminanti nei confronti di popolazioni con problemi psichiatrici o problemi fisici e nei confronti di sottopopolazioni con condizioni mediche severe o sottopopolazioni moderatamente malate o sane.

L'applicazione e l'utilità dell'SF-36 per la valutazione della QoL nei pazienti HIV-positivi è stata dimostrata in vari studi:

- l'HIV Cost and Services Utilization Study [20];
- uno studio in cui lo stesso questionario è stato utilizzato nella correlazione tra HRQoL e conta CD4+ e HRQoL e carica virale [23];
- uno studio italiano su pazienti asintomatici affetti da infezione da HIV [61];
- infine, uno studio in cui gli effetti dell'ART sono stati valutati in relazione al loro impatto sull'HRQoL [42].

La **MOS-HIV** è una scala specifica per la valutazione dell'HRQoL nei pazienti con infezione da HIV. È stata utilizzata in uno studio condotto da Briongos Figuero et al. [21] in un policlinico spagnolo per condurre un'analisi *cross-sectional* in grado di individuare i fattori che impattano maggiormente sulla HRQoL dei pazienti HIV-positivi. Anche la MOS-HIV è divisa in domini e prevede due punteggi riassuntivi per la salute fisica (PHS) e per la salute mentale (MHS). Sono risultati negativamente associati con tutti i domini della MOS-HIV la depressione e i sintomi causati dall'infezione da HIV. I pazienti che iniziavano per la prima volta l'ART hanno riportato punteggi più alti in relazione a: salute fisica, salute mentale, energia, funzioni cognitive, PHS e MHS. Inoltre, i pazienti in trattamento con inibitori delle proteasi hanno riportato punteggi inferiori per: PHS, MHS, percezione generale dello stato di salute, energia, funzione cognitiva e demoralizzazione legata allo stato di salute. Nessuna relazione è stata identificata tra HRQoL e carica virale o conta delle cellule CD4+, neppure in termini di disagi legati alla terapia o aderenza, eccetto per il fatto che i pazienti non aderenti hanno mostrato punteggi relativi alla funzione cognitiva inferiori. I fattori associati a bassi punteggi di PHS sono risultati il genere femminile, la depressione, la maternità/paternità e l'ospedalizzazione entro l'anno; quelli associati a bassi punteggi di MHS sono invece stati la depressione e l'infezione da HCV. L'impatto del trattamento sull'HRQoL, in particolare sulla differenza tra pazienti *naive* e pazienti *experienced*, è documentato dai risultati di uno studio clinico randomizzato multicentrico condotto nei Paesi Bassi e nel Belgio, utilizzando due diversi regimi a base di ritonavir/saquinavir [28]: in entrambi i gruppi gli effetti del trattamento sull'HRQoL hanno mostrato una relazione significativa con ruolo sociale, MHS e cattivo stato di salute; particolare nello specifico, i pazienti *naive* hanno raggiunto miglioramenti del ruolo sociale, contrariamente a quanto accaduto ai pazienti *experienced*. Inoltre, i pazienti sintomatici hanno mostrato maggiori miglioramenti nei domini cognitivi e sociali, mentre quelli asintomatici hanno avuto un peggioramento negli stessi domini, indipendentemente dall'utilizzo di ART. I pazienti *naive*, sia sintomatici che asintomatici, hanno infine anche ottenuto miglioramenti nell'MHS.

Circa la non univocità dei dati sull'associazione tra cellule CD4+, carica virale e HRQoL, Weinfurt et al., hanno individuato questa associazione positiva in uno studio su pazienti trattati con delavirdina [24]. Infatti, a cariche virali inferiori e a un aumento nella conta delle cellule CD4+, corrispondeva un miglioramento sia nel PHS che nel MHS. In un altro studio, in cui l'HRQoL veniva valutata in 154 soggetti affetti da HIV, il 70% dei quali in ART [34] l'MHS appariva invece correlata in modo negativo con la conta minima delle cellule CD4+, cosicché a una conta minima più elevata corrispondeva una peggiore HRQoL, probabilmente a causa degli eventi avversi associati all'ART.

Le misure di HRQoL sono state anche associate alla sopravvivenza dei pazienti con infezione da HIV. Nella coorte AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands (ATHENA) è stato dimostrato che PHS è un fattore predittivo indipendente della sopravvivenza: pazienti che si collocavano nei quartili più bassi dei punteggi mostravano infatti tassi di mortalità più elevati [18]. La stessa

associazione, sia per PHS sia per MHS, è stata riscontrata in una coorte prospettica statunitense [19], in cui i pazienti con migliore HRQoL fisica o mentale avevano una sopravvivenza più lunga. Tuttavia, nell'analisi multivariata l'HRQoL non è risultata associata con la sopravvivenza, ma il rischio di morte era comunque inferiore nei pazienti con più alti punteggi di HRQoL fisica e in quelli in ART.

L'**EQ-5D** rappresenta uno dei più studiati e utilizzati strumenti per la misura delle utilità in salute. Indaga lo stato di salute di una persona in un momento dato, utilizzando 3 livelli di funzionalità distribuiti in 5 domini: mobilità, cura personale, attività abituali, dolore/*discomfort*, ansia/depressione. I punteggi vengono assegnati in base a una scala da 0 (morte) a 1 (stato di perfetta salute); l'**EQ-5D VAS** permette al paziente di classificare il proprio stato di salute su una scala analogica visiva da 0 (peggiore stato di salute immaginabile) a 100 (miglior stato di salute immaginabile) [62,63]. In generale, nei pazienti con infezione da HIV, compresi i pazienti in ART, l'HRQoL appare peggiore rispetto a quella della popolazione generale [34,63]. Anche stratificando i punteggi di utilità dei pazienti HIV secondo la conta delle cellule CD4+ e la carica virale, emerge una chiara variabilità, probabilmente legata alle popolazioni di pazienti studiati [49,62].

L'effetto dei farmaci sull'HRQoL è stato riportato in uno studio multinazionale su pazienti trattati e che hanno subito fallimento terapeutico [63]. I punteggi dell'EQ-5D e dell'EQ-5D VAS sono risultati superiori nei pazienti che assumevano meno di 2 farmaci (0,83 e 73, rispettivamente) rispetto a quelli che assumevano almeno 2 farmaci (0,77 e 67,35, rispettivamente). Ciò è verosimilmente correlato agli eventi avversi della terapia e alla sintomatologia causata dall'infezione, come confermato da altri studi [64-69].

In tema di trattamento, la relazione tra l'aderenza e l'HRQoL non è chiara. È ben documentato che l'ART rallenta la progressione di malattia e riduce la mortalità, migliorando la sopravvivenza, a sua volta associata a una migliore HRQoL [18]. D'altro canto, le reazioni avverse causate dall'ART possono ridurre l'aderenza, determinando cariche virali più elevate e conte di cellule CD4+ più basse, oltre che una peggiore HRQoL [29,30]. Numerosi studi hanno dimostrato un'associazione positiva tra aderenza e HRQoL [29,32,33,38-40], in funzione di carica virale, stadio di malattia e presenza/assenza di sintomi HIV-correlati. Pazienti con stadio di malattia più avanzato hanno riportato miglioramenti dell'HRQoL a seguito del trattamento, con conseguenti miglioramenti anche nell'aderenza [30,33].

Quanto all'HRQoL, è importante infine non trascurare i disturbi mentali, che occorrono con maggiore frequenza nei pazienti con infezione da HIV rispetto alla popolazione generale [70,71] e le problematiche psico-sociali dovute alla sindrome lipodistrofica [72-75]. L'impatto dei disturbi mentali, in particolare della depressione, è stato associato a peggioramenti nell'HRQoL dei pazienti con infezione da HIV [21,76].

La depressione sembra influenzare

negativamente tutti i domini dell'HRQoL [21,77]. I tassi di suicidio nei pazienti con infezione da HIV sono più alti rispetto alla popolazione generale e possono essere contenuti dal trattamento della depressione [15,78].

Sono stati riportati anche altri disturbi mentali indipendenti dall'infezione da HIV, i quali andrebbero prontamente riconosciuti e trattati, dato il forte impatto sulla salute mentale, sul ruolo sociale e sullo stato di salute generale dei pazienti [15]. Nello studio trasversale di Briongos Figuero et al., in cui è stato utilizzato il MOS-HIV [21], è emerso anche che il genere femminile mostra punteggi di salute fisica peggiori rispetto ai maschi (Odds Ratio, OR 9,55; intervalli di confidenza al 95%, IC 95%, 2,01-45,5) e lamenta più spesso dolore e deficit cognitivi. Avere più di 50 anni non altera significativamente la percezione della salute fisica e mentale, mentre avere figli invece sembra proteggere da disturbi sia fisici (OR 0,09; IC 95% 0,03-0,36) sia cognitivi (OR 0,03; IC 95% 0,01-0,09). Non sono state osservate associazioni con il livello di istruzione e il reddito. I soggetti ricoverati nell'anno precedente allo studio hanno mostrato punteggi peggiori di salute fisica (OR 4,29; IC 95% 1,35-13,65), ma sono anche risultati a maggior

rischio di disturbi mentali e con maggiori difficoltà nelle relazioni sociali. L'assenza di co-infezione con HCV è stato associato a punteggi più alti nella percezione generale di salute, in particolare quella mentale (OR 0,26; IC 95% 0,07-0,94). Non essere depressi sembra determinare infine una migliore salute fisica (OR 0,08; IC 95% 0,02-0,29) e mentale (OR 0,03; IC 95% 0,01-0,09) [21].

Lo studio multicentrico di Murri et al. del 2003, condotto in Italia su una coorte prospettica di 809 pazienti affetti da HIV e in trattamento con ART, ha evidenziato che anche un basso livello di cellule CD4+, le ospedalizzazioni nei 3 mesi precedenti lo studio e una malattia sintomatica sono associati a un peggiore stato di salute fisica. Per quanto riguarda la salute mentale, questa è peggiore in caso di ospedalizzazioni, di malattia sintomatica e di scarsa soddisfazione riguardo alle informazioni ricevute dagli operatori sanitari. I migliori predittori di salute fisica a 6 mesi risultano lo stadio dell'infezione, la conta delle cellule CD4+ e la presenza di sintomi, mentre i migliori predittori di salute mentale sono l'età, i sintomi e il livello di istruzione [67].

1.2.3 Ruolo del trattamento sulla qualità di vita del paziente HIV-positivo

La ART è capace di prevenire la trasmissione e la lenta progressione dell'infezione da HIV, proteggendo al contempo i pazienti dalle infezioni opportunistiche. Ha permesso di cambiare la percezione di malattia fatale dell'infezione da HIV/AIDS, che viene sempre più vista come una condizione cronica e potenzialmente gestibile. Fortunatamente tale terapia è oggi sempre più disponibile, avendo raggiunto anche i paesi dell'Africa Sub-Sahariana, dove l'epidemia ha avuto un impatto particolarmente devastante [26,79].

Tuttavia è giusto chiedersi come questa influisca sulla QoL dei pazienti, che, in linea generale, è fortemente influenzata anche nel prosieguo della malattia, dallo stato di salute reale e percepito all'inizio del trattamento [26]. Infatti nei soggetti con una peggiore QoL in partenza, l'impatto positivo dell'ART è in parte inficiato, e in corso di trattamento tendono a manifestarsi più frequentemente depressione e ansia [26]. Ad ogni modo, la QoL risulta almeno buona nel 66,4% dei soggetti trattati con ART, una quota significativamente superiore rispetto

a trattamento quella basale (33,6%) [80]. Anche i sintomi psichiatrici tenderebbero a manifestarsi meno frequentemente nei soggetti trattati rispetto ai non trattati [81]. Due studi multicentrici di Mannheim et al. [33] segnalano che l'effetto sulla QoL dei nuovi regimi persisterebbe per almeno 12 mesi e sarebbe anche strettamente correlato all'aderenza alla terapia, a sua volta in probabile relazione con più alti livelli di linfociti CD4+, più bassi livelli di RNA virale e minori possibilità di sviluppare resistenza [26]. I pazienti che riescono a mantenere lo stesso regime terapeutico hanno migliori livelli di QoL rispetto a chi cambia trattamento [26]. Tra i soggetti in terapia con ART, l'educazione e lo *status* socio-economico si associano a una migliore QoL, riconducibili a una maggiore conoscenza sulle possibilità di trattamento, sull'offerta di servizi sanitari e sulla storia naturale della malattia [82]. Per migliorare l'HRQoL e ottenere un decorso complessivamente migliore della malattia, sarebbe auspicabile un maggior coinvolgimento dei pazienti nelle scelte terapeutiche e una considerazione delle loro aspettative e necessità [83]. Gli eventi avversi in corso di ART incidono negativamente sulla QoL, sia in termini di salute fisica, sia in termini di salute mentale. Tuttavia gli eventi avversi più comuni (nausea, vertigini, disturbi cutanei) sono lievi, si riducono nel tempo e non richiedono l'interruzione della terapia [26].

In definitiva, l'ART migliora vari aspetti e domini della QoL, in particolare la salute fisica, le funzioni cognitive, l'attività sociale, il dolore, il sonno e la salute mentale. Nelle donne l'ART aumenta il desiderio di gravidanza, verosimilmente perché oltre a migliorare la QoL e le prospettive future, l'ART è in grado di ridurre il rischio di trasmissione verticale senza aumentare quello teratogeno [26]. Le gravidanze sono più frequenti nelle donne trattate rispetto alle non trattate [84], forse anche per un miglioramento della fertilità [26].

L'identificazione della lipodistrofia come effetto collaterale della ART ha avuto un impatto notevole sulla gestione dell'infezione da HIV e ha condotto a una rivalutazione del momento appropriato dell'inizio della terapia, dei ritardi nella somministrazione e delle modificazioni della stessa ART [26]. Per quanto la lipodistrofia non modifichi di per sé i livelli di QoL, le alterazioni morfologiche associate (atrofia e anomala distribuzione del tessuto adiposo) conducono a disturbi d'ansia e depressione e possono interferire sull'aderenza alla terapia e sul controllo della malattia [26].

Infine, la ART è responsabile di diarrea cronica e condizioni di sottopeso (10% dei soggetti trattati), nonché di aumento del rischio di infarto del miocardio (del 26%) [26,85-87].

L'effetto del trattamento sulla QoL è stato valutato in uno studio di coorte multicentrico (112 soggetti con infezione primaria da HIV) della durata di 96 settimane che ha utilizzato la scala MOS-HIV e una griglia di sintomi [88]. I risultati evidenziano dopo almeno 24 settimane di ART combinata precoce un vantaggio in termini di funzioni cognitive ($p = 0,005$), dopo 60 settimane un minor livello di dolore ($p = 0,004$), migliori prestazioni fisiche ($p = 0,02$), una salute fisica globale migliore ($p = 0,006$), rispetto al non trattamento o al trattamento per 24 settimane. Migliori punteggi di salute mentale ($p = 0,02$) sono stati osservati nei pazienti trattati per 24 settimane, rispetto al non trattamento o al trattamento per 60 settimane. Nei soggetti trattati per 24 settimane con ART sono stati osservati più frequentemente parestesie alle dita di mani e piedi, mentre i pazienti non trattati riportavano più spesso prurito o disturbi cutanei. Nausea, diarrea, dolore addominale e vertigini si manifestano più frequentemente all'ottava settimana di trattamento, ma tendono a scomparire dalla ventiquattresima settimana. Globalmente, i migliori punteggi di QoL sono stati osservati al termine dello studio nei soggetti trattati per almeno 60 settimane [88].

Lo studio ATHENA indica che l'HRQoL influenza la sopravvivenza ma non la causa di morte [18]. Sono state osservate infatti differenze statisticamente significative in termini di sopravvivenza tra i quartili con migliore salute fisica ($p = 0,001$), ma non tra i diversi quartili di salute mentale. Sono risultati migliori predittori di sopravvivenza il dolore ($p < 0,001$), la vita sociale ($p < 0,001$) e la salute generale ($p < 0,001$) [18].

In uno studio trasversale, condotto da Perez et al. utilizzando il MOS-HIV in 540 pazienti con infezione da HIV, è emersa una differenza di genere per l'HRQoL in corso di ART. I più elevati livelli di salute fisica e mentale delle donne rispetto agli uomini durante il trattamento dipenderebbero però soprattutto dal maggior numero di casi di co-infezione con HCV e di uso di droghe e dai più bassi livelli di linfociti T CD4+ in partenza nei soggetti di sesso maschile. Le differenze scompaiono dopo aggiustamento per tali variabili. Inoltre, le donne tendevano a più bassi livelli di salute

fisica e mentale in presenza di scarso supporto della comunità, mentre i maschi tendevano a mostrare più bassi punteggi di salute fisica e mentale in caso di malattia mentale, difficoltà ad assumere i farmaci, uso di sostanze per via endovenosa e scarso supporto sociale [89].

1.3 BURDEN ECONOMICO

Gli studi di COI sono finalizzati a misurare l'onere economico di una o più malattie e a stimare l'ammontare massimo che si potrebbe potenzialmente risparmiare se una malattia fosse debellata. Possono essere condotti adottando differenti prospettive, ognuna delle quali presuppone il coinvolgimento di costi differenti e consente di misurare, di volta in volta, i costi della società, del servizio sanitario (SS), dei terzi paganti, delle aziende, degli utenti e delle loro famiglie [90-92] e fornisce informazioni utili rispetto alla valorizzazione economica di ciascuna categoria di costo.

L'approccio utilizzato nell'analisi è quello basato sulla prevalenza, in cui si misura il costo annuale di una patologia (tutti i pazienti in diagnosi, cura o prevenzione/riabilitazione in quell'anno) senza prendere in considerazione quindi il momento della comparsa della stessa. Solitamente si prendono in esame, e si valorizzano per diverse finestre temporali, i costi di prevenzione, diagnosi, cure e assistenza medica, quelli di disabilità e quelli relativi alla morte.

La scelta di questo tipo di approccio è giustificata dalle seguenti assunzioni:

- i dati devono essere raccolti a partire da un anno di riferimento e si riferiscono al solo periodo di osservazione (solitamente annuo);
- i pazienti analizzati si collocano in differenti stadi della malattia;
- non c'è la necessità di assumere un tasso di sopravvivenza o formulare ipotesi sul corso della malattia;
- i costi *lifetime* possono essere calcolati dai costi annuali ipotizzando costanti incidenza della malattia, progressione, tassi di sopravvivenza e di trattamento.

Poiché l'obiettivo di questa valutazione di HTA è comprendere l'impatto economico che la patologia da HIV ha sul Servizio Sanitario Nazionale (SSN), si è deciso di adottare la prospettiva definita *health care service*, che presuppone la disamina dei soli costi diretti sanitari. Questi ultimi misurano il costo-

opportunità delle risorse utilizzate per trattare una particolare malattia, mentre i costi indiretti misurano il valore delle risorse perse a causa di una malattia [93]. Con il termine costo-opportunità si fa riferimento alla definizione proposta nel 1982 da Hodgson e Meiners [94] di “valore dell’opportunità persa nell’impiegare in un modo differente quelle risorse che sono utilizzate o assorbite per gestire una data patologia”. Verrà comunque dedicato un paragrafo *ad hoc* ai costi indiretti, vista la loro rilevanza e per ragioni di completezza, senza però includerli nel calcolo dell’*economic burden*.

I costi diretti sanitari comprendono [93-95]:

- ricoveri (DRG, *Diagnosis-Related Group*, se il punto di vista assunto è quello del finanziatore, costo ospedaliero se è quello dell’ospedale),
- personale medico,
- personale infermieristico,
- dipartimento di emergenza,
- assistenza riabilitativa,
- altri operatori sanitari,
- test diagnostici,
- farmaci,
- materiali di consumo.

I costi diretti non sanitari includono invece:

- costi di trasporto per gli operatori sanitari,
- spese di trasferimento,
- costi per apportare cambiamenti alla dieta, abitazione, automobile o altri elementi correlati.

I costi per la ricerca, la formazione e costi di capitale sono altri costi diretti non sanitari che solitamente non sono però considerati negli studi di COI. Da un punto di vista economico la valorizzazione dei costi diretti è stata effettuata secondo un approccio *bottom-up*, che stima i costi di una patologia calcolando i costi del suo trattamento e li moltiplica per il dato di prevalenza. Questo approccio moltiplica il costo unitario di un particolare trattamento per il dato di utilizzo medio del trattamento stesso, ottenendo una stima del costo medio del trattamento e richiede una puntuale definizione dei costi unitari dai quali derivare il costo medio finale.

1.3.1 Materiali e metodi

Per poter correttamente stimare i costi diretti per il SSN delle persone HIV-positive, è necessario per prima cosa stimare il costo delle

persone prese in carico da Unità Operative (UOO) di malattie infettive in trattamento con farmaci antiretrovirali, persone prese in carico da UOO di malattie infettive *naive* non ancora in trattamento con farmaci antiretrovirali e persone HIV-positive inconsapevoli.

Per quanto concerne la numerosità dei pazienti HIV-positivi in Italia, nella tabella 2 si ripropongono i dati stimati per l’anno 2012 da parte dell’ISS (Istituto Superiore di Sanità) [96].

Il costo per il SSN dei pazienti in trattamento antiretrovirale è riportato da tre pubblicazioni di due gruppi di lavoro italiani che hanno fatto riferimento agli anni 2004-2007 [97], 2007 [98] 2007-2009 [99] ed è stato calcolato per la Regione Lombardia dal Gruppo di Approfondimento Tecnico HIV/AIDS (GAT HIV). Nella tabella 3 sono riportati i dati di costo più recenti scontati al valore dell’anno 2012, considerando l’inflazione italiana sulla base dei dati ISTAT.

Per quanto concerne il costo delle persone HIV-positive prese in carico da UOO di malattie infettive *naive* non ancora in trattamento con farmaci antiretrovirali, tale valore è stato calcolato prendendo in considerazione i costi della voce “altro (ricoveri, prestazioni ambulatoriali, costi per altri farmaci)”, riportata nella tabella 3, come descritto negli articoli di Magoni et al. del 2011 [98] e Rizzardini et al. del 2012 [99], ed è stato stimato all’interno di un modello sviluppato da Colombo et al. nel 2011 [100]. I tre valori vengono presentati nella tabella 4 (dati scontati al valore dell’anno 2012, considerando l’inflazione italiana, sulla base dei dati ISTAT).

Infine, per poter valorizzare correttamente i costi sanitari direttamente correlati alla patologia oggetto di indagine, è necessario stimare il costo medio dei pazienti inconsapevoli, un dato mai preso in considerazione in letteratura. Pertanto si è proceduto stimando il costo di questa categoria di pazienti, in modo sovrapponibile a quanto fatto per le persone prese in carico da UOO di malattie infettive *naive* non ancora in trattamento con farmaci antiretrovirali.

1.3.2 Risultati

I risultati dell’analisi vengono riportati nella tabella 5, suddivisi in due differenti scenari caratterizzati da differenti stime relativamente al numero di persone HIV-positive comprese

TABELLA 2

| STIMA DELLA NUMEROSITÀ DEI PAZIENTI HIV-POSITIVI IN ITALIA (TRATTA DA [96]) | | |
|---|--------------------------------------|---------------------------------------|
| CATEGORIA | NUMERO PAZIENTI (SCENARIO MINIMO) | NUMERO PAZIENTI (SCENARIO MASSIMO) |
| Persone HIV-positivo trattate con farmaci antiretrovirali | 82.472 | |
| Persone HIV-positivo prese in carico non trattate | 11.674 | |
| Persone inconsapevoli | 14.068 | 62.764 |
| Totale | 108.214 | 156.910 |

TABELLA 3

| COSTO ANNUO PRO CAPITE PER IL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE DEI PAZIENTI HIV-POSITIVI, SUDDIVISO PER VOCE DI COSTO (RIELABORAZIONE CREMS DA [98,99]) | | |
|---|--------------------------|------------------------------|
| VOCE DI COSTO | MAGONI ET AL., 2011 [98] | RIZZARDINI ET AL., 2012 [99] |
| HAART | € 7.470 | € 8.927 |
| Altro (ricoveri, prestazioni ambulatoriali, costi per altri farmaci) | € 3.298 | € 3.440 |
| Totale | € 10.768 | € 12.367 |

TABELLA 4

| COSTO ANNUO PRO CAPITE PER RICOVERI, PRESTAZIONI AMBULATORIALI, COSTI PER ALTRI FARMACI PER IL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE (SSN) DEI PAZIENTI HIV-POSITIVI (RIELABORAZIONE CREMS DA [98-100]) | | | |
|--|--------------------------|----------------------------|------------------------------|
| VOCE DI COSTO | MAGONI ET AL., 2011 [98] | COLOMBO ET AL., 2011 [100] | RIZZARDINI ET AL., 2012 [99] |
| Altro (ricoveri, prestazioni ambulatoriali, costi per altri farmaci) | € 3.298 | € 3.591 | € 3.440 |

TABELLA 5

| NUMERO DI PERSONE HIV-POSITIVE E COSTO DELLA PATOLOGIA DA HIV IN ITALIA (RIELABORAZIONE CREMS) | | | | |
|--|---|-----------------|------------------------|------------------------|
| | | NUMERO PAZIENTI | COSTO MASSIMO | COSTO MINIMO |
| SCENARIO 1 | Persone HIV-positivo trattate con farmaci antiretrovirali | 82.472 | € 1.019.931.670 | € 888.074.472 |
| | Persone HIV-positivo prese in carico non trattate | 11.674 | € 41.924.600 | € 32.305.425 |
| | Persone inconsapevoli | 14.068 | € 50.522.124 | € 50.522.124 |
| | Totale | 108.214 | € 1.112.378.394 | € 970.902.021 |
| SCENARIO 2 | Persone HIV-positivo trattate con farmaci antiretrovirali | 82.472 | € 1.019.931.670 | € 888.074.472 |
| | Persone HIV-positivo prese in carico non trattate | 11.674 | € 41.924.600 | € 32.305.425 |
| | Persone inconsapevoli | 62.764 | € 225.403.085 | € 225.403.085 |
| | Totale | 156.910 | € 1.287.259.355 | € 1.145.782.982 |

Nota metodologica:

I dati reperiti in Magoni et al., 2011 [98] si riferiscono a un'analisi svolta all'interno dell'Azienda Sanitaria Locale (ASL) di Brescia, su un campione di 2.893 pazienti, in riferimento all'anno 2007. I dati relativi alle prestazioni erogate sono stati raccolti all'interno del database dell'ASL di Brescia, in riferimento a ricoveri e attività ambulatoriale. Il costo delle prestazioni è stato calcolato sulla base dei rimborsi riconosciuti in riferimento ai DRG erogati nel contesto nazionale, al costo del trattamento farmacologico e ai costi standard riconosciuti dal Ministero della Salute.

I dati calcolati in Colombo et al., 2011 [100], si riferiscono ad un modello markoviano in cui il consumo di risorse stratificato per *health states* (caratterizzati da differenti livelli di cellule CD4+ e carica virale) è stato ricavato dalla pubblicazione di Garattini et al., 2001 [101], in cui sono stati reperiti i dati di costo di 483 pazienti in trattamento presso 5 ospedali italiani, in 12 mesi tra il 1997 e il 1998.

I dati di costo reperiti in Rizzardini et al., 2012 [99] si riferiscono a un'analisi *patient based*, svolta su un campione di 483 pazienti afferenti all'Ospedale Luigi Sacco di Milano. I dati sono stati forniti da parte di Regione Lombardia (Banca Dati Assistito) e si riferiscono a quanto realmente rimborsato da parte della Regione, per prestazioni ambulatoriali, ricoveri e farmaci (non per farmaci antiretrovirali) nell'anno 2009.

nelle 3 categorie e considerando le differenti fonti relative ai dati di costo, mostrate nella sezione metodologica.

1.3.3 Costi indiretti

Sebbene l'applicazione della metodologia del COI non abbia incluso la disamina dei costi indiretti in ragione della scelta di adottare il punto di vista del SSN, si riportano di seguito alcune considerazioni sull'impatto che tali voci di spesa possono avere nella determinazione del *burden* della patologia da HIV in Italia.

Per fare questo, si prenderà a riferimento lo studio di Hubben et al. del 2008 [102] che ha misurato i costi diretti e indiretti della cura dell'HIV/AIDS in un campione di 121 pazienti con infezione da HIV arruolato all'interno di due strutture del Nord Italia (Ospedale Civile di Padova e Ospedale Luigi Sacco di Milano) e la QoL dei pazienti. Tale studio si è rivelato una buona base per comprendere la rilevanza dei costi indiretti sulla spesa complessiva di gestione dei pazienti HIV-positivi. Per quanto riguarda i costi indiretti, sono stati calcolati sulla base delle risposte al questionario SF-HLQ (Short Form Health and Labour Questionnaire) [103] somministrato in partenza e a ogni visita di ingresso. Inoltre, sono stati analizzati i tassi di partecipazione della forza lavoro e i salari auto-riferiti dai pazienti intervistati.

Le perdite di produttività sono state calcolate assumendo un numero medio di ore lavorative annue nel Nord Italia pari a 1.729 e una giornata lavorativa media pari a 8 ore. All'interno della

categoria "costi indiretti" sono state calcolate le perdite di produzione dovute a:

- assenza dal lavoro, calcolate con il metodo del capitale umano [104];
- ridotta produttività al lavoro, calcolate con il metodo proposto nel 1992 da Osterhaus, Gutterman e Plachetka [105];
- ridotta partecipazione al lavoro non retribuito, stimate e valutate utilizzando il reddito medio di un aiutante domestico nel Nord Italia [106].

Premesso ciò e prendendo in considerazione la classificazione dei pazienti proposta da Hubben et al., 2008 [102] (pazienti "no HAART", pazienti in "HAART stabile" e pazienti in "fallimento HAART"), la tabella 6 fornisce una fotografia del valore atteso dei costi diretti, indiretti e del costo totale oltre che del valore atteso dei salari annuali.

Il costo totale dei pazienti rientranti nel gruppo "no HAART" (valore atteso € 1.818, anno di riferimento 2004) risulta 6 volte più basso di quello dei pazienti in "fallimento HAART" (valore atteso € 12.332) e 5 volte più basso di quello dei pazienti in "HAART stabile" (valore atteso € 9.075).

La tabella 7 fornisce invece un dettaglio delle diverse tipologie di costi presi in considerazione.

La quota parte maggiore dei costi indiretti è rappresentata dalle perdite di produzione per assenza dal lavoro e per ridotta produttività al lavoro. In termini di ammontare complessivo, i costi indiretti sono paragonabili al totale dei costi diretti, esclusa la spesa per i farmaci antiretrovirali. Fermo restando ciò, comparando

TABELLA 6

VALORI ATTESI DEI COSTI ANNUALI PER FARMACI ANTIRETROVIRALI, ALTRI COSTI DIRETTI, COSTI INDIRETTI E COSTI TOTALI, E VALORE ATTESO DEI GUADAGNI ANNUALI (TRATTA DA [102])

| | No HAART (1) | HAART STABILE (2) | | FALLIMENTO HAART (3) | | |
|--|-------------------------|-------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|-----------------|
| | VA (DS) | VA (DS) | ρ (2 vs 1) | VA (DS) | ρ (3 vs 1) | ρ (3 vs 2) |
| COSTI DIRETTI - FARMACI ANTIRETROVIRALI ¹ | € 1.045 (\pm 681) | € 6.208 (\pm 4.049) | 0,0187 | € 7.066 (\pm 4.608) | 0,00327 | 0,264 |
| COSTI DIRETTI - ALTRO ¹ | € 871 (\pm 895) | € 1.129 (\pm 1.160) | 0,0104 | € 1.457 (\pm 1.497) | < 0,001 | 0,0158 |
| COSTI INDIRETTI ² | € 1.155 (\pm 1.945) | € 695 (\pm 1.170) | 0,196 | € 1.751 (\pm 2.949) | 0,983 | 0,144 |
| COSTI TOTALI | € 1.818 (\pm 1.502) | € 9.075 (\pm 7.494) | < 0,001 | € 12.332 (\pm 10.183) | < 0,001 | 0,0626 |
| SALARIO MEDIO ³ | € 14.994 (\pm 5.535) | € 10.811 (\pm 3.991) | 0,723 | € 9.820 (\pm 3.625) | 0,953 | 0,749 |

¹adattati a una distribuzione log-normale, ²adattati a una distribuzione F generalizzata, ³il valore medio comprende i disoccupati DS, deviazione standard, VA valore atteso

TABELLA 7

COSTI DIRETTI TOTALI PER CATEGORIA CLINICA SUDDIVISI PER FARMACI ANTIRETROVIRALI, TEST DI LABORATORIO, PROCEDURE, CONSULENZE E OSPEDALIZZAZIONI (TRATTA DA [102])

| CATEGORIA DI COSTO | No HAART | HAART STABILE | FALLIMENTO HAART |
|-------------------------|-----------------|------------------|------------------|
| Costi diretti | € 62.410 (100%) | € 280.396 (100%) | € 338.638 (100%) |
| Farmaci antiretrovirali | € 33.387 (53%) | € 238.391 (85%) | € 281.259 (83%) |
| Test di laboratorio | € 26.210 (42%) | € 36.858 (13%) | € 42.165 (12%) |
| Procedure | € 524 (1%) | € 1.596 (1%) | € 5.340 (2%) |
| Consulenze | € 2.288 (4%) | € 3.550 (1%) | € 4.183 (1%) |
| Ospedalizzazioni | € 0 (0%) | € 0 (0%) | € 5.690 (2%) |
| Costi indiretti | € 30.940 (100%) | € 32.546 (100%) | € 51.612 (100%) |
| Assenza dal lavoro | € 24.442 (79%) | € 16.500 (51%) | € 41.441 (80%) |
| Ridotta produttività | € 5.165 (17%) | € 13.885 (43%) | € 7.506 (15%) |
| Lavoro non remunerato | € 1.333 (4%) | € 2.161 (6%) | € 2.666 (5%) |

il valore dei costi indiretti dei pazienti in “HAART stabile” con quello dei pazienti in “fallimento HAART” si evidenzia una perdita di produzione inferiore imputabile ad assenza dal lavoro accanto a una perdita di produzione maggiore imputabile invece a ridotta produttività.

Questa analisi di dettaglio mostra come l'introduzione delle terapie HAART abbia avuto un impatto favorevole sulla QoL dei pazienti HIV-positivi che riescono comunque a recarsi sul posto di lavoro anche se garantiscono una minore produttività. Tale affermazione trova piena conferma nella stima dei salari annuali dei pazienti, che eccedono i costi diretti per la gestione e la cura della patologia.

Sebbene quest'analisi prenda in considerazione un campione limitato e circoscritto alla realtà dell'Italia del Nord, suggerisce alcuni interessanti ragionamenti sull'impatto dei costi indiretti.

CONCLUSIONI

A fronte di quanto presentato nelle sezioni precedenti, la stima dell'impatto della patologia da HIV in termini di costi sanitari diretti sul SSN si colloca tra € 970 milioni e € 1,29 miliardi per anno. Tale impatto rappresenta rispettivamente lo 0,9% e l'1,2% del finanziamento del SSN

dell'anno 2012 (pari a € 107,960 miliardi) e ha lo stesso impatto percentuale sul finanziamento indistinto dei LEA (Livelli Essenziali di Assistenza) sempre nell'anno 2012 (pari a € 105,062 miliardi) [107].

La patologia da HIV risulta quindi avere

un impatto rilevante sul SSN e l'identificazione di strategie volte a un contenimento dei costi legati al trattamento potrebbe liberare risorse attualmente impiegate per rimborsare prestazioni erogate a favore di utenti HIV-positivi.

Bibliografia

- [1] Porter K, Babiker A, Bhaskaran K, Darbyshire J, Pezzotti P, Walker AS; CASCADE Collaboration. Determinants of survival following HIV-1 seroconversion after the introduction of HAART. *Lancet* 2003;362:1267-74.
- [2] Nakagawa F, Lodwick RK, Smith CJ, et al. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *AIDS* 2012;26:335-43.
- [3] Centers for Disease Control and Prevention. HIV surveillance-United States, 1981-2008. *MMWR* 2011;60:689-93.
- [4] Mocroft A, Reiss P, Gasiorowski J, et al; EuroSIDA Study Group. Serious fatal and nonfatal non-AIDS defining illnesses in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55:262-70.
- [5] Wada N, Jacobson LP, Cohen M, French A, Phair J, Muñoz A. Cause-specific life expectancies after 35 years of age for human immunodeficiency syndrome-infected and human immunodeficiency syndrome-negative individuals followed simultaneously in long-term cohort studies, 1984-2008. *Am J Epidemiol* 2013;177:116-25.
- [6] Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2011;53:1120-6.
- [7] Smith C, Sabin CA, Lundgren JD, et al. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS* 2010;24:1537-48.
- [8] WHO. The Global Burden of Disease 2004 Update. Disponibile online da: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf?ua=1. [Ultimo accesso: giugno 2014]
- [9] Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3(11):e442.
- [10] Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197-223.
- [11] Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2163-96.
- [12] Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2012. *Not Ist Super Sanità* 2013;26(9, Suppl 1):3-47. Disponibile online da: <http://www.iss.it/binary/publcont/coa2013.pdf>. [Ultimo accesso: giugno 2014]
- [13] Ortblad KF, Lozano R, Murray CJ. The burden of HIV: insights from the GBD 2010. *AIDS* 2013;27:2003-17.
- [14] Bermudez-Tamayo C, Martin JJ, Ruiz-Pérez I, Lima AO. Factors associated with improvement in disability-adjusted life years in patients with HIV/AIDS. *BMC Public Health* 2008;8:362.
- [15] Basavaraj K, Navya M, Rashmi R. Quality of life in HIV/AIDS. *Indian J Sex Transm Dis* 2010;31:75-80.
- [16] Spilker B. Quality of life assessment in clinical trials. New York: Raven Press, 1996.
- [17] Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference, New York, 19 June-22 July 1946; signed on 22 July 1946 by the representatives of 61 States (Official Records of the World Health Organization, no. 2, p. 100).
- [18] de Boer-van der Kolk IM, Sprangers MA, Prins JM, Smit C, de Wolf F, Nieuwkerk PT. Health-related quality of life and survival among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: a study of patients in the AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands (ATHENA) Cohort. *Clin Infect Dis* 2010;50:255-63.
- [19] Cunningham WE, Crystal S, Bozzette S, Hays RD. The association of health-related quality of life with survival among persons with HIV infection in the United States. *J Gen Intern Med* 2005;20:21-7.
- [20] Hays RD, Cunningham WE, Sherbourne CD, et al. Health-related quality of life in patients with human immunodeficiency virus infection in the United States: results from the HIV Cost and Services Utilization Study. *Am J Med* 2000;108:714-22.
- [21] Briongos Figuero L, Bachiller Luque P, Palacios Martin T, González Sagrado M, Eiros Bouza JM. Assessment of factors influencing health-related

- quality of life in HIV-infected patients. *HIV Medicine* 2011;12:22-30.
- [22] Sherbourne CD, Hays RD, Fleishman JA, et al. Impact of psychiatric conditions on health-related quality of life in persons with HIV infection. *Am J Psychiatry* 2000;157:248-54.
- [23] Call S, Klapow J, Stewart K, et al. Health-related quality of life and virologic outcomes in an HIV clinic. *Qual Life Res* 2000;9:977-85.
- [24] Weinfurt K, Willke R, Glick HA, Freimuth WW, Schulman KA. Relationship between CD4 count, viral burden, and quality of life over time in HIV-1-infected patients. *Med Care* 2000;38:404-10.
- [25] Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, 2012. Disponibile online da: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>. [Ultimo accesso: giugno 2014].
- [26] Oguntibeju OO. Quality of life of people living with HIV and AIDS and antiretroviral therapy. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care* 2012;4:117-24.
- [27] WHO/UNAIDS. 2013 Global Report Epidemiology Slides September 2013. Disponibile online da: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/201309_epi_core_en.pdf. [Ultimo accesso: giugno 2014].
- [28] Nieuwkerk PT, Gisolf EH, Colebunders R, Wu AW, Danner SA, Sprangers MA. Quality of life in asymptomatic and symptomatic HIV-infected patients in a trial of ritonavir/saquinavir therapy. *AIDS* 2000;14:181-7.
- [29] Chiou PY, Kuo BI, Lee MB, Chen YM, Chuang P, Lin LC. A programme of symptom management for improving quality of life and drug adherence in AIDS/HIV patients. *J Adv Nur* 2006;55:169-79.
- [30] Geocze L, Mucci S, De Marco MA, Nogueira-Martins LA, Citero Vde A. Quality of life and adherence to HAART in HIV-infected patients. *Rev Saude Publica* 2010;44:743-9.
- [31] Himelhoch S, Borwn C, Walkup J, Chander G, Korthius PT, Afful J, Gebo KA. HIV patients with psychiatric disorders are less likely to discontinue HAART. *AIDS* 2009;23:1735-42.
- [32] Bader A, Kremer H, Erlich-Trungenberger I, et al. An adherence typology: Coping, quality of life, and physical symptoms of people living with HIV/AIDS and their adherence to antiretroviral treatment. *Med Sci Monitor* 2006;12:CR493-500.
- [33] Mannheimer S, Matts J, Telzak E, et al. Quality of life in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy is related to adherence. *AIDS Care* 2005;17:10-22.
- [34] Miners AH, Sabin CA, Mocroft A, Youle M, Fisher M, Johnson M. Health-related quality of life in individuals infected with HIV in the era of HAART. *HIV Clin Trial* 2001;2:484-92.
- [35] Brooks JT, Kaplan JE, Holmes KK, Benson C, Pau A, Masur H. HIV-associated opportunistic infections-going, going, but not gone: the continued need for prevention and treatment guidelines. *Clin Infect Dis* 2009;48:609-11.
- [36] Schroecksnadel K, Sarchletti M, Winkler C, et al. Quality of life and immune activation in patients with HIV infection. *Brain Behav Immun* 2008;6:881-9.
- [37] Airoidi M, Zaccarelli M, Bisi L, et al. One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. *Patient Prefer Adherece* 2010;4:115-25.
- [38] Sherr L, Lampe F, Norwood S, et al. Successive switching of antiretroviral therapy is associated with high psychological and physical burden. *Int J STD AIDS* 2007;18:700-4.
- [39] Parsons T, Braaten A, Hall CD, Robertson KR. Better quality of life with neuropsychological improvement on HAART. *Health Qual Life Out* 2006;4:11.
- [40] Luszczynska A, Sarkar Y, Knoll N. Received social support, self-efficacy, and finding benefits in disease as predictors of physical functioning and adherence to antiretroviral therapy. *Pat Ed Counsel* 2007;66:37-42.
- [41] Clayson D, Wild D, Quaterman P, Duprat-Lomon I, Kubin M, Coons SJ. A comparative review of health-related quality-of-life measures for use in HIV/AIDS clinical trials. *Pharmacoeconomics* 2006;24:751-65.
- [42] Liu C, Ostrow D, Detels R, Hu Z, Johnson L, Kingsley L, Jacobson LP. Impacts of HIV infection and HAART use on quality of life. *Qual Life Res* 2006;15:941-9.
- [43] Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *BMJ* 2002;324:1417-9.
- [44] Fayers PM, Machin D. Quality of life: The assessment, analysis and interpretation of patient-reported outcomes. Chichester: John Wiley and Sons, Ltd, 2nd edition, 2007.
- [45] Coplan PM, Cook JR, Carides GW, et al. Impact of indinavir on the quality of life in patients with advanced HIV infection treated with Zidovudine and Lamivudine. *Clin Infect Dis* 2004;39:426-33.
- [46] Nieuwkerk PT, Gisolf EH, Reijers MH, Lange JM, Danner SA, Sprangers MA; NATIVE Study Group; PROMETHEUS Study Group; ADAM Study Group. Long-term quality of life outcomes in three antiretroviral treatment strategies for HIV-1 infection. *AIDS* 2001;15:1985-91.

- [47] Anis AH, Nosyk B, Sun H, et al; OPTIMA Team1. Quality of life of patients with advanced HIV/AIDS: measuring the impact of both AIDS-defining events and non-AIDS serious adverse events. *J AIDS* 2009;51:631-9.
- [48] Bucciardini R, Fragola V, Massella M, et al; Initio Trial International Coordinating Committee. Health-related quality of life outcomes in HIV-infected patients starting different combination regimens in a randomized multinational trial: the INITIO-QoL substudy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23:1215-22.
- [49] Wu AW, Rubin HR, Mathews WC, et al. Functional status and well-being in a placebo-controlled trial of zidovudine in early symptomatic HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;6:452-8.
- [50] Lenderking WR, Gelber RD, Cotton DJ, Cole BF, Goldhirsch A, Volberding PA, Testa MA.. Evaluation of the quality of life associated with zidovudine treatment in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1994;330:738-43.
- [51] Bucciardini R, Wu AW, Florida M, et al; Istituto Superiore di Sanità 047 Study. Quality of life outcomes of combination zidovudine-didanosine-nevirapine and zidovudine-didanosine for antiretroviral-naïve advanced HIV-infected patients. *AIDS* 2000;14:2567-74.
- [52] U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research; U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research; U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health and Quality of Life Outcomes* 2006;4:79.
- [53] European Medicine Agency. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. EMEA/CHMP/EWP139391/2004. London, 2004. Disponibile online da: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003637.pdf. [Ultimo accesso: giugno 2014]
- [54] Hodder SL, Mounzer K, Dejesus E, et al; AI266073 Study Group. Patient-reported outcomes in virologically suppressed, HIV-1-Infected subjects after switching to a simplified, single-tablet regimen of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir DF. *AIDS Patient Care STDS* 2010;24:87-96.
- [55] Braithwaite RS, Roberts MS, Chang CC, et al. Influence of alternative thresholds for initiating HIV treatment on quality-adjusted life expectancy: a decision model. *Ann Intern Med* 2008;148:178-85.
- [56] Braithwaite RS, Goulet J, Kudel I, Tsevat J, Justice AC. Quantifying the decrement in utility from perceived side effects of combination antiretroviral therapies in patients with HIV. *Value Health* 2008;11:975-9.
- [57] Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1, novembre 2013. Disponibile online da: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2074_allegato.pdf. [Ultimo accesso: giugno 2014]
- [58] Murri R, Ammassari A, Fantoni M, et al. Disease-related factors associated with health-related quality of life in people with non advanced HIV disease assessed using an Italian version of the MOS-HIV Health Survey. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997;16:350-6.
- [59] Bucciardini R, Murri R, Guarinieri M, et al. ISSQoL: a new questionnaire for evaluating the quality of life of people living with HIV in the HAART era. *Qual Life Res* 2006;15:377-90.
- [60] Ware JE. SF-36® Health Survey Update. Disponibile online da: <http://www.sf-36.org/tools/sf36.shtml>. [Ultimo accesso: giugno 2014]
- [61] Arpinelli F, Visonà G, Bruno R, De Carli G, Apolone G. Health-related quality of life in asymptomatic patients with HIV. Evaluation of the SF-36 health survey in Italian patients. *Pharmacoeconomics* 2000;18:63-72.
- [62] Delate T, Coons SJ. The use of 2 health-related quality-of-life measures in a sample of persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2001;321:e47-52.
- [63] Joyce VR, Barnett PG, Bayoumi AM, et al. Health-related quality of life in a randomized trial of antiretroviral therapy for advanced HIV disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;50:27-36.
- [64] Cunningham WE, Shapiro MF, Hays RD, et al. Constitutional symptoms and health related quality of life in patients with symptomatic HIV disease. *Am J Med* 1998;104:129-136.
- [65] Lorenz KA, Shapiro MF, Asch SM, et al. Associations of symptoms and health-related quality of life: findings from a national study of persons with HIV infection. *Ann Intern Med* 2001;134:854-60.
- [66] Lorenz KA, Cunningham WE, Spritzer KL, Hays RD. Changes in symptoms and health related quality of life in a nationally representative sample of adults in treatment for HIV. *Quality of Life Research* 2006;15:951-8.
- [67] Murri R, Fantoni M, Del Borgo C, et al. Determinants

- of health-related quality of life in HIV-infected patients. *AIDS Care* 2003;15:581-90.
- [68] Kowal J, Overduin LY, Balfour L, Tasca GA, Corace K, Cameron DW. The role of psychological and behavioral variables in quality of life and the experience of bodily pain among persons living with HIV. *J Pain Symptom Manage* 2008;36:247-58.
- [69] Mannheimer SB, Wold N, Gardner EM, et al; Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS. Mild-to-moderate symptoms during the first year of antiretroviral therapy worsen quality of life in HIV-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2008;46:941-5.
- [70] Bing EG, Burnam MA, Longshore D, et al. Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:721-8.
- [71] Ciesla JA, Roberts JE. Meta-analysis of the relationship between HIV infection and risk for depressive disorders. *Am J Psychiatry* 2001;158:725-30.
- [72] Guaraldi G, Murri R, Orlando G, et al. Severity of lipodystrophy is associated with decreased health-related quality of life. *AIDS Patient Care STDS* 2008;22:577-85.
- [73] Guaraldi G, Luzi K, Murri R et al. Sexual dysfunction in HIV-infected men: role of antiretroviral therapy, hypogonadism and lipodystrophy. *Antivir Ther* 2007;12:1059-65.
- [74] Luzi K, Guaraldi G, Murri R, et al. Body image is a major determinant of sexual dysfunction in stable HIV infected women. *Antivir Ther* 2009;14:85-92.
- [75] Narciso P, Bucciardini R, Tozzi V, et al. Immediate versus delayed surgical intervention for reconstructive therapy of HIV-associated facial lipoatrophy. A randomized open-label study *AIDS Research and Human Retroviruses* 2009;25:979-87.
- [76] Jia H, Uphold CR, Wu S, Reid K, Findley K, Duncan PW. Health-related quality of life among men with HIV infection: effects of social support, coping and depression. *AIDS Patient Care STDS* 2004;18:594-603.
- [77] Simoni JM, Safren SA, Manhart LE, et al. Challenges in addressing depression in HIV research: assessment, cultural context, and methods. *AIDS Behav* 2011;15:376-88.
- [78] Pyne JM, Fortney JC, Curran GM et al. Effectiveness of collaborative care for depression in human immunodeficiency virus clinics. *Arch Intern Med* 2011;171:23-31.
- [79] Marins JRP, Jamal LF, Chen SY, et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS* 2003;17:1675-82.
- [80] Campos LN, César CC, Guimarães MD. Quality of life among HIV-infected patients in Brazil after initiation of treatment. *Clinics (Sao Paulo)* 2009;64:867-75.
- [81] Chan KS, Orlando M, Joyce G, Gifford AL, Burnam MA, Tucker JS, Sherbourne CD. Combination antiretroviral therapy and improvements in mental health: results from a nationally representative sample of persons undergoing care for HIV in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:104-11.
- [82] Prieto-Flores ME, Fernández-Mayoralas G, Rojo-Pérez F, Lardiés-Bosque R, Rodríguez-Rodríguez V, Ahmed-Mohamed K, Rojo-Abuín JM. Effects of sociodemographic factors on emotional and psychological status of HIV/AIDS patients on ART. *Rev Esp Salud Publica* 2008;82:301-13.
- [83] Syed IA, Sulaiman SAS, Hassali Ma, Lee CKC. HIV/AIDS treatment and health related quality of life: Importance of knowing patients' perspective. *HIV & AIDS Review* 2013;12:26-7.
- [84] Myer L, Carter RJ, Katyal M, Toro P, El-Sadr WM, Abrams EJ. Impact of antiretroviral therapy on incidence of pregnancy among HIV-infected women in Sub-Saharan Africa: a cohort study. *PLoS Med* 2010;7:137.
- [85] Riddler SA, Smit E, Cole SR, et al. Impact of HIV infections and HAART on serum lipids in men. *JAMA* 2003;289:2978-82.
- [86] Ammassari A, Murri R, Pezzotti, et al; AdICONA Study Group. Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:445-9.
- [87] Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, et al.; DAD study group. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients-association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003;17:1179-93.
- [88] Grijzen M, Koster G, van Vonderen M, et al ; Primo-SHM study group. Temporary antiretroviral treatment during primary HIV-1 infection has a positive impact on health-related quality of life: data from the Primo-SHM cohort study. *HIV Med* 2012;13:630-5.
- [89] Perez IR, Olry de Labry Lima A, del Castillo LS, Bano JR, Ruz MA, del Arco Jimenez A. No differences in quality of life between men and women undergoing HIV antiretroviral treatment. Impact of demographic, clinical and psychosocial factors. *AIDS Care* 2009;21:943-52.
- [90] Hodgson TA. Cost of illness in cost-effectiveness analysis: a review of the methodology, *Pharmacoeconomics* 1994;6:536-52.
- [91] Luce BR, Manning WG, Siegel JE, Lipscomb J. Estimating costs in cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford University Press, 1996.

- [92] Rice DP. Cost of illness studies: what is good about them? *Injury Prevention* 2000;6:177-9.
- [93] Kirchstein R. Disease specific estimates of direct and indirect costs of illness and NIH support. Fiscal year 2000 update. National Institutes of Health, 2000.
- [94] Hodgson TA, Meiners MR. Cost of illness methodology: a guide to current practices and procedures. *Milbank Memorial Fund Quarterly* 1982;60:429-62.
- [95] Rice DP. The economic burden of musculoskeletal conditions, US, 1995. In Praemer A, Furner S, Rice DP, Eds. *Musculoskeletal conditions in the US*. Rosemont: American Academy of Orthopedic Surgeons, 1999.
- [96] Raimondo M, Camoni L, Regine V, et al; e i referenti dei Centri clinici regionali. Caratteristiche delle persone che vivono con l'HIV e con l'AIDS in Italia. *Not Ist Super Sanità* 2013;26(7-8). Disponibile online da: http://www.iss.it/binary/ccoa/cont/Notiziario_ISS_vol_26_n_7_8_lug_ago_2013.pdf. [Ultimo accesso: giugno 2014]
- [97] Rizzardini G, Restelli U, Bonfanti P, et al. The cost of HIV disease in Northern Italy: the payer's perspective. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;57:211-7.
- [98] Magoni M, Scarcella C, Vassallo F, et al. The evolving burden of HIV infection compared with other chronic diseases in northern Italy. *HIV Med* 2011;12:129-37.
- [99] Rizzardini G, Restelli U, Bonfanti P, et al. Cost of human immunodeficiency virus infection in Italy, 2007-2009: effective and expensive: are the new drugs worthwhile? *Clinicoecon Outcomes Res* 2012;4:245-52.
- [100] Colombo GL, Colangeli V, Di Biagio A, Di Matteo S, Viscoli C, Viale P. Cost-effectiveness analysis of initial HIV treatment under Italian guidelines. *Clinicoecon Outcomes Res* 2011;3:197-205.
- [101] Garattini L, Tediosi F, Di Cintio E, Yin D, Parazzini F; for Gruppo di Studio ARCA (AIDS Resources and Costs Analysis). Resource utilization and hospital cost of HIV/AIDS care in Italy in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS Care* 2001;13:733-41.
- [102] Hubben GA, Bishai D, Pechlivanoglou P, et al. The societal burden of HIV/AIDS in Northern Italy: an analysis of costs and quality of life. *AIDS Care* 2008;20:449-55.
- [103] van Roijen L, Essink-Bot ML, Koopmanschap MA, Bonsel G, Rutten FF. Labor and health status in economic evaluation of health care. The Health and Labor Questionnaire. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 1996;12:405-15.
- [104] Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford Medical Publications, 3rd edition. 2005.
- [105] Osterhaus JT, Gutterman DL, Plachetka JR. Healthcare resource and lost labour costs of migraine headache in the US. *Pharmacoeconomics* 1992;2:67-76.
- [106] Eurostat yearbook 2004 - The statistical guide to Europe. Disponibile online da: http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/product_details/publication?p_product_code=KS-CD-04-001. [Ultimo accesso: giugno 2014]
- [107] Comitato Interministeriale per la Programmazione Economica. Delibera 21 dicembre 2012. Fondo sanitario nazionale 2012 - Ripartizione delle disponibilità finanziarie tra le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano. (Delibera n. 141/2012). GU n.97 del 26-4-2013. Disponibile online da: <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2013/04/26/13A03626/sg>. [Ultimo accesso: giugno 2014]



DIAGNOSI E TERAPIA

Chiara Cadeddu⁽¹⁾, Anna Maria Ferriero⁽¹⁾, Flavia Kheiraoui⁽¹⁾, Paolo Bonfanti⁽²⁾, Davide Bernasconi De Luca⁽²⁾

⁽¹⁾Centro di Ricerca in Valutazione delle Tecnologie Sanitarie, Istituto di Sanità Pubblica Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

⁽²⁾Struttura Complessa di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera della Provincia di Lecco

1. DIAGNOSI

1.1 Best practice diagnostiche (pratiche cliniche di diagnosi correnti)

In Italia, analogamente agli altri Paesi Europei, si stima che circa un terzo delle persone affette da infezione da HIV (Human Immunodeficiency Virus) non sia a conoscenza del proprio stato di sieropositività.

Nel 2010, è stato redatto dalla Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS (CNA) un documento sulle procedure di effettuazione del test per la diagnosi in infezione da HIV. Il documento descrive dal punto di vista virologico le prime fasi della infezione e i marcatori presenti nel plasma che possono essere utilizzati per individuarla, l'HIV-RNA, e le varie classi anticorpali [1,2] e riferisce i metodi utilizzati nella pratica clinica in relazione a differenti esigenze diagnostiche, dallo screening di popolazione a quello trasfusionale.

Con riferimento al primo viene sottolineato come i test di IV generazione, diretti alla rivelazione degli anticorpi, offrano, rispetto ai precedenti, migliori prestazioni in termini di specificità e di sensibilità. Il documento raccomanda l'impiego unicamente di test di III e IV generazione, riporta un algoritmo diagnostico che include raccomandazioni sui test di conferma, e fissa a 3 mesi il tempo massimo del periodo finestra [1].

La diagnosi di laboratorio dell'infezione da HIV si basa sulla ricerca nel sangue di anticorpi specifici verso gli antigeni virali, la cui presenza viene definita "sieropositività per HIV".

Come noto (vedi per maggiori dettagli il capitolo 2) la viremia che si verifica nell'infezione acuta o primaria da HIV raggiunge il picco fra la seconda e la terza settimana dall'infezione e contemporaneamente inizia ad attivarsi la risposta immunitaria sia anticorpale sia

cellulo-mediata che nel giro di 1-3 mesi è in grado di diminuire la viremia. Gli anticorpi specifici possono comparire già a distanza di alcuni giorni dall'infezione, ma diventano dimostrabili nel siero con i test sierologici di screening attualmente in uso da 1-2 settimane a 3 mesi dopo il contagio ("periodo finestra"), mediamente 22 giorni. Immediatamente dopo l'avvenuto contagio, durante il periodo finestra e per tutto l'arco della malattia il soggetto infetto è in grado di trasmettere il virus. È pertanto di estrema importanza, mettere a punto dei sistemi diagnostici che evidenzino il più precocemente possibile la presenza dell'infezione.

A questo scopo sono disponibili varie metodiche, basate sulla identificazione degli anticorpi prodotti dal sistema immunitario contro l'HIV (metodiche sierologiche) oppure sulla ricerca del materiale genetico del virus stesso (metodiche virologiche).

1.2 TEST SIEROLOGICI

1.2.1 Test immunoenzimatico (ELISA, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)

È la metodica utilizzata per il test di screening, in quanto di facile esecuzione e di costo limitato. Ricerca gli anticorpi prodotti contro alcuni antigeni virali, in particolare gp41 e gp120. Il test ha una sensibilità >95%, ma in alcuni casi si possono avere delle risposte errate:

- falsi positivi: la positività in assenza di infezione può verificarsi in persone con malattie che alterano la funzione del sistema immunitario portando alla produzione di anticorpi anomali (leucemie, linfomi, malattie autoimmuni, gravi epatopatie, etc.) e

per fenomeni di cross-reazione;

- falsi negativi: la negatività in presenza di infezione può verificarsi in persone che si sono infettate recentemente, ma nelle quali non si sono ancora formati gli anticorpi che reagiscono con il test; questo avviene solitamente nelle prime settimane (o mesi) dopo il contagio, cioè durante il periodo finestra.

Per questi motivi un test negativo andrebbe sempre ripetuto a 3 mesi dall'ultimo evento a rischio di contagio; viceversa un test positivo richiede sempre l'esecuzione di un altro test di conferma.

1.2.2 Test di immuno-fissazione/immuno-rivelazione (WB, Western Blot)

È un test dotato di maggiore specificità e sensibilità, utilizzato per confermare la positività di un test ELISA. Permette di evidenziare la presenza di anticorpi diretti contro le maggiori proteine virali: viene definito positivo quando individua almeno 2 bande relative agli anticorpi diretti contro gp120, gp41 e p24i. Se il test risulta dubbio o indeterminato, cioè reattivo senza individuazione degli anticorpi principali, va ripetuto dopo alcuni mesi.

Vi sono poi metodiche basate sulla ricerca di antigeni e del genoma virale che vengono solitamente utilizzate non a fini diagnostici ma per il monitoraggio dell'andamento dell'infezione, in particolare in corso di ART (Anti-Retroviral Therapy, terapia antiretrovirale).

1.3 DIAGNOSTICA VIROLOGICA

La diagnosi di infezione cronica da HIV-1 è definita dalla presenza di anticorpi specifici anti HIV-1. La concentrazione di HIV-RNA nel plasma è il marcatore che consente di predire il rischio di progressione clinica dell'infezione (marcatore prognostico) e di valutare l'entità della risposta terapeutica (marcatore di efficacia) in corso di trattamento.

L'obiettivo principale della cART (combined Anti-Retroviral Therapy, terapia antiretrovirale di combinazione) consiste nel ridurre la viremia a valori non misurabili (non rilevabilità, *undetectability*). Tale soglia di rilevabilità varia a seconda del metodo commerciale utilizzato.

All'inizio del percorso terapeutico la viremia dovrà essere misurata dopo 4 settimane

dall'avvio della terapia per verificare l'efficacia terapeutica: una riduzione pari ad almeno $1 \log_{10}$ rispetto al basale definisce una risposta terapeutica efficace. Il test dovrà essere ripetuto ogni 4-8 settimane, fino al raggiungimento del valore di non determinabilità, e, successivamente, ogni 3-4 mesi. La stessa tempistica è prevista per ogni cambio di terapia.

In caso di viremia pre-terapia particolarmente elevata, il raggiungimento di una carica virale non rilevabile potrebbe richiedere tempi superiori a 6 mesi. In soggetti con viremia persistentemente (almeno 12 mesi) inferiore al valore soglia di 40 copie/ml in corso di terapia, che garantiscono una aderenza ottimale, la carica virale può essere controllata ogni 4-6 mesi [3].

1.3.1 Test genotipici di resistenza a HIV-1

Il test di resistenza rappresenta uno strumento diagnostico irrinunciabile per un corretto approccio terapeutico finalizzato al mantenimento per lungo tempo di una viremia non rilevabile e dell'omeostasi immunitaria e clinica. L'utilizzo del test di resistenza sul quale basare la scelta della terapia di prima linea nei pazienti *naive* può presentare un vantaggio in termini di costo-efficacia laddove, come in Italia, la prevalenza di resistenze nella popolazione infetta sia superiore all'1%; allo stesso modo, in caso di fallimento virologico, la scelta di successive linee terapeutiche basata sul test di resistenza presenta un indiscusso vantaggioso rapporto costo-efficacia.

Per questi motivi, l'impiego dei test di resistenza è attualmente raccomandato per entrambe le situazioni.

1.3.2 Determinazione delle sottopopolazioni linfocitarie

La conta linfocitaria delle cellule CD4+ è un marcatore prognostico essenziale che consente di determinare l'indicazione all'inizio dell'ART e il momento della sospensione delle profilassi delle infezioni opportunistiche.

La conta dei linfociti CD4+ rappresenta l'indicatore migliore di rischio di sviluppare patologie AIDS-correlate, più attendibile della determinazione di HIV-RNA in pazienti in ART. La determinazione delle sottopopolazioni linfocitarie andrebbe eseguita dopo un mese

dall'inizio dell'ART e ogni 3-4 mesi nei pazienti che mantengono lo stesso trattamento. Nei pazienti con terapia stabile, viremia soppressa e conta dei linfociti CD4+ >500/mm³, il controllo delle sottopopolazioni linfocitarie può essere effettuato ogni 6 mesi. Qualsiasi decisione clinica dovrebbe essere presa sulla scorta di almeno 2 misurazioni consecutive. In alcune situazioni è possibile non effettuare il pannello completo delle sottopopolazioni linfocitarie, limitandosi alla conta e alla percentuale dei linfociti CD3+, CD4+ e CD8+.

2. TERAPIA

2.1 Interventi terapeutici disponibili

Il trattamento del paziente HIV-positivo si basa essenzialmente sulla ART, dimostratasi in grado di ridurre entro poche settimane in modo durevole la viremia a bassissimi valori (<50 copie/ml di RNA), di ripristinare la conta dei linfociti T CD4+ e di conferire benefici clinici ai pazienti [4].

Attualmente esistono circa 30 farmaci antiretrovirali, raggruppati in 6 classi principali, che devono essere utilizzati in combinazione per raggiungere gli obiettivi terapeutici descritti. Le 6 classi comprendono [5-9]:

- gli inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI);
- gli inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI);
- gli inibitori della proteasi (PI);
- gli inibitori dell'integrasi (INI) anche denominati inibitori dell'attività di *strand transfer* dell'integrasi (INSTI);
- gli inibitori della fusione (FI);
- gli antagonisti del CCR5.

Di seguito ne verranno descritte le principali caratteristiche.

2.2 Classi di farmaci disponibili

2.2.1 Inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI, Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors) [10]

Questa classe comprende i primi farmaci antiretrovirali diventati disponibili sul mercato, i NRTI hanno come *target* la trascrittasi inversa virale che incorpora i nucleotidi nella catena del DNA virale. Questo blocco previene

la formazione del DNA virale e quindi la replicazione del virus. Questi farmaci hanno avuto un ruolo chiave nel trattamento dell'HIV e costituiscono ancora oggi il *backbone* della terapia antiretrovirale.

Gli NRTI attualmente disponibili sono: abacavir, didanosina, stavudina, emtricitabina, lamivudina, tenofovir, zidovudina. Di essi, tenofovir, lamivudina ed emtricitabina sono anche attivi contro l'HBV (Hepatitis B virus, virus dell'epatite B) e per questo sono spesso co-somministrati nei pazienti con entrambe le infezioni. Didanosina e stavudina hanno oggi un utilizzo residuale vista l'elevata tossicità (vedi dopo). Sono disponibili in co-formulazioni.

La resistenza nei loro confronti si esplica attraverso 2 meccanismi: incorporazione inefficace nella catena di DNA provirale o rimozione dalla catena di DNA provirale [11]. Le mutazioni in genere si accumulano gradualmente e sono in grado di conferire resistenza crociata tra le molecole di questa classe di farmaci.

Gli eventi avversi correlati all'assunzione di NRTI includono varie forme di tossicità mitocondriale (acidosi lattica, pancreatite, neuropatia periferica, steatosi epatica, lipoatrofia), dovute al legame degli NRTI alla DNA polimerasi-gamma mitocondriale umana, che impedisce la respirazione cellulare. Alcune molecole (stavudina, didanosina, zidovudina) hanno un'affinità maggiore per l'enzima e questo spiega la maggior incidenza di lipodistrofia in corso di terapia. Altri eventi avversi sono rappresentati da soppressione midollare, miopatia, cefalea (con zidovudina) e reazioni di ipersensibilità sistemica (con abacavir). Quest'ultimo è stato anche associato a un aumentato rischio di eventi avversi cardiovascolari [12]. L'uso di tenofovir è stato associato, soprattutto negli studi di fase IV, alla comparsa di tossicità renale e a una maggiore tendenza allo sviluppo di osteoporosi. [13,14]

2.2.2 Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI, Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors) [10,15,16].

Questa classe di farmaci antiretrovirali è stata introdotta nel 1996 a seguito dell'approvazione della nevirapina. Agiscono come inibitori specifici non competitivi della trascrittasi inversa, legandosi direttamente e bloccando così la trascrizione. Impediscono

la replicazione virale all'interno della cellula, inibendo la trascrittasi inversa proteica attraverso l'alterazione della sua motilità o della sua conformazione. Gli NNRTI di II generazione (etravirina e rilpivirina) si legano in maniera lievemente differente alla trascrittasi inversa e di conseguenza hanno un profilo di resistenza differente rispetto a quelli di I generazione, nevirapina ed efavirenz (il più potente della classe). Efavirenz e rilpivirina possono essere utilizzati all'interno di co-formulazioni che permettono l'utilizzo della strategia terapeutica STR (Single Tablet Regimen).

Il *rash* e l'epatotossicità sono eventi avversi comuni a tutta la classe di questi farmaci, comunque molto meno frequenti nei farmaci di II generazione. L'evento avverso più rilevante di efavirenz è la marcata tossicità a livello del sistema nervoso centrale (SNC).

2.2.3 Inibitori della proteasi (PI, Protease Inhibitors) [10]

Sono inibitori selettivi e competitivi della proteasi: si legano al sito catalitico di quest'ultima, prevenendo il clivaggio delle proteine e la produzione e il rilascio di virus dalle cellule. Sono stati introdotti per la prima volta nel 1995 e sono parte integrante della terapia contro l'HIV. Caratteristica distintiva del loro impiego è la somministrazione combinata con ritonavir (PI/r, ritonavir-boosted Protease Inhibitors) che, grazie alla sue proprietà farmacologiche di inibitore enzimatico, è utilizzato come potenziatore (*booster*): nelfinavir, indinavir e inizialmente saquinavir sono farmaci di I generazione utilizzati senza *booster* e poi non più utilizzati, fatta eccezione per saquinavir. Saquinavir, fosamprenavir, lopinavir, tipranavir, atazanavir e darunavir sono utilizzati con il *booster*. Le ultime due molecole utilizzano vengono somministrate con ritonavir a dosi più basse e sono caratterizzate da una migliore tollerabilità.

La resistenza nei confronti dei PI consegue alla mutazione sia all'interno sia all'esterno del dominio attivo delle proteasi [17]. Si sviluppa tipicamente attraverso lo sviluppo di mutazioni maggiori che producono cambiamenti conformazionali nel sito di legame della proteasi, seguite da mutazioni secondarie compensatorie che migliorano l'attività enzimatica e, in alcuni casi, la *fitness* virale [17].

I più comuni eventi avversi associati

all'utilizzo dei PI riguardano il tratto gastrointestinale (diarrea, nausea e vomito) e le complicanze metaboliche (dislipidemia, insulinoresistenza, lipodistrofia). Queste ultime sono comuni e rappresentano un fattore importante nella scelta della ART. La dislipidemia si sviluppa fino al 70% dei casi e può richiedere una terapia ipolipemizzante (statine, fibrati, acidi grassi omega 3), la cui indicazione va stabilita tenendo comunque conto delle interazioni farmacologiche, del ruolo della predisposizione genetica e dello stile di vita [18]. Atazanavir e darunavir hanno il minore effetto sulla sensibilità insulinica, sull'omeostasi glucidica e sulle alterazioni lipidiche [19].

La lipodistrofia si verifica nel 40-50% dei pazienti in terapia con la combinazione PI-NRTI [20] e si manifesta con aumento dell'adipe a livello cervicale anteriore e dorsocervicale, a livello mammario e obesità centripeta o anche con riduzione del tessuto adiposo a livello di gote, natiche ed estremità. Questi effetti sono da riferirsi soprattutto ai PI di I generazione, che venivano associati agli analoghi nucleosidici timidinici [21].

L'iperbilirubinemia asintomatica è frequente nei pazienti che ricevono atazanavir, ma in assenza di concomitanti aumenti dei livelli di transaminasi epatiche non porta alla sospensione della terapia.

Anomalie della conduzione cardiaca (blocchi atrioventricolari, blocchi di branca) si sviluppano nel 5% dei pazienti che ricevono atazanavir e sono descritti anche con ritonavir e lopinavir/ritonavir [22]. Tipranavir può causare un aumento delle transaminasi epatiche e va evitato nei pazienti con co-infezione da epatite B o C. Il suo utilizzo è stato anche associato a sanguinamenti intracranici.

2.2.4 Inibitori delle integrasi (INI, Integrase Inhibitors) o Inibitori dell'attività di *strand transfer* dell'integrasi (INSTI, Integrase Strand Transfer Inhibitors)

L'integrasi dell'HIV è responsabile del trasporto e attacco del DNA provirale ai cromosomi della cellula ospite, permettendo la trascrizione delle proteine virali e il susseguente assemblaggio delle particelle virali [23]. La struttura cristallina delle integrasi dell'HIV è stata descritta per la prima volta nel 1994 e ha portato alla scoperta di nuovi inibitori [24]. Poiché non esistono omologhi dell'integrasi dell'HIV

nell'uomo, l'identificazione di inibitori selettivi dovrebbe ridurre gli eventi avversi [25,26]. Gli INSTI di I generazione sono raltegravir, approvato dall'European Medicine Agency (EMA) a fine 2007 [27] ed elvitegravir, già approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) nel 2012 e dall'EMA nel 2013 per l'uso in pazienti adulti che iniziano la ART per la prima volta come parte della combinazione a dose fissa nota (per esempio Stribild, elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabina) [28]. Di II generazione è invece dolutegravir, approvato negli Stati Uniti nell'agosto 2013 e dall'EMA nel gennaio 2014.

Sia raltegravir sia elvitegravir inibiscono in maniera competitiva la reazione di trasferimento dell'elica, legandosi agli ioni metallici del sito attivo [29,30]. Mutazioni nel gene dell'integrasi sono associate a resistenze nei confronti di raltegravir ed elvitegravir [31-33].

I più comuni eventi avversi osservati negli studi clinici con raltegravir includono disturbi gastrointestinali (nausea, diarrea) e cefalea. Le alterazioni dei parametri di laboratorio riportate negli studi di fase III includono aumenti di grado 3-4 dei livelli di transaminasi epatiche, colesterolo e trigliceridi, amilasi e lipasi, aumenti di grado 2-4 dei livelli di creatinasi, rari casi di miopatia e rhabdomiolisi [31,34]. Raltegravir dovrebbe essere utilizzato con cautela in pazienti che ricevono altri farmaci che possono aumentare il rischio di miopatia e rhabdomiolisi [34].

Disturbi gastrointestinali (nausea, diarrea), astenia e cefalea sono stati più comunemente osservati con elvitegravir in un numero per ora limitato di studi clinici [35].

2.2.5 Inibitori della Fusione (FI, Fusion Inhibitors)

Gli FI agiscono nell'ambiente extracellulare per prevenire la fusione dell'HIV con il CD4 o le altre cellule *target*; più specificamente bloccano il secondo *step* nel *pathway* di fusione, legandosi alla glicoproteina 41 (gp41) [36,37]. Sono stati la prima classe di farmaci antiretrovirali che ha avuto come *target* il ciclo di replicazione extracellulare dell'HIV. Approvati nel 2003, il loro unico meccanismo di azione fornisce opzioni aggiuntive per il trattamento di pazienti con elevati livelli di resistenza. Tuttavia, il loro utilizzo è stato limitato dai tempi e dai costi di produzione, dalla via modalità di somministrazione (via

sottocutanea) e dal profilo di sicurezza. La scoperta di nuove classi di farmaci attivi nei confronti di ceppi virali altamente resistenti ha ulteriormente limitato le loro indicazioni.

Attualmente l'unico prodotto commercializzato è l'enfuvirtide.

La resistenza nei confronti di enfuvirtide è stata ben descritta e il suo rischio può essere minimizzato combinando il farmaco con altri antiretrovirali con attività genotipica o fenotipica, oggi più facilmente ottenuta grazie alla disponibilità di NNRTI di II generazione e PI, oltre che di nuove classi come INSTI e inibitori del CCR5 [38,39].

La maggior parte dei pazienti che assume enfuvirtide lamenta reazioni a livello del sito di iniezione (noduli sottocutanei, eritemi, prurito, dolore ed ecchimosi), sovente responsabili di interruzione del trattamento e, con minore frequenza, diarrea, nausea e astenia. Le reazioni di ipersensibilità sono rare. È stato segnalato anche un aumento del rischio di polmonite batterica, ma il nesso causale non è stato dimostrato [38,39].

2.2.6 Antagonisti del CCR5 (C-C chemokine receptor type 5, recettore C-C per le chemochine di tipo 5)

Nel 2007 maraviroc ha ricevuto il parere positivo del Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) dell'EMA e nel 2008 è diventato disponibile sul mercato italiano, per ora il primo ed unico degli antagonisti del CCR5. Maraviroc è una piccola molecola che si lega selettivamente e reversibilmente al co-recettore CCR5, bloccando l'interazione del *loop* V3 e inibendo la fusione delle membrane cellulari. Maraviroc è attivo contro i virus HIV-1 con tropismo per il CCR5, ma non contro i virus con tropismo per il CXCR4 o con tropismo doppio/misto [40].

Gli eventi avversi segnalati con maraviroc sono tosse, febbre, infezioni del tratto respiratorio superiore, *rash*, disturbi muscoloscheletrici, dolori addominali, sonnolenza. Peraltro il tasso di interruzione della terapia dovuto agli eventi avversi è simile a quello del placebo (4,9% e 5,3%, rispettivamente) [40].

2.3 COMBINAZIONI

I prodotti a combinazione fissa uniscono

TABELLA 1

| COMBINAZIONI DI FARMACI ANTIRETROVIRALI ATTUALMENTE DISPONIBILI PER IL TRATTAMENTO DELL'HIV (TRATTA DA [10]) | | |
|--|--|-------------------------------|
| FARMACI | | FREQUENZA DI SOMMINISTRAZIONE |
| COMBINAZIONI DI NRTI | | |
| ZDV/3TC | zidovudina/ lamivudina | 2 volte al giorno |
| ABC/3TC | abacavir/ lamivudina | 1 volta al giorno |
| TDF/FTC | tenofovir/emtricitabina | 1 volta al giorno |
| ZDV/3TC/ABC | zidovudina/ lamivudina/abacavir | 2 volte al giorno |
| COMBINAZIONI DI PI | | |
| LPV/r | lopinavir/ritonavir (<i>boosted</i>) | 1-2 volte al giorno |
| COMBINAZIONI DI 2 NRTI E UN TERZO FARMACO | | |
| EFV/TDF/FTC | efavirenz/tenofovir/emtricitabina | 1 volta al giorno |
| RPV/TDF/FTC | rilpivirina/tenofovir/emtricitabina | 1 volta al giorno |
| elivitegravir/cobicistat/TDF/FTC | elivitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabina | 1 volta al giorno |

2 o più farmaci in una singola compressa. Il primo disponibile per il trattamento dell'HIV è stato AZT/3TC, approvato nel 1997 [10]. Nel trattamento precoce dell'HIV, il passaggio a questa combinazione fissa consente di ridurre l'assunzione da 8 a 2 compresse al giorno.

Finora a livello internazionale sono stati approvati altri 3 NRTI a combinazione fissa. Esistono poi 3 prodotti STR che contengono 2 NRTI e un terzo antiretrovirale che permettono di seguire l'intero regime terapeutico con l'assunzione di un'unica compressa [10]. Nella tabella 1 è mostrato un elenco delle combinazioni di farmaci antiretrovirali attualmente disponibili.

2.4 SCHEMI TERAPEUTICI [2,41-63]

Il principale obiettivo della ART nel paziente *naive* è quello di ridurre la morbosità e la mortalità correlata all'infezione da HIV e migliorare la qualità della vita dei pazienti in trattamento. Per raggiungere tale obiettivo, è necessario ottenere terapia una soppressione massimale e durevole della carica virale plasmatica, fino a livelli di non rilevanza, preferibilmente entro 3-6 mesi dall'inizio della terapia. Tale soppressione consente di recuperare e preservare la risposta immunologica, ridurre i livelli di infiammazione cronica e le complicanze associate e contenere la trasmissione del virus dal soggetto trattato ad altri.

La scelta più appropriata si basa su un'associazione di farmaci antiretrovirali

(regime terapeutico), tenendo in considerazione i dati disponibili sulle caratteristiche dei singoli farmaci e soprattutto sulle loro combinazioni. L'approccio terapeutico standard che si è affermato nel corso degli anni, sulla scorta delle prove fornite dagli studi clinici, prevede l'associazione di 3 farmaci, generalmente due analoghi nucleosidici (*backbone*) associati a un'altra molecola ("terzo farmaco"). Studi clinici recenti hanno valutato l'efficacia di nuovi approcci terapeutici con terapie duali o mono-terapie, da ritenersi peraltro solo opzionali per l'utilizzo nei pazienti *naive*.

Tutte le linee guida sulla ART classificano i diversi regimi in:

- preferiti,
- alternativi,
- opzionali.

Le tabelle 2 e 3 riportano la classificazione utilizzata dalle Linee Guida Italiane 2013 [2].

2.5 LA PERSONALIZZAZIONE DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

L'inizio della ART viene stabilito soprattutto in funzione della progressione della malattia utilizzando come principale parametro la riduzione della conta dei linfociti CD4+: la soglia per l'inizio del trattamento è oggi fissata a ≤ 500 cellule/mm³. Tuttavia, anche altri fattori contribuiscono alla decisione sulla scelta del momento di inizio e del farmaco. Le linee guida classificano i diversi regimi terapeutici

TABELLA 2

REGIMI RACCOMANDATI PER L'INIZIO DELLA CART (TRATTA DA [2])

| | REGIME | RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA) |
|---------------|---|----------------------------------|
| Preferiti | TDF/FTC+EFV | [A] |
| | ABC/3TC+EFV (se HIV-RNA < 100.000 cp/mL) | [A] |
| | TDF/FTC/RPV (utilizzabile solo se HIV-RNA < 100.000 cp/mL) | [A] |
| | TDF/FTC+ATV+r | [A] |
| | ABC/3TC+ATV+r (se HIV-RNA < 100.000 cp/mL) | [A] |
| | TDF/FTC+DRV+r | [A] |
| | ABC/3TC+DRV+r | [A] |
| | TDF/FTC+RAL | [A] |
| | ABC/3TC+RAL | [A] |
| | TDF/FTC/EVG/COBI | [A] |
| | TDF/FTC+DTG | [A] |
| | ABC/3TC+DTG | [A] |
| | Alternativi | TDF/FTC+LPV/r |
| ABC/3TC+LPV/r | | [B] |
| TDF/FTC+NVP | | [B] |

- In caso di presenza di farmacoresistenza trasmessa anche non alla classe specifica, i regimi basati su NNRTI e INI sono controindicati.
- ABC, causa HSR, è da utilizzare solo nei soggetti con negatività dell'allele HLA-B*5701.
- DRV/r è da utilizzare al dosaggio 800/100 mg QD.
- EVG/COBI da non utilizzare con e-GFR < 70 ml/min/1.73m². Dati di follow-up ancora limitati sulla funzione tubulare renale.
- NVP da utilizzare nelle donne con T CD4+ < 250 cellule/μL e negli uomini con T CD4+ < 400 cellule/μL. Previste le prime due settimane di induzione a metà dosaggio. In seguito, a pieno dosaggio (400 mg/die) con la formulazione a lento rilascio (1 compressa una volta al dì).
- TDF/FTC/EVG/COBI e DTG non sono ancora disponibili per l'uso clinico in Italia/in attesa di negoziazione del prezzo da parte dell'AIFA.
- *f = co-formulato; *+ = non co-formulato; *r = RTV come booster.

TABELLA 3

REGIMI OPZIONALI (TRATTA DA [2])

| | REGIME | RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA) |
|-----------|---|----------------------------------|
| Opzionali | TDF+3TC+EFV | [C] |
| | ABC/3TC+NVP | [CII] |
| | ABC/3TC+RPV (utilizzabile solo se HIV-RNA < 100.000 cp/mL) | [CII] |
| | LPV/r + RAL | [C] |
| | DRV+r + RAL | [CII] |
| | LPV/r + MVC | [CII] |
| | LPV/r + 3TC | [C] |

- In caso di presenza di farmacoresistenza trasmessa anche non alla classe specifica, i regimi basati su NNRTI e INI sono controindicati.
- ABC, causa HSR, è da utilizzare solo nei soggetti con negatività dell'allele HLA-B*5701.
- DRV/r è da utilizzare al dosaggio 800/100 mg QD.
- NVP da utilizzare nelle donne con T CD4+ < 250 cellule/μL e negli uomini con T CD4+ < 400 cellule/μL. Previste le prime due settimane di induzione a metà dosaggio. In seguito, a pieno dosaggio (400 mg/die) con la formulazione a lento rilascio (1 compressa una volta al dì).
- MVC da utilizzare solo nei pazienti con fenotipo virale R5; in combinazione con LPV/r alla dose di 150 mg QD. Non registrato in EU per il trattamento in terapia d'esordio, né in posologia QD. Regimi comprendenti MVC da utilizzare con cautela nel paziente naïve per possibile insufficiente potenza antivirale.
- Cautela per i regimi NRTI-sparing in presenza di una farmacoresistenza trasmessa a IP.
- *f = co-formulato; *+ = non co-formulato; *r = RTV come booster.

sulla base dei risultati di efficacia e tollerabilità degli studi clinici, anche se anche se i rigorosi criteri di inclusione per l'arruolamento limitano la trasferibilità alla pratica clinica. Da qui la necessità di personalizzare la terapia (*tailoring*) su base individuale, tenendo conto, oltre che della gravità della malattia (livelli di HIV-RNA plasmatico e numero dei linfociti CD4+), della situazione del paziente e delle caratteristiche farmacologiche delle molecole.

La tabella 4 riporta le indicazioni terapeutiche più appropriate in relazione alle diverse condizioni dei pazienti secondo le Linee Guida Italiane del 2013.

Accanto alle condizioni elencate in tabella 4, vi sono 2 situazioni cliniche in cui la personalizzazione della terapia è cruciale: il paziente anziano – in cui il ruolo delle co-morbosità diventa considerevole – e il paziente *late presenter/advanced naïve* (vedi capitolo 2).

TABELLA 4

PREFERENZE DEI FARMACI NEI REGIMI RACCOMANDATI, ALL'INTERNO DELLE CLASSI PRINCIPALI DI FARMACI E IN RAPPORTO A SPECIFICHE CONDIZIONI CLINICHE DEL PAZIENTE (TRATTA DA [2])

| CONDIZIONI | NRTI backbone | | NNRTI | | IP/r | | INI | |
|---|---------------------------|-----------|-------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|-----------------|
| | 1° scelta | 2° scelta | 1° scelta | 2° scelta | 1° scelta | 2° scelta | 1° scelta | 2° scelta |
| Dislipidemia/ cardiovascolare | Rischio TDF/FTC | ABC/3TC | NVP RPV | EFV | ATV+r DRV+r | LPV/r | DTG EVG/COBI RAL | |
| Insufficienza renale | ABC/3TC | TDF/FTC | EFV NVP RPV | | DRV+r | ATV+r LPV/r | DTG RAL | |
| Problematiche gastrointestinali | ABC/3TC TDF/FTC | | EFV NVP RPV | | ATV+r DRV+r | LPV/r | DTG EVG/COBI RAL | |
| Uso contraccettivi orali | ABC/3TC TDF/FTC | | RPV | EFV NVP | ATV/r | DRV+r LPV/r | DTG RAL | EVG/COBI |
| Uso concomitante PPI (inibitori di Pompa Protonica) | ABC/3TC TDF/FTC | | EFV NVP | | DRV+r LPV/r | ATV+r | DTG EVG/COBI RAL | |
| Terapia sostitutiva con metadone | ABC/3TC TDF/FTC | | RPV | EFV NVP | ATV+r DRV+r | LPV/r | DTG RAL | EVG/COBI |
| Alto grado di interazioni farmacologiche | ABC/3TC TDF/FTC | | | EFV NVP RPV | | ATV+r DRV+r LPV/r | DTG RAL | EVG/COBI |
| Necessità di miglioramento dell'aderenza/riduzione del pill burden | ABC/3TC TDF/FTC | | EFV NVP RPV | | ATV+r, DRV+r | LPV/r | DTG EVG/COBI | RAL |
| Co-trattamento farmaci anti-HCV | con TDF/FTC | ABC/3TC | RPV | EFV NVP | ATV+r | DRV+r LPV/r | DTG RAL | EVG/COBI |
| Co-trattamento farmaci Tubercolari | con ABC/3TC TDF/FTC | | EFV | NVP RPV | | ATV+r DRV+r LPV/r | RAL | DTG EVG/COBI |
| Disturbi cognitivi sintomatici (MND, HAD) | ABC/3TC | TDF/FTC | NVP | EFV RPV | DRV+r LPV/r | ATV+r | DTG RAL | EVG/COBI |
| Disturbi psichiatrici maggiori | ABC/3TC TDF/FTC | | NVP RPV | EFV | ATV+r DRV+r LPV/r | | DTG EVG/COBI | RAL |
| Osteoporosi | ABC/3TC | TDF/FTC | EFV NVP | RPV | ATV+r DRV+r | LPV/r | RAL | DTG EVG/COBI |
| Gravidanza | ABC/3TC TDF/FTC | | NVP | EFV RPV | ATV+r LPV/r | DRV+r | RAL | DTG EVG/COBI |

2.5.1 Il paziente anziano: ruolo delle comorbidità nelle scelte terapeutiche

Il progressivo incremento dell'aspettativa di vita e il conseguente invecchiamento della popolazione HIV-positiva grazie alla terapia antiretrovirale altamente efficace (HAART, Highly Active Anti-Retroviral Therapy) rende tale popolazione maggiormente soggetta alle co-morbidità tipiche dell'età avanzata, cui contribuiscono sia l'infezione da HIV sia la tossicità da prolungata esposizione ai farmaci antiretrovirali. La gestione di tali co-morbidità, in particolare il rischio cardiovascolare, l'osteoporosi e il deficit neurocognitivo, è oggi una delle sfide principali nella gestione del paziente con infezione da HIV.

2.5.1.1 Rischio cardiovascolare

Le malattie cardiovascolari rappresentano una delle principali cause di morte per eventi non AIDS nella popolazione con infezione da HIV [64], più soggetta a eventi cardio-cerebrovascolari rispetto alla popolazione generale [65]. Nella scelta paziente della ART è pertanto fondamentale valutare i fattori di rischio individuali sia quelli comuni alla

popolazione generale (età >50 anni, sesso maschile, dislipidemia, ipertensione arteriosa, abitudine al fumo e diabete mellito) sia quelli riconducibili all'infezione da HIV (stato metabolico e pro-infiammatorio) [66].

La ART ha un effetto positivo di riduzione dello stato pro-infiammatorio legato alla replicazione virale, tuttavia alcuni farmaci antiretrovirali sono stati associati a un incremento del rischio cardiovascolare [67]. Nel paziente anziano a elevato rischio cardiovascolare che inizia una ART si deve tenere conto della diversa tossicità metabolica e cardiovascolare dei farmaci disponibili, maggiore con i PI (anche se in misura minore con quelli di ultima generazione), minore con i NNRTI, quasi del tutto assente con gli INSTI [68-73].

Anche in pazienti già in trattamento, sono risultati efficaci alcuni interventi mirati al contenimento della tossicità:

- la sostituzione di PI/r con NNRTI o con PI/r con minor impatto metabolico (atazanavir, ATV/r, darunavir, DRV/r) o INSTI [74-76];
- la sostituzione di stavudina (d4T), didanosina (ddI) o zidovudina (ZDV) con abacavir (ABV) o tenofovir (TDF) [77,78], anche se resta ancora dibattuto il ruolo di ABV nell'incremento del rischio cardiovascolare, dimostrato da

alcuni studi [79] e ridimensionato dopo una valutazione complessiva degli studi clinici che hanno previsto l'utilizzo di tale molecola [80,81].

Tutte le linee guida concordano nell'affermare che la scelta di farmaci con il migliore profilo di sicurezza possibile deve essere accompagnata da interventi sullo stile di vita e sui fattori di rischio individuali.

Con l'invecchiamento progressivo della popolazione HIV-positiva assume sempre maggiore rilevanza l'utilizzo dei concomitanti trattamenti antiipertensivi, antiaggreganti, antidiabetici e ipolipemizzanti, per cui appare necessario tenere conto delle possibili interazioni farmacologiche con i farmaci antiretrovirali [82-84].

2.5.1.2 Osteoporosi

L'osteoporosi è più frequente nella popolazione HIV-positiva rispetto alla popolazione generale e rappresenta un problema così rilevante da giustificarne uno screening [85-87]. Tutti i farmaci antiretrovirali hanno impatto sul metabolismo osseo, favorendo l'osteoporosi [85], soprattutto tenofovir e PI. Con tenofovir, specie se utilizzato in associazione a PI/r, la tossicità ossea si estrinseca in particolare nei primi 12 mesi di terapia. In caso di riscontro di alterazioni progressive del metabolismo osseo e in presenza di valide alternative efficaci, è indicato introdurre farmaci alternativi a tenofovir con tossicità ossea limitata [88,89].

Dati preliminari recenti riportano una possibile almeno parziale reversibilità, del danno osseo con l'uso di INSTI [90].

2.5.1.3 Disturbi neurocognitivi

Il soggetto con infezione da HIV è suscettibile allo sviluppo di disturbi neurocognitivi come conseguenza del danno che il virus è in grado di provocare a livello del SNC attraverso l'attivazione dei macrofagi e la successiva produzione di neurotossine con conseguente degenerazione e morte neuronale [91]. Il corrispettivo clinico di questi eventi è rappresentato da disturbi neurocognitivi (HIV-Associated Neurocognitive Disorders) che, nelle forme più gravi, si manifestano con un quadro di demenza (HAD, HIV-associated dementia) [92]. Disturbi neurocognitivi di diversa entità

e manifestazione clinica su base organica possono inoltre essere espressione di infezione opportunistica del SNC o essere legati al decadimento cognitivo senile.

Il soggetto HIV-positivo è inoltre a più elevato rischio di deficit cognitivo in quanto più esposto a fattori di rischio e co-morbidità quali depressione, disturbi d'ansia, psicosi e altre patologie psichiatriche, uso di sostanze psicoattive/psicotrope (cocaina, metanfetamine, oppioidi), abuso di psicofarmaci, etilismo, tumori del SNC o loro esiti, encefalopatie dismetaboliche, cirrosi epatica e co-infezione con HCV (Hepatitis C virus) e/o HBV. È dunque fondamentale distinguere la causa principale del disturbo neurocognitivo, per intervenire, dove possibile, con terapie adeguate.

È importante sottolineare che, nonostante l'incidenza di HAD si sia ridotta in seguito all'introduzione della cART [93], la prevalenza generale dei disturbi neurocognitivi è in aumento in relazione all'aumento di nuovi casi incidenti e al progressivo invecchiamento della popolazione HIV-positiva, interessando il 25-50% dei pazienti [94-96].

Oltre a ridurre l'incidenza dei disordini neurologici HIV-correlati, la terapia antiretrovirale è efficace nel migliorare la performance neurocognitiva [97,98] e nel ridurre i livelli liquorali di HIV-RNA e dei marcatori di immunoattivazione [99,100].

Va ricordato che a causa della presenza delle barriere cerebrali e dell'infezione virale dei macrofagi il SNC rappresenta un *reservoir* per HIV. I farmaci ART si differenziano in termini di penetrazione e di efficacia nel SNC, in base alle diverse caratteristiche chimico-fisiche e farmacocinetiche (peso molecolare, lipofilia, legame con le proteine plasmatiche, utilizzo di trasportatori di membrana) e alla loro capacità di agire a livello dei macrofagi [101-104]. Tuttavia, la reale efficacia clinica o virologica dei singoli farmaci è stata valutata solo in rari studi di monoterapia (AZT, ddI, lopinavir/r, atazanavir/r) [105,106] e l'attività delle diverse molecole antiretrovirali a livello del SNC deriva da considerazioni teoriche che tengono in considerazione le caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche di ciascuna di essa. In tal senso è stato proposto il CPE score (CNS Penetration-Effectiveness score, tabella 5) [107-108] che viene calcolato sommando i punteggi attribuiti ai singoli farmaci in base alla loro potenziale penetrazione-efficacia nel SNC.

Alti livelli di CPE score sono associati a

TABELLA 5

| CNS PENETRATION EFFECTIVENESS (CPE) SCORE (TRATTA DA [108]) | | | | |
|---|-------------|--|---|---|
| | 4 | 3 | 2 | 1 |
| NRTI | zidovudina | abacavir emtricitabina | didanosina lamivudina stavudina | tenofovir zalcitabina |
| NNRTI | nevirapina | delavirdina efavirenz | etravirina | |
| PI | indinavir/r | danuravir/r fosamprenavir/r indinavir lopinavir/r | atazanavir/r atazanavir fosamprenavir | nelfinavir ritonavir saquinavir/r saquinavir tipranavir/r |
| FI | | maraviroc | | enfuvirtide |
| INSTI | | raltegravir | | |

una più potente attività di inibizione della replicazione virale a livello liquorale e ad una maggior recupero neurocognitivo [109]. Di conseguenza, nel paziente con disturbo neurocognitivo HIV-associato, la scelta del regime antiretrovirale deve orientarsi verso farmaci con punteggio di 3-4. Quanto al CPE score composito (ricavato dalla somma dei punteggi dei farmaci della combinazione), alcuni dati indicano una maggiore neuroprotezione con regimi compositi con punteggio di 6-8 [110].

Bisogna inoltre considerare le possibili interazioni tra farmaci antiretrovirali e farmaci a uso psichiatrico o neurologico.

Infine la letteratura sull'argomento ha dimostrato che il paziente HIV-positivo con deficit neurocognitivo o disturbo psichiatrico, manifesta sovente una ridotta aderenza al trattamento antiretrovirale [111], per cui vanno privilegiati regimi terapeutici più semplici e più tollerati.

2.5.2 Paziente *late presenter/advanced naive*

Persistono alcune importanti questioni aperte riguardo il *timing* della terapia antiretrovirale e il miglior regime terapeutico in alcune situazioni cliniche critiche. Tra queste figura la gestione del paziente *naive* con infezione da HIV avanzata, in particolare il soggetto *AIDS-presenter*, cioè il soggetto che giunge alla diagnosi di infezione da HIV contestualmente all'insorgenza di una patologia opportunistica *AIDS-defining* o il soggetto asintomatico con immunodepressione severa. In passato è stato utilizzato il termine

very late-presenter per indicare il soggetto con infezione da HIV e conta CD4+ <250 cellule/mm³ alla diagnosi e quello di *late-presenter* per valori di CD4+ compresi tra 250 e 350 cellule/mm³. Recentemente è stato ottenuto il consenso a livello europeo e si è giunti alla definizione univoca di infezione tardiva, indicando come *late-presenter* i soggetti che hanno accesso alle cure con CD4+ <350 cellule/mm³ o con un evento *AIDS-defining* a prescindere dal numero di cellule CD4+; sono definiti invece "pazienti con malattia da HIV avanzata" i soggetti con CD4+ <200 cellule/mm³ o un evento *AIDS-defining*, a prescindere dal numero di cellule CD4+ [112].

La gestione terapeutica è resa complessa dalla necessità di utilizzare insieme ai farmaci antiretrovirali, quelli necessari a prevenire o trattare infezioni opportunistiche. I pazienti *late presenter* sono esposti a una mortalità e morbosità molto maggiori e al rischio di sviluppare la sindrome infiammatoria da immunoricostruzione (IRIS, Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, vedi capitolo 2). e rappresentano una quota crescente della popolazione HIV-positiva [113]. Peraltro, gli studi clinici disegnati per stabilire il momento più opportuno di introduzione della ART tendono a escludere questo tipo di soggetti che rappresentano una porzione trascurabile rispetto ai soggetti HIV-positivi asintomatici con infezione più recente.

In questa popolazione la ART ha molteplici obiettivi: il controllo dei sintomi (spesso neurologici), la rapida riduzione dell'HIV-RNA,

la prevenzione o riduzione della formazione dei *reservoir* e della compartimentalizzazione del virus, e la promozione del rapido recupero dei linfociti CD4+. Va sottolineato che il recupero a lungo termine dipende dal *nadir* raggiunto da queste cellule e che in questi pazienti una bassa conta basale dei linfociti CD4+ aumenta il rischio a lungo termine di sviluppare patologie non AIDS-defining (eventi cardiovascolari, diabete, neoplasie) [114].

Le difficoltà maggiori nella gestione dei pazienti *late-presenter* riguardano la scelta dei farmaci antiretrovirali, l'utilizzo concomitante di altre terapie antimicrobiche e la IRIS; tali difficoltà sono più evidenti nei soggetti con infezione opportunistica e/o CD4+ <50 cellule/mm³ che necessitano urgentemente di una terapia antiretrovirale. Infatti, benché non sia noto quanto sia sicuro procrastinare l'introduzione della ART, in presenza di alcune ben definite infezioni opportunistiche le linee guida suggeriscono, pur in assenza di prove di efficacia, di introdurre la HAART solo dopo aver iniziato la terapia dell'infezione opportunistica, con tempistiche differenti a seconda del patogeno coinvolto, in modo da verificare la tollerabilità e la tossicità dei farmaci utilizzati e ridurre lo stimolo antigenico e con esso il rischio di IRIS.

Un'altra importante questione è la scelta del regime antiretrovirale nel *late-presenter*. Sebbene numerosi studi dimostrino la pari efficacia di regimi PI/r e NNRTI [115], occorre tenere in considerazione la possibilità della trasmissione di virus resistenti, specie con gli NNRTI. Benché il test di resistenza sia raccomandato, nella pratica clinica è spesso necessario introdurre la terapia prima che il suo esito sia disponibile.

Considerato tutto ciò, si è consolidato l'uso di un regime antiretrovirale a base di PI/r, preferito rispetto ad un regime con NNRTI. Questo tipo di approccio permette il raggiungimento di una immuno-ricostituzione più marcata e più rapida. Un recente studio retrospettivo che ha coinvolto 1.448 pazienti *late-presenter*, disegnato per stabilire quali fossero i fattori associati ad una migliore immuno-ricostituzione dopo 6 mesi di ART di prima linea, ha evidenziato come il maggior incremento del numero di cellule CD4+ fosse significativamente associato a una più alta percentuale di cellule CD4+ al *baseline* e al trattamento con PI/r rispetto a PI senza *booster* e NNRTI [116]. Inoltre in pazienti con CD4+

<350 cellule/mm³ al *baseline*, l'inizio di una terapia con PI/r rispetto al NNRTI è risultato associato a un più rapido raggiungimento di un numero di CD4+ >500 cellule/mm³ [117].

L'introduzione nell'arena clinica degli INSTI costituisce oggi un'opzione altrettanto efficace in questa popolazione di pazienti. Le molecole di questa classe di farmaci risultano infatti essere associate a una più veloce soppressione della carica virale di HIV, con i relativi benefici clinici [72], e a una rapida immuno-ricostituzione [118]. L'ormai prolungata esperienza su raltegravir dimostra il mantenimento dell'efficacia virologica e immunologica a lungo termine con l'impiego in prima linea, a fronte di una minor tossicità e migliore tollerabilità [73]. Gli INSTI hanno inoltre il vantaggio nei pazienti *late presenter* di essere sostanzialmente privi di effetto sul citocromo P450 3A4 e presentano quindi, a differenza di PI e NNRTI, minori rischi di interazione farmacologica con eventuali profilassi e/o terapie antimicrobiche [119-121].

Infine, poiché un fattore determinante l'immuno-ricostituzione a lungo termine è il *nadir* dei linfociti CD4+ [122], appare necessario implementare le misure politiche, sociali, sanitarie ed epidemiologiche che abbiano come obiettivo la diagnosi precoce di infezione da HIV.

2.6 SEMPLIFICAZIONE DEI TRATTAMENTI [2]

Il limite delle ART attualmente disponibili consiste nell'impossibilità di ottenere l'eradicazione dell'infezione e nella necessità di continuare a tempo indefinito il trattamento, con conseguenti problemi di aderenza, di tossicità d'organo/co-morbidità, di terapie concomitanti e interazioni farmacologiche. Per superare questi problemi, in alcuni pazienti diventano necessarie strategie di semplificazione del trattamento tramite:

- la riduzione del numero di dosi/somministrazioni e di compresse giornaliere, ma sempre ricorrendo ad uno schema di triplice terapia (semplificazione);
- la riduzione del numero di molecole antiretrovirali (deintensificazione) o terapia di mantenimento (strategia LDR, Less Drug Regimen). Tale strategia comprende la possibilità di utilizzare monoterapie con PI

(lopinavir/r o darunavir/r) o terapie duali in pazienti virologicamente soppressi e si utilizza per ridurre o prevenire fenomeni di tossicità.

2.7 IL FALLIMENTO TERAPEUTICO [2]

Nonostante i regimi terapeutici utilizzati negli ultimi anni abbiano dimostrato una elevata efficacia, alcuni pazienti possono presentare una mancata risposta al trattamento definita “fallimento terapeutico”, che viene classificato in:

- fallimento virologico: mancata soppressione dell'HIV-RNA plasmatico <50 copie/ml dopo 24 settimane dall'inizio della terapia o incremento della replicazione virale plasmatica, confermato in 2 determinazioni consecutive in pazienti che avevano raggiunto una soppressione virale completa;
- fallimento immunologico: incapacità a recuperare o mantenere un numero di linfociti T CD4+ >200 cellule/mm³, pur in presenza di una soppressione virologica;
- fallimento clinico: insorgenza di eventi clinici HIV/AIDS-correlati pur in presenza di una risposta virologica.

Il cambiamento della terapia che ha determinato il fallimento è indicato in caso di fallimento virologico, mentre vi è molta incertezza in caso di fallimento immunologico o clinico. La scelta del regime successivo dovrà tenere conto del risultato del test di resistenza, dei precedenti farmaci antiretrovirali assunti e di eventuali fenomeni di tossicità.

Grazie alla disponibilità di diverse classi di farmaci con differenti *target* terapeutici si può ottenere la soppressione virologica anche dopo uno o più fallimenti terapeutici.

2.8 L'ADERENZA

L'aderenza è un aspetto fondamentale di ogni terapia ed è cruciale con i farmaci antiretrovirali. Una mancata aderenza può determinare fallimento virologico, farmaco-resistenza con conseguente interruzione o modificazione del regime terapeutico (qualora siano disponibili alternative), mancato recupero immunologico e progressione clinica fino alla morte. Inoltre è causa di

costi sanitari più elevati, ad esempio per il maggior rischio di ospedalizzazione [123-131]. È stato riportato che l'aderenza è il secondo più importante fattore predittivo di progressione all'AIDS e di morte, inferiore solo alla conta dei CD4+ [132]. Una revisione sistematica condotta in pazienti *naive* ed *experienced* ha riportato nell'88% degli studi un'associazione tra la mancanza di aderenza e il fallimento virologico o la mancanza di soppressione virologica iniziale; anche la ripresa dei linfociti CD4+ è risultata più difficoltosa nei pazienti scarsamente aderenti al trattamento [133].

Inoltre, un livello di aderenza inferiore all'85% è stato associato a un sostanziale aumento della probabilità di fallimento virologico (figure 1 e 2). Peraltro, con tassi di aderenza simili sono segnalati esiti virologici differenti in pazienti trattati con NNRTI o INSTI [134,135].

La non-aderenza è peraltro un problema assai diffuso: una metanalisi condotta tra il 1999 e il 2009 su 33.199 pazienti di 20 Paesi indica che solo il 62% dei pazienti adulti in ART raggiunge un'aderenza ≥90% [136].

L'aderenza assume poi una rilevanza ancora maggiore in alcuni contesti specifici, come i primi mesi di terapia, la presenza di una marcata immunosoppressione, l'infezione da virus con mutazioni genotipiche conferenti resistenza a una o più classi di farmaci, la gravidanza, la vulnerabilità (immigrazione, detenzione, tossicodipendenza attiva, mancanza di fissa dimora) [137-142].

I fattori maggiormente associati all'aderenza sono legati al paziente (età, comorbidità, stato emozionale e di benessere, percezione personale della propria salute e della malattia), ai farmaci (dosaggio e numero di somministrazioni, grandezza delle compresse, classe farmacologica, interazioni col cibo, eventi avversi), alla relazione medico-paziente e al sistema sanitario di riferimento [143]. Tra le giustificazioni più spesso addotte per la non-aderenza c'è *in primis* la dimenticanza nell'assumere il farmaco, seguita dall'assenza da casa, dalla difficoltà di conciliare la terapia con la routine quotidiana del paziente, dai cambiamenti d'abitudine, dall'abuso di sostanze, dalla responsabilità sul lavoro e dallo scarso accesso ai farmaci [144-146]. Per quanto riguarda invece i fattori legati ai farmaci, le ragioni principali di non-aderenza sono correlati alla tollerabilità e alla complessità dei

FIGURA 1

RELAZIONE TRA ADERENZA E RESISTENZA (TRATTA DA [134])

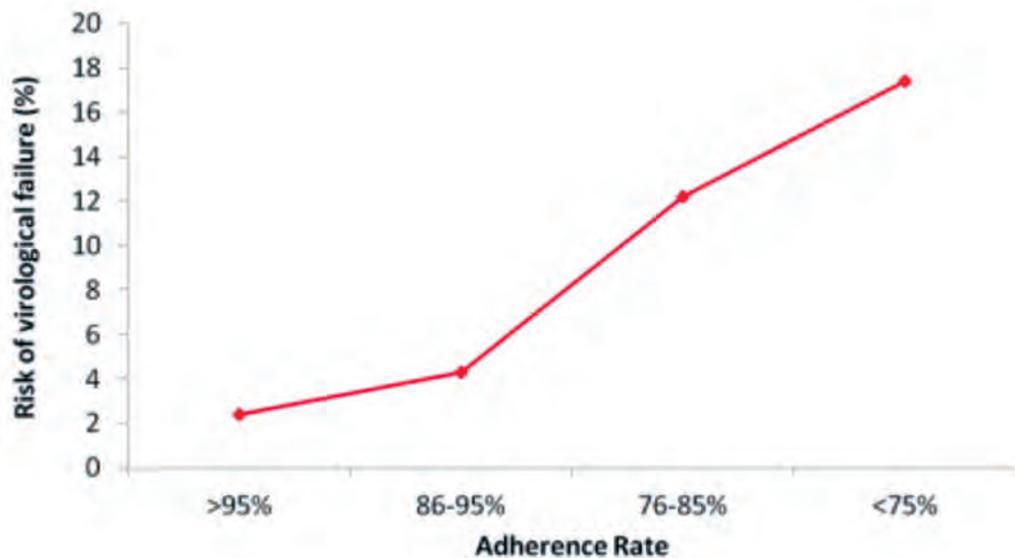
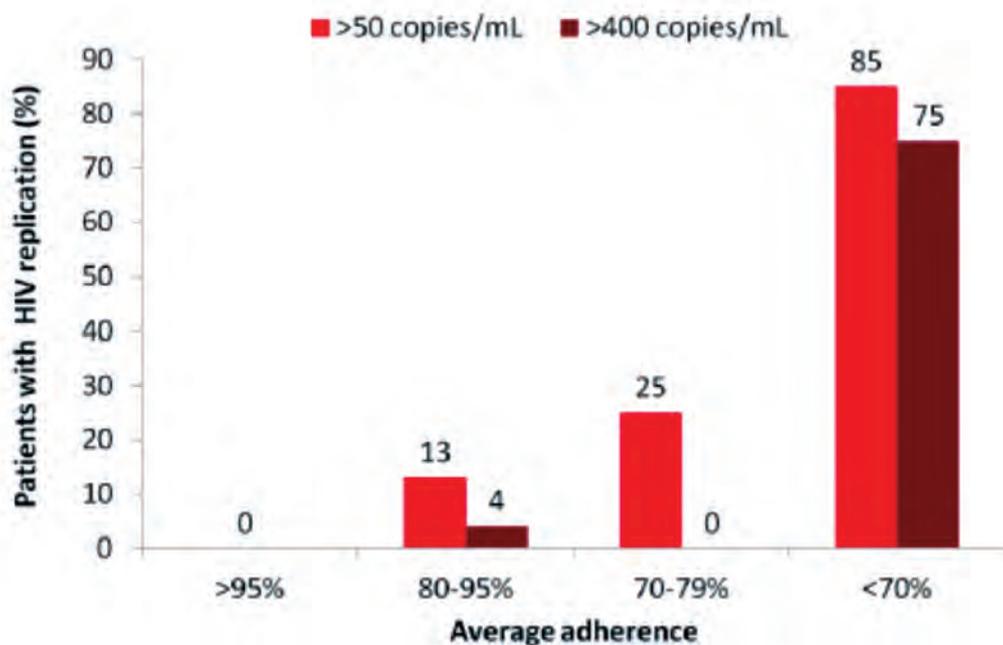


FIGURA 2

RELAZIONE TRA ADERENZA ALLA ART E REPLICAZIONE VIRALE (TRATTA DA [135])



regimi e soprattutto agli eventi avversi, quali astenia, confusione, ansia, disturbi del gusto e nausea [147]. L'aderenza risulta infatti migliore nei pazienti che assumono farmaci in monosomministrazione giornaliera piuttosto che in quelli che assumono la ART 2 volte al dì [148].

2.9 LE RESISTENZE

Il problema della resistenza impatta notevolmente sulle opzioni terapeutiche ed è associato ad aumenti di morbosità e mortalità per HIV [149-151].

A seconda del farmaco e della classe farmacologica, la resistenza può risultare da mutazioni singole o multiple del genoma virale. In Italia, è documentata una prevalenza di farmaco-resistenze per le tradizionali classi di antiretrovirali (NRTI, NNRTI, PI) del 12% circa in pazienti *naive* (intorno al 13% nei sottotipi B e al 9% nei sottotipi non-B), particolarmente elevato per gli NNRTI [152] gravati dal problema della cross-resistenza, per cui una singola mutazione conferisce resistenza a più molecole di questa classe [153].

La prevalenza di resistenze risulta significativamente più elevata in pazienti *experienced*; in un database combinato di 7 nazioni denominato SEHERE, la prevalenza delle mutazioni in grado di conferire al virus farmaco-resistenza è risultata del 67% per gli NRTI, del 54% per gli NNRTI e del 32% per i PI [154]. Attualmente, la resistenza acquisita è in riduzione per quanto riguarda PI e NRTI, ma è in aumento per gli NNRTI [155].

La non-aderenza sembra essere tra i maggiori fattori responsabili dello sviluppo di resistenza. Altri fattori responsabili sono modalità di trasmissione, età, carica e sottotipo virale [152].

Si è iniziato a osservare qualche fenomeno di resistenza anche con i farmaci antiretrovirali più nuovi, quali gli INSTI, pure in pazienti *naive* alla ART con mutazioni per tale classe che si associano a una maggiore difficoltà nel raggiungere la soppressione virale [156,157].

Nei pazienti *naive* alla terapia ART,

l'acquisizione del test di resistenza prima dell'inizio della terapia antivirale è oggi determinante [158,159]. Infatti, è stato segnalato che se questi pazienti effettuano il primo regime con scelta del farmaco guidata dal genotipo, la percentuale di successo a 48 settimane è >90% [159]. Inoltre è stato anche dimostrato come i pazienti con resistenza trasmessa che iniziano una terapia di prima linea sempre guidata dal genotipo hanno una probabilità di successo virologico paragonabile a quella osservata nei pazienti con virus *wild-type* [158]. Si ricorda a tal riguardo che in soggetti con resistenza trasmessa a qualunque classe l'uso di NNRTI si accompagna a un'efficacia ridotta [158].

Il test di resistenza rappresenta quindi uno strumento diagnostico irrinunciabile per un corretto approccio terapeutico finalizzato al mantenimento per lungo tempo della viremia non rilevabile e dell'omeostasi immunitaria e clinica, per la scelta sia della terapia di prima linea sia della terapia alternativa dopo fallimento virologico [2]. Il suo utilizzo per orientare la scelta della terapia di prima linea nei pazienti *naive* conferisce un vantaggio in termini di costo-efficacia laddove, come nel nostro Paese, la prevalenza di resistenze nella popolazione infetta sia superiore all'1% [160]: Analogamente, in caso di fallimento virologico, la scelta di successive linee terapeutiche basata sul test di resistenza presenta un vantaggioso rapporto costo-efficacia [161-163].

I PDT/PDTA per l'HIV nelle Regioni italiane

La complessità del sistema sanitario può creare condizioni favorevoli alla variabilità, i difetti di congruità, di continuità e la scarsa integrazione nella cura, tutte condizioni che facilitano la possibilità di errore.

In questo contesto e in relazione a una patologia cronica complessa quale l'infezione da HIV, ben si collocano i percorsi diagnostico-terapeutico (PDT) e diagnostico-terapeutico-assistenziali (PDTA), definiti come strumenti di valutazione del grado di appropriatezza delle prestazioni e delle attività assistenziali che costituiscono l'iter di cura del paziente [3]. Attraverso la realizzazione dei PDT/PDTA si definiscono dei "percorsi", con riferimento sia all'esperienza del cittadino/paziente sia all'impatto organizzativo del PDT/PDTA stesso nella realtà che lo utilizza. Inoltre, si definiscono gli aspetti "diagnostici", "terapeutici" e "assistenziali", affermando cioè la prospettiva della presa in carico attiva e totale della persona con un problema di salute, la cui gestione richiede spesso interventi multi-professionali e multi-disciplinari in diversi ambiti, come quello psico-fisico e sociale [164].

Peraltro, l'approccio per processi, insito nella strutturazione di un PDT/PDTA:

- permette di valutare la congruità delle attività svolte rispetto agli obiettivi, alle linee guida di riferimento e alle risorse disponibili, ottimizzando la gestione del paziente e

migliorando l'efficacia dei trattamenti disponibili;

- permette il *benchmarking* e la misura delle attività e degli esiti con indicatori specifici;
- conduce al miglioramento dell'efficacia e dell'efficienza di ogni intervento al fine di ottenere un maggior controllo dei costi.

Le Regioni italiane di riferimento che ad oggi hanno implementato dei PDT/PDTA per l'HIV sono Lombardia [3], Lazio [165], Veneto [166] e Calabria [167].

Bibliografia

- [1] Commissione nazionale per la lotta contro l'Aids, Ministero della Salute, 2010.
- [2] Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1, novembre 2013. Disponibile online da: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2074_allegato.pdf. [Ultimo accesso: giugno 2014]
- [3] Regione Lombardia – Percorso diagnostico-terapeutico del paziente affetto da malattia HIV/AIDS. Decreto n°1725 dell'01/03/2013.
- [4] Department of Health and Human Services. Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, May 2014. Disponibile online da: <http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/adultandadolescentgl.pdf>. [Ultimo accesso: giugno 2014]
- [5] Cihlar T, Ray A. Nucleoside and nucleotide HIV reverse transcriptase inhibitors: 25 year after zidovudine. *Antiviral Res* 2010;85:39-58.
- [6] Martin JC, Hitchcock MJ, De Clercq E, Prusoff WH. Early nucleoside reverse transcriptase inhibitors for the treatment of HIV: a brief history of stavudine (D4T) and its comparison with other dideoxynucleosides. *Antiviral Res* 2010;85:34-8.
- [7] de Béthune MP. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), their discovery, development, and use in the treatment of HIV-1 infection: a review of the last 20 years (1989-2009). *Antiviral Res* 2010;85:75-90.
- [8] Wensing AM, van Maarseveen NM, Nijhuis M. Fifteen years of HIV protease inhibitors: raising the barrier to resistance. *Antiviral Res* 2010;85:59-74.
- [9] Tilton JC, Doms RW. Entry inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. *Antiviral Res* 2010;85:91-100.
- [10] Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, 2012. Disponibile online da: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>. [Ultimo accesso: giugno 2014]
- [11] Clavel F, Hance AJ. HIV drug resistance. *N Engl J Med* 2004;350:1023-35.
- [12] D:A:D Study Group. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008;371:1417-26.
- [13] Scherzer R, Estrella M, Li Y, Choi AI, Deeks SG, Grunfeld C, Shlipak MG. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS* 2012;26:867-75.
- [14] Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H, Tebas P. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS* 2012;26:825-31.
- [15] Maga G, Radi M, Gerard M, Botta M, Ennifar E. HIV-1 RT inhibitors with a novel mechanism of action: NNRTI that compete with the nucleotide substrate. *Viruses* 2010;2:880-99.
- [16] Slus-Cremer N, Tarniz N, Bahar I. Conformational changes in HIV-1 reverse transcriptase induced by nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor binding. *Curr HIV Res* 2004;2:323-32.
- [17] Kim R, Baxter JD. Protease inhibitor resistance update: where are we now? *AIDS Patient Care STDs*. 2008;22:267-77.
- [18] Kottler DP. HIV and antiretroviral therapy: lipid abnormalities and associated cardiovascular risk in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;49:S79-S85.
- [19] Tebas P. Insulin resistance and diabetes mellitus associated with antiretroviral use in HIV-infected patients: pathogenesis, prevention, and treatment options. *J Acquir Immune Defic* 2008;49:S86-S92.
- [20] Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005;352:48-62.
- [21] Guaraldi G, Stentarelli C, Zona S, Santoro A. HIV-associated lipodystrophy: impact of antiretroviral therapy. *Drugs* 2013;73:1431-50.
- [22] U.S. Food and Drug Administration Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting, May 13, 2003.
- [23] Craigie R. HIV integrase: a brief overview from chemistry to therapeutics. *J Biol Chem* 2001;276:23213-6.

- [24] Dyda F, Hickman AB, Jenkins TM, Engelman A, Craigie R, Davies DR. Crystal structure of the catalytic domain of HIV-1 integrase: similarity to other polynucleotidyl transferases. *Science* 1994;266:1981-6.
- [25] Anthony NJ. HIV-1 integrase: a target for new AIDS chemotherapeutics. *Curr Top Med Chem* 2004;4:979-90.
- [26] Kassahun K, McIntosh I, Donghui C, et al. Metabolism and disposition in humans of raltegravir (MK-0518) an anti-AIDS drug targeting the human immunodeficiency virus 1 integrase enzyme. *Drug Metab Dispos* 2007;35:1657-63.
- [27] European Medicine Agency (EMA). Isentress® (raltegravir). Disponibile online da: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000860/human_med_000859.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. [Ultimo accesso: giugno 2014]
- [28] Sax PE, DeJesus E, Mills A, et al; GS-US-236-0102 study team. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 2012;379:2439-48.
- [29] Hazuda DJ, Felock P, Witmer M, et al. Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells. *Science* 2000;278:646-50.
- [30] Wu JJ, Milot G, Dandache S, et al. Pyrazolopyridine compounds as novel HIV-1 integrase inhibitors. 47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Chicago, Illinois, 17-20 September 2007, abstract H-1045.
- [31] Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, et al; for the BENCHMRK Study Teams. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008;359:339-54.
- [32] Cooper D, Gatell J, Rockstroh J, et al. 48-week results from BENCHMRK-1, a phase III study of raltegravir in patients failing ART with triple-class resistant HIV-1. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, 3-6 February 2008, abstract 788.
- [33] Jones G, Ledford RM, Yu F, et al. In vitro resistance profile of HIV-1 mutants selected by the HIV-1 Integrase Inhibitor, GS 9137 (JTK-303). Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, California, 27 February 2007, abstract 627.
- [34] Isentress (raltegravir) tablets prescribing information [package insert]. Raritan, NJ: Merck & Co. Inc, May 2008.
- [35] Mathias AA, West S, Hui J, Kearney BP. Dose-response of ritonavir on hepatic CYP3A activity and elvitegravir oral exposure. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:64-70.
- [36] Chan DC, Fass D, Berger JM, Kim PS. Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein. *Cell* 1997;89:263-73.
- [37] Weissenhorn W, Dessen A, Harrison SC, Skehel JJ, Wiley DC. Atomic structure of the ectodomain from HIV-1 gp41. *Nature* 1997;387:426-30.
- [38] Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al; TORO 2 Study Group. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003;348:2186-95.
- [39] Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al; TORO 1 Study Group. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003;348:2175-85.
- [40] Lieberman-Blum S, Fung H, Bandres J. Maraviroc: a CCR5-receptor antagonist for the treatment of HIV-1 infection. *Clin Ther* 2008;30:1228-50.
- [41] The HIV-CAUSAL Collaboration. The effect of efavirenz versus nevirapine-containing regimens on immunologic, virologic and clinical outcomes in a prospective observational study. *AIDS* 2012;26:1691-705.
- [42] Soriano V, Arasteh K, Migrone H., et al; ARTEN investigators.. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naïve HIV-1 patients: the ARTEN Trial. *Antivir Ther* 2011;16:339-48.
- [43] DeJesus E, Mills A, Bhatti L, Conner C, Storfer S. A randomised comparison of safety and efficacy of nevirapine vs. atazanavir/ritonavir combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve patients. *Int J Clin Pract* 2011;65:1240-9.
- [44] Gathe J, Andrade-Villanueva J, Santiago S, et al. Efficacy and safety of nevirapine extended-release once daily versus nevirapine immediate-release twice-daily in treatment-naïve HIV-1-infected patients. *Antivir Ther* 2011;16:759-69.
- [45] Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al; CASTLE Study Team..Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;53:323-32.
- [46] Uy J, Yang R, Wirtz V, Sheppard L, Farajallah A, McGrath D. Treatment of advanced HIV disease in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients receiving once-daily atazanavir/ritonavir or twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine. *AIDS Care* 2011;23:1500-4.
- [47] Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, et al. Once-

- daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS* 2009;23:1679-88.
- [48] Fourie J, Flamm J, Rodriguez-French A, et al. Effect of baseline characteristics on the efficacy and safety of once daily darunavir/ ritonavir in HIV-1-infected, treatment-naïve ARTEMIS patients at week 96. *HIV Clin Trials* 2011;12:313-22.
- [49] Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, et al. ARTEMIS: 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ ritonavir (DRV/r) versus lopinavir/r (LPV/r) in treatment-naïve HIV-1-infected adults. *J Int AIDS Soc* 2010;13(Suppl 4):P3.
- [50] Lathouwers E, De Meyer S, Dierynck I, Van de Castele T, Lavreys L, de Béthune MP, Picchio G. Virological characterization of patients failing darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir treatment in the ARTEMIS study: 96-week analysis. *Antivir Ther* 2011;16:99-108.
- [51] Walmsley S, Avihingsanon A, Slim J, et al. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;50:367-74.
- [52] Smith KY, Patel P, Fine D, et al; HEAT Study Team. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009;23:1547-56.
- [53] Gathe J, da Silva BA, Cohen DE, et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen is noninferior to twice-daily dosing and results in similar safety and tolerability in antiretroviral-naïve subjects through 48 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;50:474-81.
- [54] Pulido F, Estrada V, Baril JG, et al. Long-term efficacy and safety of fosamprenavir plus ritonavir versus lopinavir/ritonavir in combination with abacavir/lamivudine over 144 weeks. *HIV Clin Trials* 2009;10:76-87.
- [55] Eron JJ Jr, Rockstroh JK, Reynes J, et al; QDMRK Investigators. Raltegravir once daily or twice daily in previously untreated patients with HIV-1: a randomised, active-controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2011;11:907-15.
- [56] Rockstroh JK, Lennox JL, DeJesus E, et al; STARTMRK Investigators. Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naïve human immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-week results from STARTMRK. *Clin Infect Dis* 2011;53:807-16.
- [57] Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, et al; STARTMRK investigators.. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2009;374:796-806.
- [58] Young B, Vanig T, DeJesus E, Hawkins T, St Clair M, Stancil B, Ha B; Shield Study Team. 96-week results of a pilot study of abacavir/lamivudine and raltegravir in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: the SHIELD trial. *HIV Clin Trials* 2011;12:228-33.
- [59] DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al; CNA30024 Study Team. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2004;39:1038-46.
- [60] Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al; ECHO Study Group. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011;378:238-46.
- [61] Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al; THRIVE study group. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:229-37.
- [62] Cohen CJ, Molina JM, Cahn P, et al; ECHO Study Group; THRIVE Study Group. Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naïve HIV-1- infected patients: pooled results from the phase 3 double-blind randomized ECHO and THRIVE Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;60:33-42.
- [63] DeJesus E, Rockstroh H, Lennox J, et al; and the STARTMRK Study Team. Raltegravir-based therapy demonstrates superior virologic suppression and immunologic response compared with efavirenz-based therapy, with a favorable metabolic profile through 4 years in treatment-naïve patients: 192 week results from STARTMRK, IDSA Annual Meeting, Boston, 20-23 October 2011, abstract 405.
- [64] Smith C, Sabin CA, Lundgren JD, et al. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS* 2010;24:1537-48.
- [65] Rasmussen LD, Engsig FN, Christensen H, Gerstoft J, Kronborg G, Pedersen C, Obel N. Risk of cerebrovascular events in persons with and without HIV: a Danish nationwide population-based cohort study. *AIDS* 2011;25:1637-46.
- [66] Currier JS, Taylor A, Boyd F, et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:506-12.
- [67] Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK.

- Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2506-12.
- [68] Souza SJ, Luzia LA, Santos SS, Rondó PH. Lipid profile of HIV-infected patients in relation to antiretroviral therapy: a review. *Rev Assoc Med Bras* 2013;59:186-98.
- [69] Rockstroh JK, DeJesus, Lennon JL, et al. STARTMRK Investigators. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;63:77-85.
- [70] Cossarini F, Castagna A, Lazzarin A. Raltegravir in treatment naïve patients. *Eur J Med Res* 2009;14(Suppl 3):22-9.
- [71] Gotuzzo E, Markowitz M, Ratanasuwana W, et al; Protocol 004 Study Team. Sustained efficacy and safety of raltegravir after 5 years of combination antiretroviral therapy as initial treatment of HIV-1 infection: final results of a randomized, controlled, phase II study (Protocol 004). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;61:73-7.
- [72] Stellbrink HJ, Reynes J, Lazzarin A, et al; SPRING-1 Team. Dolutegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *AIDS* 2013;27:1771-8.
- [73] Rockstroh JK, DeJesus E, Henry K, et al; GS-236-0103 Study Team. A randomized, double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62:483-6.
- [74] Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al; CASTLE Study Team. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008;372:646-55.
- [75] Madruga JV, Berger D, McMurchie M, et al; TITAN study group. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet* 2007;370:49-58.
- [76] Eron JJ, Young B, Cooper DA, et al; SWITCHMRK 1 and 2 investigators. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2010;375:396-407.
- [77] Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, et al; RAVE (Randomized Abacavir versus Viread Evaluation) Group UK. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipodystrophy. *AIDS* 2006;20:2043-50.
- [78] Martin A1, Smith DE, Carr A; Mitochondrial Toxicity Study Group. Reversibility of lipodystrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS* 2004;18:1029-36.
- [79] Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, et al; DAD study group. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients-association with antiretroviral therapy. Results from the D:A:D study. *AIDS* 2003;17:1179-93.
- [80] Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G, et al. Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS* 2011;25:1993-2004.
- [81] Costagliola D, Lang S, Mary-Krause M, Boccarda F. Abacavir and cardiovascular risk: reviewing the evidence. *Curr HIV/AIDS Rep* 2010;7:127-33.
- [82] Josephson F. Drug-drug interactions in the treatment of HIV infection: focus on pharmacokinetic enhancement through CYP3A inhibition. *J Intern Med* 2010;268:530-9.
- [83] Cottrell ML, Hadzic T, Kashuba AD. Clinical pharmacokinetic, pharmacodynamic and drug-interaction profile of the integrase inhibitor dolutegravir. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:981-94.
- [84] Brainard DM, Wenning LA, Stone JA, Wagner JA, Iwamoto M. Clinical pharmacology profile of raltegravir, an HIV-1 integrase strand transfer inhibitor. *J Clin Pharmacol* 2011;51:1376-402.
- [85] Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2007 20:2165-74.
- [86] Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, et al; Groupe d'Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS* 2008;22:395-402.
- [87] European Guidelines for treatment of HIV infected adults in Europe, November 2012.
- [88] Grigsby IF, Pham L, Mansky LM, Gopalakrishnan R, Mansky KC. Tenofovir-associated bone density loss. *Ther Clin Risk Manag* 2010;6:41-7.
- [89] Calmy A1, Fux CA, Norris R, et al. Low bone mineral

- density, renal dysfunction, and fracture risk in HIV infection: a cross sectional study. *J Infect Dis* 2009;200:1746-54.
- [90] Martin A, Moore C, Mallon PW; Second Line study team. Bone mineral density in HIV participants randomized to raltegravir and lopinavir/ritonavir compared with standard second line therapy. *AIDS* 2013;27:2403-11.
- [91] Gonzalez-Scarano F, Martin-Garcia J. The neuropathogenesis of AIDS. *Nat Rev Immunol* 2005;5:69-81.
- [92] National Institutes of Health (NIH), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America (HIVMA/IDSA). Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. Report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology* 1991;41:778-85.
- [93] d'Arminio Monforte A, Cinque P, Mocroft A, et al; EuroSIDA Study Group. Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. *Annals Neurol* 2004;55:320-8.
- [94] Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS (London, England)* 2007;21:1915-21.
- [95] Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, et al. Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: the Hawaii Aging with HIV-1 Cohort. *Neurology* 2004;63:822-7.
- [96] Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS (London, England)* 2010;24:1243-50.
- [97] Sacktor NC, Lyles RH, Skolasky RL, et al. Combination antiretroviral therapy improves psychomotor speed performance in HIV-seropositive homosexual men. Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Neurology* 1999;52:1640-7.
- [98] Tozzi V, Balestra P, Galgani S, et al. Positive and sustained effects of highly active antiretroviral therapy on HIV-1-associated neurocognitive impairment. *AIDS (London, England)* 1999;13:1889-97.
- [99] Price RW, Spudich S. Antiretroviral therapy and central nervous system HIV type 1 infection. *Journal Infectious Dis* 2008;197(Suppl 3):S294-S306.
- [100] Yilmaz A, Svennerholm B, Hagberg L, Gisslen M. Cerebrospinal fluid viral loads reach less than 2 copies/ml in HIV-1-infected patients with effective antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2006;11:833-7.
- [101] Enting RH, Hoetelmans RM, Lange JM, Burger DM, Beijnen JH, Portegies P. Antiretroviral drugs and the central nervous system. *AIDS (London, England)* 1998;12:1941-55.
- [102] Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, et al; CHARTER Group. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol* 2008;65:65-70.
- [103] Varatharajan L, Thomas SA. The transport of anti-HIV drugs across blood-CNS interfaces: summary of current knowledge and recommendations for further research. *Antiviral Research* 2009;82:A99-A109.
- [104] Perno CF, Svicher V, Schols D, Pollicita M, Balzarini J, Aquaro S. Therapeutic strategies towards HIV-1 infection in macrophages. *Antiviral Research* 2006;71:293-300.
- [105] Gisslen M, Norkrans G, Svennerholm B, Hagberg L. The effect on human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in cerebrospinal fluid after initiation of zidovudine or didanosine. *J Infect Dis* 1997;175:434-7.
- [106] Letendre SL, van den Brande G, Hermes A, et al. Lopinavir with ritonavir reduces the HIV RNA level in cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis* 2007;45:1511-7.
- [107] Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, et al; CHARTER Group. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol* 2008;65:65-70.
- [108] Letendre S, FitzSimons C, Ellis R, et al. Correlates of CSF viral loads in 1221 volunteers of the CHARTER color. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, CA, USA, 16-19 February 2010, abstract 172.
- [109] Tozzi V, Balestra P, Salvatori MF, et al. Changes in cognition during antiretroviral therapy: comparison of 2 different ranking systems to measure antiretroviral drug efficacy on HIV-associated neurocognitive disorders. *Journal Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52:56-63.
- [110] Antinori A, Lorenzini P, Giancola ML, et al. Antiretroviral CPE 2010 ranking predicts CSF viral suppression only in patients with undetectable HIV-1 RNA in plasma. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Boston, MA, USA, 27 February-2 March 2011, abstract 426.
- [111] Ammassari A, Antinori A, Aloisi MS, et al. Depressive symptoms, neurocognitive impairment, and adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected persons. *Psychosomatics* 2004;45:394-402.
- [112] Antinori A, Coenen T, Costagiola D, et al; European

- Late Presenter Consensus Working Group. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV Med* 2011; 12:61-4.
- [113] d'Arminio Monforte A, Cozzi-Lepri A, Girardi E, et al; Icona Foundation Study Group. Late presenters in new HIV diagnoses from an Italian cohort of HIV-infected patients: prevalence and clinical outcome. *Antivir Ther* 2011;16:1103-12.
- [114] Prosperi MC, Cozzi-Lepri A, Castagna A, et al; Icona Foundation Study Group. Incidence of malignancies in HIV-infected patients and prognostic role of current CD4 cell count: evidence from a large Italian cohort study. *Clin Infect Dis* 2010;50:1316-21.
- [115] Riddler SA1, Haubrich R, DiRienzo AG, et al; AIDS Clinical Trials Group Study A5142 Team. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008;358:2095-106.
- [116] Castagna A, Galli L, Torti C, et al. Predicting the magnitude of short-term CD4+ T-cell recovery in HIV-infected patients during first-line highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2010;15:165-75.
- [117] Rajasuriar R, Gouillou M, Spelman T, et al. Clinical predictors of immune reconstitution following combination antiretroviral therapy in patients from the Australian HIV Observational Database. *Plos One* 2011;6:e20713.
- [118] Pallikkuth S, Fischl MA, Pahwa S. Combination antiretroviral therapy with raltegravir leads to rapid immunologic reconstitution in treatment-naïve patients with chronic HIV infection. *J Infect Dis* 2013; 208:1613-23.
- [119] Fantauzzi A, Turriziani O, Mezzaroma I. Potential benefit of dolutegravir once daily: efficacy and safety. *HIV AIDS (Auckl)* 2013;5:29-40.
- [120] Dooley KE, Sayre P, Borland J, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62:21-7.
- [121] Adams JL, Greener BN, Kashuba AD. Pharmacology of HIV integrase inhibitors. *Curr Opin HIV AIDS* 2012;7:390-400.
- [122] Egger S, Petoumenos K, Kamarulzaman A, et al. Asia Pacific HIV Observational Database (APHOD). Long-term patterns in CD4 response are determined by an interaction between baseline CD4 cell count, viral load, and time: The Asia Pacific HIV Observational Database (APHOD). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;50:513-20.
- [123] Press N, Tyndall MW, Wood E, Hogg RS, Montaner JS. Virologic and immunologic response, clinical progression, and highly active antiretroviral therapy adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31(Suppl 3):S112-S117.
- [124] Antinori A, Cozzi-Lepri A, Ammassari A, et al; AdICoNA Study Group. Relative prognostic value of self-reported adherence and plasma NNRTI/PI concentrations to predict virological rebound in patients initially responding to HAART. *Antivir Ther* 2004;9:291-6.
- [125] Moore DM, Hogg RS, Yip B, Wood E, Tyndall M, Braitstein P, Montaner JS. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:288-93.
- [126] Braithwaite RS, Kozal MJ, Chang CCH, et al. Adherence, virological and immunological outcomes for HIV infected veterans start in combination antiretroviral therapies. *AIDS* 2007;21:1579-89.
- [127] Cambiano V, Lampe FC, Rodger AJ, et al. Use of a prescription-based measure of antiretroviral therapy adherence to predict viral rebound in HIV-infected individuals with viral suppression. *HIV Med* 2010;11:216-24.
- [128] Lima VD, Harrigan R, Bangsberg DR, Hogg RS, Gross R, Yip B, Montaner JS. The combined effect of modern highly active antiretroviral therapy regimens and adherence on mortality over time. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;50:529-36.
- [129] Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A; ICoNA Foundation Study Group. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients. *HIV Med* 2010;11:104-13.
- [130] Lamiraud K, Moatti JP. Economic implications of nonadherence to highly active antiretroviral treatment in HIV patients. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:135-43.
- [131] Fielden SJ, Rusch ML, Yip B, et al. Nonadherence increases the risk of hospitalization among HIV-infected antiretroviral naïve patients started on HAART. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 2008;7:238-44.
- [132] Hogg RS, Heath K, Bangsberg D, Yip B, Press N, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Intermittent use of triple-combination therapy is predictive of mortality at baseline and after 1 year of follow-up. *AIDS* 2002;16:1051-8.
- [133] McMahon JH, Jordan MR, Kelley K, et al. Pharmacy adherence measures to assess adherence to antiretroviral therapy: Review of the literature and

- implications for treatment monitoring. *Clin Infect Dis* 2011;52:493-506.
- [134] Maggiolo F, Ravasio L, Ripamonti D, et al. Similar adherence rates favor different virological outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2005;40:158-63.
- [135] Parienti JJ, Ragland K, Lucht F, et al ; ESPOIR and REACH study groups. Average adherence to boosted protease inhibitor therapy, rather than the pattern of missed doses, as a predictor of HIV RNA replication. *Clin Infect Dis* 2010;50:1192-7.
- [136] Ortego C, Huedo-Medina TB, Llorca J, Sevilla L, Santos P, Rodríguez E, Warren MR, Vejo J. Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): a meta-analysis. *AIDS Behav* 2011;15:1381-96.
- [137] Rosenblum M, Deeks SG, van der Laan M, Bangsberg DR. The risk of virologic failure decreases with duration of HIV suppression, at greater than 50% adherence to antiretroviral therapy. *PLoS One* 2009;4:e7196.
- [138] Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350x10⁹ cells/L. *Ann Intern Med* 2003;139:810-6.
- [139] Weinberg A, Harwood JE, McFarland EJ, et al. Kinetics and determining factors of the virologic response to antiretrovirals during pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2009;2009:621780.
- [140] Palepu A, Tyndall MW, Chan K, Wood E, Montaner JS, Hogg RS. Initiating highly active antiretroviral therapy and continuity of HIV care: the impact of incarceration and prison release on adherence and HIV treatment outcomes. *Antivir Ther* 2004;9:713-9.
- [141] Malta M, Strathdee SA, Magnanini MM, Bastos FI. Adherence to antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome among drug users: a systematic review. *Addiction* 2008;103:1242-57.
- [142] Moss AR, Hahn JA, Perry S, Charlebois ED, Guzman D, Clark RA, Bangsberg DR. Adherence to highly active antiretroviral therapy in the homeless population in San Francisco: a prospective study. *Clin Infect Dis* 2004;39:1190-8.
- [143] Chesney M. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000;30(Suppl 2):S171-S176.
- [144] Mannheimer S, Matts J, Telzak E, Chesney M, Child C, Wu AW, Friedland G; Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. Quality of life in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy is related to adherence. *AIDS Care* 2005;17:10-22.
- [145] Mills EJ, Nachega JB, Bangsberg DR, et al. Adherence to HAART: a systematic review of developed and developing nation patient-reported barriers and facilitators. *PLoS Med* 2006;3:e438.
- [146] Nieuwkerk PT, Sprangers MA, Burger DM, et al ; ATHENA Project. Limited patient adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV-1 infection in an observational cohort study. *Arch Intern Med* 2001;161:1962-8.
- [147] Al-Dakkak I, Patel S, McCann E, Gadkari A, Prajapati G, Maiese EM. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Care* 2013;25:400-14.
- [148] Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009;15:484-8.
- [149] Cortez KJ, Maldarelli F. Clinical management of HIV drug resistance. *Viruses* 2011;3:347-78.
- [150] Hogg RS, Bangsberg DR, Lima VD, et al. Emergence of drug resistance is associated with an increased risk of death among patients first starting HAART. *PLoS Med* 2006;3:e356.
- [151] Palella FJ Jr, Armon C, Buchacz K, et al ; HOPS (HIV Outpatient Study) Investigators. The association of HIV susceptibility testing with survival among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: a cohort study. *Ann Intern Med* 2009;151:73-84.
- [152] Colafigli M, Torti C, Trecarichi EM, et al; on behalf of the ARCA, UCSC and Brescia HIV resistance study groups. Evolution of transmitted HIV-1 drug resistance in HIV-1-infected patients in Italy from 2000 to 2010. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:E299-304.
- [153] Frenzt D, Boucher C, van de Vijver DA. Temporal changes in the epidemiology of transmission of drug-resistant HIV-1 across the world. *AIDS Rev* 2012;14:17-27.
- [154] Prosperi MC, Mackie N, Di Giambenedetto S, et al ; SEHERE consortium. Detection of drug resistance mutations at low plasma HIV-1 RNA load in a European multicentre cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1886-96.
- [155] Buchacz K, Baker R, Ward DJ, et al. Trends in decline of antiretroviral resistance among ARV-experienced patients in the HIV Outpatient Study: 1999-2008. *AIDS Res Treat* 2012;23:0290.
- [156] Cossarini F, Boeri E, Canducci F, et al. Integrase

- and fusion inhibitors transmitted drug resistance in *naive* patients with recent diagnosis of HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;56:e51-4.
- [157] Hurt CB. Transmitted resistance to HIV integrase strand-transfer inhibitors: right on schedule. *Antivir Ther* 2011;16:137-40.
- [158] Wittkop L, Günthard HF, de Wolf F, et al; EuroCoord-CHAIN study group. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. *Lancet Infect Dis* 2011;11:363-71.
- [159] Santoro MM, Armenia D, Calcagno A, et al. High pre-therapy viral load is associated with delayed and decreased control of HIV replication also at the time of modern HAART. 13th European AIDS Conference, Belgrade, Serbia, 12-15 October 2011, abstract PS11/5.
- [160] Sax PE, Islam R, Walensky RP, et al. Should resistance testing be performed for treatment-*naive* HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis* 2005;41:1316-23.
- [161] Cingolani A, Antinori A, Rizzo MG, et al. Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). *AIDS* 2002;16:369-79.
- [162] Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:2195-9.
- [163] Corzillius M, Muhlberger N, Sroczynski G, Jaeger H, Wasem J, Siebert U. Cost effectiveness analysis of routine use of genotypic antiretroviral resistance testing after failure of antiretroviral treatment for HIV. *Antivir Ther* 2004;9:27-36.
- [164] Specchia ML, Capizzi S, Kheiraoui F, Mancuso A, La Torre G, Ricciardi W. Aspetti organizzativi e gestionali dell'impiego di Fostimon nel trattamento dell'infertilità di coppia. In: L'impiego dell'ormone follicolo stimolante (FSH) urinario umano nella riproduzione assistita: una valutazione di HTA. *Quaderni dell'IJPH* 2012;1:S44-S55.
- [165] Gruppo di Lavoro Terapia ARV Regione Lazio. Protocollo Terapeutico Regionale sulla terapia ARV, 11 aprile 2011.
- [166] Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del paziente adulto affetto da infezione da HIV/AIDS nella Regione Veneto. Decreto n. 148, 2 dicembre 2013 (allegato A).
- [167] Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale Regione Calabria. PDTA regionale del paziente affetto da malattia da HIV/AIDS. Decreto del Presidente della Giunta regionale n. 198, 20 dicembre 2012 (allegato 1).



DOLUTEGRAVIR, NUOVO INIBITORE DELL'INTEGRASI PER LA CURA DEI PAZIENTI HIV-POSITIVI

Giovanni Di Perri⁽¹⁾, Adriano Lazzarin⁽²⁾, Carlo Federico Perno⁽³⁾, Francesca Ceccherini-Silberstein⁽³⁾, Valter Torri⁽⁴⁾

⁽¹⁾Dipartimento di Discipline Medico Chirurgiche, Divisione Universitaria di Malattie Infettive, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino

⁽²⁾Divisione di Malattie Infettive IRCCS San Raffaele, Milano

⁽³⁾Dipartimento di Medicina Sperimentale e Chirurgia, Università di Roma Tor Vergata, Roma

⁽⁴⁾Laboratorio di Metodologia per la Ricerca Biomedica, IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri

1. FARMACOLOGIA CLINICA DI DOLUTEGRAVIR

Lo sviluppo di farmaci in sequenza nell'ambito di una stessa classe/categoria viene generalmente descritto e classificato in termini di generazioni. Nella realtà dei fatti l'attribuzione di un farmaco a una nuova generazione deriva più spesso da criteri cronologici che non da sostanziali miglioramenti rispetto ai farmaci precedenti. Non è questo il caso di dolutegravir (DTG, Tivicay[®]), un inibitore dell'integrasi (INSTI, Integrase Strand Transfer inhibitors, Inibitori dell'attività di *strand transfer* dell'integrasi) dell'HIV (Human Immunodeficiency Virus), la cui attribuzione alla II generazione di tale classe soddisfa non solo il criterio cronologico, ma anche il profilo complessivo farmacologico-clinico, caratterizzato dal miglioramento di diverse significative proprietà farmaco-terapeutiche rispetto ai farmaci della generazione precedente (raltegravir, RAL ed elvitegravir, EVG).

1.1 Introduzione

Dolutegravir ha seguito uno sviluppo non convenzionale in ragione del momento storico in cui sono iniziati gli studi clinici sul farmaco. Infatti dolutegravir è stato infatti sperimentato soprattutto nei pazienti *naive* e meno nei pazienti con infezioni resistenti agli INSTI di I generazione, dato il drastico calo della prevalenza di infezioni pluri-resistenti avvenuto nella seconda metà della scorsa decade che ha vanificato la

necessità di allestire una sperimentazione con popolazioni di numerosità paragonabile a quella usata per gli studi registrativi di RAL, maraviroc (MVC) ed etravirina (ETR) [1,2,3]. Lo studio VIKING, che ha delineato le proprietà terapeutiche di dolutegravir nei pazienti con infezione resistente a RAL, ha dunque arruolato alcune decine di pazienti [4]. In un contesto intermedio dolutegravir è stato anche sperimentato come soluzione di passaggio (*switch*) in soggetti già in terapia con RAL e a questo sensibili [5].

Le proprietà distintive di dolutegravir che ne giustificano la denominazione di molecola di II generazione sono:

- un'emivita di eliminazione prolungata che ne permette la mono-somministrazione quotidiana (senza la necessità dell'uso contemporaneo di un *booster*, come per EVG), e
- la capacità di determinare la soppressione virale anche in presenza di infezioni resistenti agli INSTI di I generazione.

1.2 Farmacocinetica

Dolutegravir è stato sperimentato a dosaggi di 2-10 mg nel volontario sano. La dose selezionata per l'uso clinico è di 50 mg in mono-somministrazione quotidiana (*qd*); per le infezioni già resistenti a RAL si è dimostrata efficace la dose da 50 mg in somministrazione biquotidiana (*bid*) [6,7,8].

1.2.1 Assorbimento

Dolutegravir viene rapidamente assorbito a digiuno, con un tempo di 0,5-2 ore per raggiungere il picco ematico (T_{max}). Il rapporto fra dose e concentrazione plasmatica risulta lineare fino alla dose di 50 mg; la perdita di linearità descritta con dosi maggiori è probabilmente dovuta all'uso contemporaneo di induttori enzimatici. La stabilità farmacocinetica (*steady state*) viene raggiunta in circa 5 giorni.

Il farmaco non risente in misura clinicamente significativa di interferenze con l'assunzione di cibo. Infatti, pasti a basso, medio ed elevato contenuto in grassi determinano, rispetto all'assunzione a digiuno, aumenti dell'AUC (area sotto la curva concentrazione-tempo) del 33%, 41% e 66% rispettivamente, aumenti di concentrazione massima (C_{max}) del 46%, 52% e 67% rispettivamente e ritardo nell'assorbimento (T_{max}) di 3, 4 e 5 ore rispettivamente. Queste variazioni rientrano ampiamente nell'intervallo di concentrazioni accettabile per un buon rapporto fra efficacia e tollerabilità/sicurezza.

Rispetto a RAL ed EVG, dolutegravir risulta essere caratterizzato da una **ridotta variabilità interindividuale** (coefficiente di variazione inferiore al 30%) per quanto riguarda sia l'AUC sia la C_{max} . Per confronto, i corrispondenti valori di RAL ed EVG sono pari a 212% e 33-72%, rispettivamente.

1.2.2 Legame proteico

Dolutegravir nel plasma è legato per il 99% ad albumina e α 1- glicoproteina acida (AAG).

1.2.3 Emivita di eliminazione

L'emivita di eliminazione ($T/2$) è di 13-14 ore, quindi compatibile con la monosomministrazione quotidiana.

1.2.4 Biodisponibilità

Non è stata determinata in quanto non è disponibile una formulazione adatta alla somministrazione parenterale che permetta questa valutazione.

1.2.5 Volume di distribuzione

Alla dose di 50 mg risulta di 17,4 litri.

1.2.6 Metabolismo

Viene metabolizzato principalmente dall'enzima glucuronidante UGT1A1 e in minor misura dal citocromo CYP3A. Non risultano effetti di induzione, mentre è descritto un effetto di inibizione sul trasportatore OCT2 (Organic Cationic Transporter 2), competitivo con la captazione della creatinina da parte del tubulo renale prossimale. A questo meccanismo va ricondotto il minimo aumento dei valori di creatinemia sierica in corso di trattamento, che non corrisponde comunque a una *noxa* renale. Dolutegravir è inoltre substrato dei trasportatori BCRP (Breast Cancer Resistant Protein) e Pgp (glicoproteina P) [6,9].

1.3 ELIMINAZIONE

Dolutegravir viene eliminato per via biliare immutato nella misura del 53%, mentre una quota del 31% viene eliminata in forma glucuronata per via urinaria.

Non è prevista alcuna modificazione di dosaggio in caso di insufficienza renale, anche grave. Tuttavia, in uno studio su 8 pazienti con clearance della creatinina <30 ml/min sono stati registrati valori di AUC, C_{max} e C_{24h} (concentrazione a 24 ore) ridotti del 40%, 23% e 43% rispettivamente, fatto da tenere in considerazione in caso di terapia di infezioni con resistenza a RAL [10].

In caso di insufficienza epatica lieve o moderata non sono previste modifiche del dosaggio, mentre l'insufficienza epatica grave costituisce al momento una controindicazione, per l'assenza di dati in proposito. È degno di nota l'aumento della quota libera del farmaco in pazienti con epatopatia cronica (da 0,23% a 0,41%) [11].

1.3.1 Penetrazione nel liquido cerebro-spinale (CSF)

In 11 pazienti *naive* alla terapia antiretrovirale (ART), dopo 2 settimane di terapia con dolutegravir, abacavir (ABV) e lamivudina (3TC) la concentrazione mediana di dolutegravir è risultata di 18 ng/ml (range 4-232 ng/ml),

pari all'1,62% della concentrazione minima plasmatica misurata al termine dell'intervallo di dosaggio, (C_{trough}). Si tratta di valori 18-90 volte superiori all' IC_{50} (concentrazione inibente il 50%), pari a 0,2 ng/ml [12].

1.3.2 Penetrazione nel liquido seminale, fluido cervico-vaginale e tessuto colo-rettale

Sia nel liquido seminale che nel fluido cervico-vaginale (CVF, Cervico-Vaginal Fluid) risulta minore del 7% rispetto a quella plasmatica, ma superiore alla IC_{90} (concentrazione inibente il 90%) relativa al farmaco libero da legame proteico, per effetto delle ridotte concentrazioni di proteine leganti il farmaco. In sede colo-rettale sono state misurate già dopo un'ora dalla somministrazione concentrazioni pari al 18% di quelle plasmatiche e costantemente superiori alla IC_{90} relativa al farmaco libero da legame proteico [13].

1.4 FARMACODINAMICA

Dolutegravir agisce attraverso l'inibizione dell'enzima integrasi di HIV, responsabile dell'integrazione del DNA provirale nel genoma umano, e impedisce il trasferimento del complesso integrasi-DNA provirale in sede nucleare (genomica). Si tratta di una fase del processo replicativo di HIV di importanza strategica in quanto determina lo stato di persistenza dell'infezione nell'uomo e fornisce il materiale genetico da cui prendono inizio successive replicazioni virali.

1.4.1 Meccanismo d'azione

Dolutegravir si lega al sito attivo dell'integrasi e blocca il trasferimento delle sequenze di DNA provirale nel genoma umano. La concentrazione determinante il 50% di inibizione massima della crescita virale in vitro (EC_{50}) in cellule mononucleate di sangue periferico è compresa fra 0,5 nM (0,21 ng/ml) e 2,1 nM (0,85 ng/ml) [14]. Per RAL ed EVG i corrispondenti valori sono pari a 2,7 e 6 nM.

Un parametro farmacodinamico che rende la misura della potenza intrinseca assoluta e relativa (rispetto agli altri INSTI) di dolutegravir, è rappresentato dalla costante di dissociazione del farmaco dal suo bersaglio, il complesso integrasi-

DNA. L'affinità del legame farmaco-bersaglio è pari a 2,7, 22 e 71 x (10^6) (s^{-1}) per dolutegravir, RAL e EVG in caso di isolati virali *wild-type* (farmaco-sensibili, mai esposti agli INSTI) e di 37, 1,160 e 1,130 x (10^6) (s^{-1}), rispettivamente, in caso di infezioni già geneticamente selezionate (mutazione Q148) [15]. Pertanto, dolutegravir dimostra un'attività clinicamente sfruttabile nei riguardi di isolati virali già resistenti agli INSTI di I generazione (RAL ed EVG), come dimostrato negli studi VIKING [4,16,17].

1.4.2 Curva dose/concentrazione-risposta

Uno studio di mono-terapia a breve termine con dolutegravir (11 giorni, dunque con rischio limitato per la selezione di mutanti virali farmaco-resistenti) ha saggiato dosi di 2, 10 e 50 mg del farmaco. L'analisi secondo il modello sigmoide dell'effetto massimo (E_{max} model) ha considerato tre parametri farmacocinetici: area sotto la curva concentrazione-tempo di 24 ore (AUC_{24h}), concentrazione massima (C_{max}) e C_{24h} . L'effetto massimo osservato è stato una caduta logaritmica della carica virale di 2,6. I parametri caratterizzati dalla migliore associazione fra dose e risposta sono risultati la C e il quoziente inibitorio fra la stessa C e la IC_{90} riferita al farmaco libero (non legato alle proteine). La EC_{50} è risultata di 0,036 μ g/ml. Questi dati hanno determinato la scelta di un *range* di dosi compreso fra 10 e 50 mg per gli studi di fase II [8].

1.4.3 Rilievi farmacodinamici dagli studi di fase II/III

Gli effetti di dolutegravir sono stati indagati soprattutto nei pazienti *naive* e *naive* agli INSTI e anche nei pazienti con infezioni pan-resistenti.

1.4.4 Farmaci impiegati in associazione

È importante rilevare come, a differenza di antiretrovirali sviluppati negli ultimi anni per occupare il ruolo di "terzo farmaco", ovvero da associare al *backbone* costituito da 2 analoghi inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI, Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors), dolutegravir è stato impiegato in associazione sia a tenofovir/emtricitabina FDC (TDF/FTC, Fixed Dose Combination) sia ad abacavir/lamivudina FDC (ABV/3TC). Con

la seconda opzione è descritto un peggior rendimento virologico in almeno uno studio di *magnitudo* significativa (ACTG 5202) su pazienti con carica virale basale >100.000 copie/ml [18]; ma in presenza di dolutegravir questa soglia di viremia basale non ha avuto alcun impatto sui risultati virologici. Poichè con RAL sono descritti risultati analoghi (SPRING-2) è possibile ipotizzare un effetto di classe (non estendibile ad EVG in quanto sempre utilizzato con TDF/FTC) compensatorio rispetto alla minore azione antiretrovirale di ABV/3TC in pazienti con elevata viremia basale [19].

1.4.5 Rapido decremento della carica virale

In tutti gli studi finora condotti, i regimi antiretrovirali a base di dolutegravir hanno determinato un abbassamento della carica virale più rapida rispetto ai regimi di confronto, RAL compreso (SPRING-2 [19]). Questa caratteristica va tradotta in termini di rendimento terapeutico complessivo (per esempio associazioni tra farmaci con azione più lenta) ed è un aspetto favorevole per quanto riguarda la barriera genetica del farmaco. La probabilità di selezionare mutanti virali resistenti è direttamente proporzionale alla percentuale (infinitesimale) di quasi-specie virali spontaneamente farmaco-resistenti, alla durata dell'esposizione e alla *magnitudo* della biomassa virale (misurata clinicamente come numero di copie virali circolanti). Il rapido effetto inibitorio degli INSTI, e in particolare di dolutegravir, riduce rapidamente questo importante fattore quantitativo.

1.4.6 Infezioni resistenti a RAL; incremento di attività di dolutegravir a dosaggio doppio

Nello studio VIKING, in particolare nelle sue ultime articolazioni, dolutegravir al dosaggio di 50 mg *bid* mostra un'efficacia virologica del 63% nella terapia di infezioni resistenti a RAL e/o anche ad almeno altre 2 classi di farmaci [4]. Questi risultati hanno precedenti solo con gli inibitori della proteasi (PI, Protease Inhibitors) e illustrano in modo più completo la barriera genetica di dolutegravir.

1.5 INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Sono state valutate le interazioni

farmacologiche di dolutegravir e antiretrovirali, antiacidi, multivitaminici, contraccettivi orali, antimicobatterici e nuovi farmaci antivirali attivi contro il virus HCV (Hepatitis C virus).

1.5.1 Dolutegravir ed isoenzimi del citocromo P450

Il farmaco non esercita azioni inibitrici o induttrici sul CYP3A e sull'UGT1A1 [20]. In uno studio su 10 volontari sani il profilo farmacocinetico di midazolam, substrato prototipico del CYP3A4, è stato saggiato in presenza di dolutegravir e in assenza (placebo) senza che si registrassero variazioni significative dell'AUC di midazolam (15,4 e 16,3 ng-h/ml rispettivamente) [7].

1.5.2 Antiretrovirali

NRTI

L'unico studio su 15 volontari sani (dolutegravir, 50 mg per 5 giorni, 6 giorni di *washout*, TDF 300 mg per 7 giorni quindi aggiunta di dolutegravir 50 mg), non ha evidenziato alcuna influenza di rilievo tra i 2 farmaci [21], in linea con i dati disponibili su (efavirenz) EFV, (nevirapina) NVP e RAL, farmaci la cui co-somministrazione con TDF consente di ridurre l'esposizione farmacocinetica di TDF [22] e quindi la sua potenziale tossicità tubulare [23-25]. Tenuto conto del lieve e benigno aumento della creatinina sierica con dolutegravir (vedi prima) è importante sapere che l'impiego concomitante di TDF determina una minima esposizione plasmatica (tra le più basse tra quelle registrate nelle varie combinazioni con TDF). Rispetto quindi ad altri regimi antiretrovirali in cui il rialzo delle creatininemia (e quindi la riduzione del valore stimato del filtrato glomerulare, secondo la formula di Cockcroft-Gault e l'equazione MDRD, Modification of Diet in Renal Disease) può sostenere un danno funzionale da TDF, con dolutegravir tale aumento esprime semplicemente un'interferenza sulla secrezione tubulare di creatinina [26].

NNRTI (Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa) - Efavirenz

EFV esercita attività induttrice sia su UGT1A1 sia su CYP3A4. Uno studio su 12

volontari sani (14 giorni di co-somministrazione di EFV, 600 mg *qd* e dolutegravir, 50 mg *qd*) ha mostrato una riduzione dell'AUC, della C_{max} e della C_{trough} di dolutegravir del 57%, 39% e 75% rispettivamente. Il valore della C_{trough} in particolare è risultato di 0,22 µg/ml, al di sotto della concentrazione di 0,324 µg/ml a cui corrisponde il 90% dell' E_{max} model dello studio in mono-terapia a diversi dosaggi. Tale valore è sovrapponibile a quello ottenuto nello studio di fase II con il dosaggio di 10 mg, associato a un rendimento virologico a sua volta sovrapponibile a quello ottenuto col dosaggio standard di 50 mg *qd*. In tal senso non vengono raccomandati aggiustamenti di dosaggio. Nel caso di una combinazione terapeutica con EFV è indicato il dosaggio di 50 mg *bid* [27].

Rilpivirina (RPV)

Uno studio su 16 volontari sani (11 giorni di co-somministrazione di dolutegravir, 50 mg *qd* e RPV, 25 mg *qd*) non ha mostrato interazioni significative fra i due farmaci (aumento dei valori dei 3 parametri di esposizione farmacocinetica del 10-18% per dolutegravir e del 6-8% per RPV). Dunque, non è indicata alcuna modifica di dosaggio [28].

Etravirina (ETV)

L'ETV è un induttore dell'UGT1A1. Due studi su volontari sani hanno valutato la combinazione di dolutegravir, 50 mg *qd* ed ETV, 200 mg *bid*. Nel primo studio, in presenza della sola ETV, si è osservata una riduzione dei 3 parametri farmacocinetici di dolutegravir compresa fra il 50 e l'88%, il che sconsiglia l'uso in associazione. Nel secondo studio, in presenza di ETV associato a LPV/r (contemporanea presenza di un induttore e di un inibitore, con parziale elisione dei due effetti) il profilo farmacocinetico di dolutegravir ha subito un incremento compreso fra il 7 ed il 26%, mentre in presenza di DRV/r si è osservata una riduzione del 12-37%. Questi risultati sostanziano l'assenza di specifiche raccomandazioni su modificazioni posologiche [29].

PI

I farmaci PI possono determinare variazioni nel profilo farmacocinetico di dolutegravir in funzione di specifici effetti sull'UGT1A1 (ATV) e sul CYP3A (ritonavir, RTV).

ATV

In uno studio a disegno incrociato su 24 volontari sani è stato valutato l'effetto di ATV alla

dose di 400 mg *qd*, con e senza RTV (induttore di UGT1A1), sulla farmacocinetica di dolutegravir. In assenza di RTV si è osservato un aumento dei parametri farmacocinetici di dolutegravir del 50-180% rispetto all'assunzione del solo dolutegravir (primi 5 giorni di studio), mentre nel caso di co-somministrazione di ATV/RTV (300/100 mg *qd*) l'aumento è stato del 34-121%, per una probabile attenuazione dell'inibizione di UGT1A1 da parte dell'ATV. Il valore massimo di AUC misurato si è mantenuto entro i valori sperimentali ottenuti con dolutegravir di 100 mg *qd* negli studi di fase I. La tolleranza è risultata buona. Non vengono raccomandate modificazioni del dosaggio [30].

LPV/RTV

In uno studio su 30 volontari sani con dolutegravir 30 mg *qd*, la co-somministrazione di LPV/RTV (400/100 mg *bid*) non ha prodotto significative modificazioni del profilo farmacocinetico di dolutegravir [31].

DRV/RTV

Nello stesso studio appena citato, la co-somministrazione di DRV/RTV (600/100 mg *bid*) ha determinato una riduzione dei parametri farmacocinetici di dolutegravir dell'11-38% che non giustifica modificazioni di dosaggio. Non è stato considerato rilevante il fatto che, con una dose inferiore di dolutegravir la C_{trough} risulta ben 7 volte superiore alla IC_{90} del farmaco libero da legami proteici [31].

TPV/RTV

A eccezione degli altri PI/r (*boosted* con RTV), tipranavir (TPV) si connota per un prevalente effetto induttore sul CYP3A4. In uno studio su 18 volontari sani la co-somministrazione di TPV/RTV (500/200 mg *bid*) per 12 giorni e dolutegravir (50 mg *qd*) ha determinato una riduzione di AUC, C_{max} e C_{trough} del 59%, 46% e 76% rispettivamente. Il valore della C_{trough} corrisponde a quanto registrato negli studi di fase II con dolutegravir 10 mg *qd*; ciò giustifica la scelta di non raccomandare modificazioni del dosaggio. Considerando l'usuale posizionamento di TPV/RTV nella terapia di infezioni pluri-farmacoresistenti, rimane *sub-judice* l'eventuale possibilità di ricorrere a dolutegravir 50 mg *bid* nel caso di infezioni già resistenti a RAL [27,32].

fosAPV/RTV

In uno studio su 12 volontari sani, la co-somministrazione di fosamprenavir

(fosAPV), RTV e dolutegravir ha evidenziato riduzioni dell'AUC, C_{max} e C_{trough} di dolutegravir del 24-50%. Poichè i valori di C_{trough} risultavano 4 volte superiori alla IC_{90} del dolutegravir libero da legame proteico, non sono state formulate raccomandazioni su modifiche di dosaggio [33].

1.5.3 Farmaci a effetto anti-acido sul pH gastrico

Gli INSTI esplicano la loro attività antiretrovirale attraverso il legame agli ioni Mg^{++} presenti nel sito catalitico dell'integrasi. È quindi ipotizzabile che un legame inattivante gli INSTI possa aver luogo nel caso di farmaci co-somministrati contenenti cationi metallici.

Idrossido di magnesio/alluminio, multivitaminici/integratori

In uno studio su 16 volontari sani, dolutegravir (50 mg *qd*) è stato co-somministrato insieme a un preparato a base di integratori/polivitaminici (MVI) e a una formulazione liquida di antiacido (idrossido di magnesio/alluminio, Maalox®), e quindi 2 ore prima di una somministrazione dello stesso antiacido. L'AUC di dolutegravir si è ridotta del 33% con MVI, del 76% con l'antiacido, del 26% con la somministrazione distanziata di antiacido. Quindi questi dati suggeriscono che dolutegravir va assunto 2 ore prima o 6 ore dopo un antiacido [34].

Inibitori della pompa protonica (PPI)

I PPI possono interferire sulla farmacocinetica di dolutegravir sia attraverso modifiche della sua solubilità per alcalinizzazione del contenuto gastrico, sia mediante interferenza sugli isoenzimi del CYP3A4. In uno studio randomizzato in aperto, 12 volontari sani hanno assunto dolutegravir (50 mg *qd*) a digiuno il primo giorno, poi omeprazolo (40 mg *qd*) per 5 giorni e quindi hanno aggiunto nuovamente dolutegravir a 2 ore dalla somministrazione di omeprazolo. Le medie geometriche relative alla farmacocinetica (AUC, C_{max} e $C_{24-trough}$) di dolutegravir in assenza e presenza di omeprazolo sono risultate sovrapponibili, comprese fra 0,92 e 1. Da rilevare le significative differenze registrate rispetto a RAL (AUC, C_{max} e C_{trough} aumentate di 3, 4 e 1,46 volte) [34].

1.5.4 Rifamicine

Rifampicina

La rifampicina (RMP), oltre a essere

un farmaco con significativa probabilità di co-somministrazione con gli antiretrovirali, è anche un banco di prova in quanto induttore prototipico di CYP3A e UGT1A1, senza peraltro risentire di effetti di induzione.

In uno studio su 11 volontari sani il dolutegravir (50 mg *bid*) dopo 14 giorni di co-somministrazione con RMP (600 mg *qd*), ha mostrato un profilo farmacocinetico di coordinate complessive di poco superiori al braccio di controllo con dosaggio standard (50 mg *qd*). Questi risultati propongono quindi il dosaggio da 50 mg *bid* in caso di impiego contemporaneo di RMP. Non sono disponibili dati sulla *magnitudo* degli effetti della stessa RMP sul dolutegravir a dosaggio convenzionale (50 mg *qd*) [35].

Da rilevare che in un studio terapeutico (REFLATE) che ha saggiato 2 dosaggi di RAL (convenzionale, 400 mg *bid*, e doppio, 800 mg *bid*) in associazione a regimi antitubercolari a base di RMP, la differenza è risultata sostanzialmente contenuta. A vantaggio del doppio dosaggio di RAL sta una minore tendenza alla selezione di mutanti virali RAL-resistenti [36].

Rifabutina

Induttore più modesto rispetto a RMP, la rifabutina (RFB) è a sua volta substrato del CYP3A4, e di ciò occorre tener conto nel caso la si associ a inibitori dello stesso isoenzima.

Nello stesso studio in cui è stata valutata la compatibilità cinetica e metabolica di dolutegravir e RMP, un braccio prevedeva l'assunzione contemporanea di dolutegravir (50 mg *qd*) e RFB (300 mg *qd*) per 14 giorni. La C_{trough} di dolutegravir è risultata ridotta del 30%, ma questo valore è comunque ampiamente superiore all' IC_{90} del dolutegravir libero da legame proteico (8 volte maggiore). La RFB può quindi essere associata a dolutegravir senza necessità di correzione dei dosaggi [35].

1.5.5 Contraccettivi orali

In uno studio su 16 volontarie sane, un preparato commerciale a base di norgestimato/etnil-estradiolo è stato somministrato per 21 giorni in presenza di dolutegravir 50 mg *qd* o placebo. Non è stata evidenziata alcuna variazione significativa dei profili farmacocinetici di dolutegravir e del contraccettivo, nè dei livelli di ormone luteinizzante (LH) ormone follicolo-stimolante (FSH) e progesterone (PG) [37].

1.5.6 Antivirali anti-HCV

Sono disponibili i risultati relativi a boceprevir (BOC) e telaprevir (TVR), i due DAA (Directly Antiviral Agents) attualmente in commercio, dotati di spiccato effetto inibitorio su CYP3A (specie TVR).

Boceprevir

In uno studio su 28 volontari sani con dolutegravir a dose standard (50 mg *qd*) e in combinazione con BOC (800 mg 3 volte al giorno, *tid*), si è osservato soltanto un aumento dell'8% della C_{trough} di dolutegravir, privo di significato pratico [38].

Telaprevir

Nello stesso studio appena citato, TVR ha determinato un aumento di AUC, C_{max} e C_{trough} di dolutegravir del 25%, 19% e 37% rispettivamente, valori che non richiedono modificazioni del dosaggio [38].

1.5.7 Oppioidi

Il metadone viene metabolizzato dal citocromo P450 e può perciò essere oggetto di importanti riduzioni di efficacia in caso di co-somministrazione con induttori del metabolismo.

In uno studio su 12 pazienti in terapia stabile con metadone i livelli circolanti dei suoi due enantiomeri non hanno mostrato modificazioni in presenza di dolutegravir, mentre non è stato possibile valutare gli effetti del metadone sulla farmacocinetica di dolutegravir. Poiché l'influenza del metadone sull'attività di UGT1A1 è limitata, non si prevede alcun effetto pratico clinicamente significativo [37].

Non sono disponibili dati sulla buprenorfina (metabolizzata per lo più dal CYP3A4), ma anche in questo caso è probabile l'assenza di interazioni significative.

1.6 EVENTI AVVERSI

Da un punto di vista farmacologico non sono emerse specificità attribuibili a dolutegravir in termini di effetti avversi. Il farmaco ha mostrato costantemente un profilo di tollerabilità/sicurezza migliore del farmaco di confronto, fatta eccezione per il confronto con RAL, rispetto al quale ha mostrato un profilo simile, a conferma della superiorità degli INSTI.

L'uso di una dose sovra-terapeutica

(250 mg) ha determinato prolungamento dell'intervallo QT fino a 1,99 ms, da considerarsi non significativo in virtù del riferimento alla moxifloxacin, per la quale è descritta una durata del QT di 9,58 ms a dosi terapeutiche (400 mg *qd*) [39].

Il già descritto aumento benigno dei valori della creatinemia rimane di fatto l'unica alterazione registrata ripetutamente con dolutegravir.

1.7 CONCLUSIONI

Da un punto di vista farmacologico-clinico il valore aggiunto di dolutegravir può essere sintetizzato come segue:

- emivita di eliminazione compatibile con la mono-somministrazione quotidiana senza ausilio di *booster*;
- elevata potenza antiretrovirale intrinseca testimoniata da:
 - o a: rapido decremento delle copie virali circolanti;
 - o b: effetto protettivo sul *backbone* nucleosidico ABV/3TC in pazienti con viremia basale >100.000 copie/ml;
 - o c: valore minore rispetto agli altri INSTI della costante di dissociazione *in vitro* dal sito di legame sull'integrasi;
- elevata barriera genetica (ridottissima tendenza alla selezione di mutazioni associate a resistenza farmacologica in caso di fallimento virologico) associata a rapidissimo decremento della biomassa virale (fattore di valore complementare/sinergico nel determinare la barriera genetica);
- attività sulla maggior parte degli isolati virali già resistenti a RAL, ulteriormente incrementabile con aumento del dosaggio da 50 mg *qd* a 50 mg *bid*;
- assenza di associazione con un aumento dell'esposizione plasmatica di TDF, con importanti e favorevoli ricadute sulla funzionalità del tubulo renale prossimale (ridotto effetto di TDF);
- profilo metabolico estraneo alle vie metaboliche più a rischio di interazioni farmacologiche;
- minimo coefficiente di variazione intra/interindividuale fra gli INSTI.

TABELLA 1

| SINTESI DEGLI STUDI ING113086 (SPRING-2), ING114467 (SINGLE), ING111762 (SAILING), ING114915 (FLAMINGO), ING112574 (VIKING-3) E ING116529 (VIKING-4) | | | | | |
|--|----------------|--|--------------------|---|---|
| STUDI DI FASE III NEI PAZIENTI NAIVE AL TRATTAMENTO ANTIRETROVIRALE (TREATMENT-NAIVE) | | | | | |
| ID | TIPO DI STUDIO | TRATTAMENTI | NUMERO DI PAZIENTI | ENDPOINT PRIMARIO | OUTCOME PRINCIPALI |
| SPRING-2 ING113086 [19,40] | III | DTG 50 mg qd + 2 NRTIa vs RAL 400 mg bid + 2 NRTIa aABC/3TC o TDF/FTC | 827 | VL 50 copie/ml alla settimana 48 | <u>Efficacia DTG non inferiore a RAL a 48 settimane:</u> 88% DTG vs 85% RAL <u>Efficacia DTG non inferiore a RAL a 96 settimane:</u> 81% DTG vs 76% RAL <u>Efficacia DTG superiore a RAL a 96 settimane nei pazienti con BL HIV RNA ≥ 100.000 copie/ml:</u> 78% DTG vs 63% RAL ($p = 0,026$) |
| SINGLE ING114467 [41] | III | (DTG 50 mg + ABC/3TC) FDC vs TDF/FTC/EFV (Atripla) | 827 | VL <50 copie/ml alla settimana 48 | <u>Efficacia DTG + ABC/3TC superiore a TDF/FTC/EFV</u> 88% vs 81% ($p = 0,003$) a 48 settimane |
| FLAMINGO ING114915 [42] | IIIb | DTG 50 mg qd + 2 NRTIa vs DRV/r 800 mg/100 mg qd + 2 NRTIa aABC/3TC o TDF/FTC | 488 | VL <50 copie/ml alla settimana 48 | <u>Efficacia DTG superiore a DRV/r a 48 settimane:</u> 90% vs 83% ($p = 0,025$) <u>Efficacia DTG superiore a DRV/r nei pazienti con BL HIV RNA ≥ 100.000 copie/ml</u> 93% vs 70% ($p = 0,005$) |
| STUDI DI FASE III NEI PAZIENTI TREATMENT-EXPERIENCED INSTI-NAIVE | | | | | |
| SAILING ING111762 [5,43] | III | DTG 50 mg qd vs RAL 400 mg bid Entrambi in combinazione con un regime di background contenente 1 o 2 farmaci attivi | 724 | VL <50 copie/ml alla settimana 48 | <u>Efficacia DTG superiore a RAL a 24 settimane</u> 79% vs 70% ($p = 0,003$) <u>Efficacia DTG superiore a RAL a 48 settimane</u> 71% vs 64% ($p = 0,03$) |
| STUDI DI FASE III NEI PAZIENTI TREATMENT-EXPERIENCED INSTI-RESISTENTI | | | | | |
| VIKING-3 ING112574 [16] | III | DTG 50 mg bid + OBT | 183 | VL <50 copie/ml alla settimana 24 | <u>Elevata efficacia di DTG</u> 69% dei pazienti ($n=183$) in soppressione virale a 24 settimane 56% dei pazienti in soppressione virale a 48 settimane (dato relativo ai 114 pazienti disponibili a 48 settimane) |
| VIKING-4, ING116529 [17] | III | DTG 50 mg bid vs PBO, entrambi in aggiunta al regime di fallimento in atto per 7 giorni Dal giorno 8, open- label, DTG 50 mg bid + OBT | 30 | a) Variazione in HIV-1 RNA al giorno 8 rispetto al BL con DTG vs PBO b) dal giorno 8 in poi: VL <50 copie/ml | RISULTATI PRELIMINARI: Variazione media vs valore BL di HIV-1 RNA al giorno 8 nel braccio DTG statisticamente superiore vs braccio PBO HIV-1 RNA (\log_{10} copie/ml): DTG $-1,06 \log_{10}$ copie/ml vs PBO + 0,10 \log_{10} copie/ml ($p < 0,001$) |

DTG dolutegravir, RAL raltegravir, DRV/r darunavir *boosted* con ritonavir, NRTI inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa, ABC/3TC abacavir/lamivudina, TDF/FTC tenofovir/emtricitabina, TDF/FTC/EFV tenofovir/emtricitabina/efavirenz, FDC *fixed dose combination* (combinazione a dose fissa), qd una volta al giorno, bid due volte al giorno, VL *viral load* (carica virale), BL *baseline*, OBT *optimized background regimen*, PBO placebo

2. STUDI CLINICI A SOSTEGNO DELL'EFFICACIA DI DOLUTEGRAVIR

L'evidenza dell'efficacia clinica di dolutegravir si fonda sui risultati di studi randomizzati condotti in pazienti *naive* al trattamento antiretrovirale (pazienti *treatment-naive*) e in pazienti già in trattamento con farmaci antiretrovirali (pazienti *treatment-experienced*). Gli studi **ING113086 (SPRING-2)**, **ING114467 (SINGLE)**, **ING114915 (FLAMINGO)**, **ING111762 (SAILING)**, **ING112574 (VIKING-3)** e **ING116529 (VIKING-4)** sono descritti di seguito e sintetizzati nella tabella, suddivisi in funzione della tipologia dei pazienti in cui sono stati condotti.

2.1 Studi condotti in pazienti *naive*: ING113086 (SPRING-2), ING114467 (SINGLE), ING114915 (FLAMINGO) [titolo 3]

2.1.1 ING113086 (SPRING-2) [19,40]

Lo studio ING113086 (SPRING-2), di fase III, di non inferiorità, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, condotto in 827 pazienti adulti (età ≥ 18 anni) con infezione da HIV-1, *naive* all'ART aveva come obiettivo primario la valutazione dell'attività antivirale a 48 settimane, di dolutegravir 50 mg *qd* rispetto a RAL 400 mg *bid*, entrambi somministrati in associazione a una FDC di 2 NRTI *backbone* (ABC/3TC o TDF/FTC), a discrezione del clinico investigatore. I soggetti venivano stratificati in base a: i) valori di HIV RNA allo screening ≤ 100.000 copie/ml o >100.000 copie/ml e ii) regime di *backbone* utilizzato.

L'*endpoint* primario di efficacia era la percentuale di soggetti con HIV-1 RNA <50 copie/ml alla settimana 48. Per valutare la percentuale di pazienti con una risposta al trattamento è stato usato l'algoritmo MSDF: mancanza del dato, *switch* o sospensione del trattamento = fallimento, *Missing*, *Switch*, or *Discontinuation* = *Failure* (*Snapshot* analisi).

2.1.1.1 Risultati

In entrambi i gruppi di trattamento si è osservata, a 48 settimane, una risposta virologica rapida e sostenuta, a partire dalla quarta settimana di trattamento. L'88% dei pazienti con dolutegravir

e l'85% dei pazienti con RAL hanno raggiunto l'*endpoint* primario dello studio (differenza percentuale 2,4% IC 95% 2,2-7,1) a dimostrazione della non inferiorità di dolutegravir rispetto al RAL. L'analisi per-protocollo ha confermato questi risultati (figura 1).

Il numero di pazienti che non hanno avuto una risposta virologica (*virological non responder*) era maggiore nel gruppo con RAL (8% *vs* 5%). La tabella 2 riassume i risultati complessivi dello studio a 48 settimane.

Hanno riportato fallimento virologico secondo protocollo (PDVF), 20 pazienti (5%) nel gruppo con dolutegravir e 28 pazienti (7%) nel gruppo con RAL. L'analisi genotipica dell'integrasi, eseguita sia al basale sia al momento del PDVF in 8 pazienti con dolutegravir e 18 con RAL non ha mostrato nei primi la presenza di resistenze dovute al trattamento, mentre ha evidenziato un caso di resistenza nei secondi (tabella 3).

I risultati alla settimana 96 di trattamento recentemente pubblicati [40] confermano la non inferiorità di dolutegravir *qd* rispetto a RAL *bid* (pazienti con HIV RNA <50 copie/ml 81% *vs* 76%, differenza 4,5%; IC 95% -1,1%-10%) (figura 2) [40].

Anche nella popolazione di pazienti che presentavano allo screening valori di HIV RNA >100.000 copie/ml, dolutegravir ha evidenziato un'efficacia superiore rispetto a RAL (quota di pazienti con HIV RNA <50 copie/ml alla settimana 96 78% *vs* 63%, differenza 15,1%; IC 95% 3,5%-26,8%).

L'analisi esplorativa di efficacia ha inoltre evidenziato con una conta di cellule CD4+ più bassa al basale una risposta migliore con dolutegravir rispetto a RAL. In caso di una conta di cellule CD4+ basale <350 cellule/mm³, raggiungeva la soppressione virologica il 78% (155/199) dei pazienti con dolutegravir rispetto al 69% (131/189) dei pazienti con RAL; in caso di conta basale <200 cellule/mm³, il 71% (39/55) e il 56% (28/50), rispettivamente.

Nei pazienti in fallimento virologico non emergeva alcuna resistenze a dolutegravir. Il profilo di sicurezza di dolutegravir e di RAL è risultato simile.

2.1.1.2 Valutazione conclusiva dello studio ING113086 (SPRING-2) [19,40]

Lo studio SPRING-2 dimostra, a 48 settimane [19], la non inferiorità di dolutegravir rispetto

TABELLA 2

| RISULTATI DEGLI ESITI DEI TRATTAMENTI – STUDIO SPRING-2 A 48 SETTIMANE (TRATTA DA [19]) | | |
|---|----------------|--------|
| OUTCOME | DTG | RAL |
| | N=411 | N=411 |
| Percentuale di soggetti con HIV-RNA <50 copie/ml | 88% | 85% |
| Differenze percentuali (IC 95%) DTG–RAL | 2,4 (-2,2-7,1) | |
| Differenze ^a percentuali (IC 95%) DTG–RAL | 2,5 (-2,2-7,1) | |
| Variazione mediana HIV-RNA rispetto al basale | -2,91 | -2,95 |
| Variazione mediana conta cellule CD4+ rispetto al basale | 229,5 | 230 |
| Ragioni virologiche di non risposta | 20 (5) | 31 (8) |
| Dati nella finestra non <50 copie/ml | 8 (2) | 5 (1) |
| Sospensione per mancanza di efficacia | 5 (1) | 13 (3) |
| Sospensione per altre ragioni mentre non era presente una carica virale <50 copie/ml | 2 (<1) | 11 (3) |
| Cambio di ART | 5 (1) | 2 (<1) |
| Ragioni non virologiche di non risposta | 30 (7) | 29 (7) |
| Eventi avversi o morte | 9 (2) | 6 (1) |
| Sospensione per altre ragioni | 21 (5) | 23 (6) |

^aDifferenza aggiustata secondo analisi Cochran-Mantel Haenszel, aggiustata per i seguenti fattori di stratificazioni al basale: carica virale HIV-1 RNA e tipo di backbone dual NRTI

TABELLA 3

| FALLIMENTI VIROLOGICI COME DEFINITE DA PROTOCOLLO (PDVF) – STUDIO SPRING-2 (TRATTA DA [19]) | | |
|---|--------------|-------------------------|
| OUTCOME | DTG N=411 | RAL N=411 |
| PDVF | 20 (5) | 28 (7) |
| INSTI-risultati genotipici al basale e al PDVF | N=8 | N=18 |
| Mutazioni di resistenza INSTI | 0 | 1/18 (6%) ^a |
| RT/PR risultati genotipici al basale e PDVF | 12 | 19 |
| Mutazioni di resistenza NRTI | 0 | 4/19 (21%) ^b |

RT/PR, Reverse Transcriptase/Protease

^aT97T/A, E138E/D, V151V/I, N155H

^bA62A/V (n=2), K65K/R, K70K/E, M184M/I, M184M/V, M184V

a RAL e un profilo di sicurezza simile tra i due farmaci. Inoltre, nei pazienti in fallimento virologico con dolutegravir, non sono emerse resistenze dovute al trattamento. La risposta ottenuta con dolutegravir è risultata indipendente dalla carica virale al basale o dal regime di *background*. Dolutegravir come RAL ha mostrato un'attività simile in tutti i sottogruppi demografici analizzati, quali la razza, il genere, l'età, i fattori di rischio correlati all'HIV, il valore basale di conta delle cellule CD4+ e in funzione della categoria CDC al basale. Anche risultati a 96 settimane recentemente pubblicati [40] confermano la non

inferiorità di dolutegravir rispetto a RAL. Alla settimana 96 si evidenzia inoltre un'efficacia superiore di dolutegravir rispetto a RAL nella popolazione di pazienti che presentavano allo screening valori di HIV RNA >100.000 copie/ml.

2.1 ING114467 (SINGLE) [41]

Lo studio ING114467 (SINGLE), di fase III, di non inferiorità, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo, a gruppi paralleli, condotto in 827 pazienti adulti (età

FIGURA 1

PERCENTUALE (IC 95%) DI PAZIENTI CON HIV-RNA <50 COPIE/ML RILEVATE DURANTE LO STUDIO SPRING-2 (TRATTA DA [19])

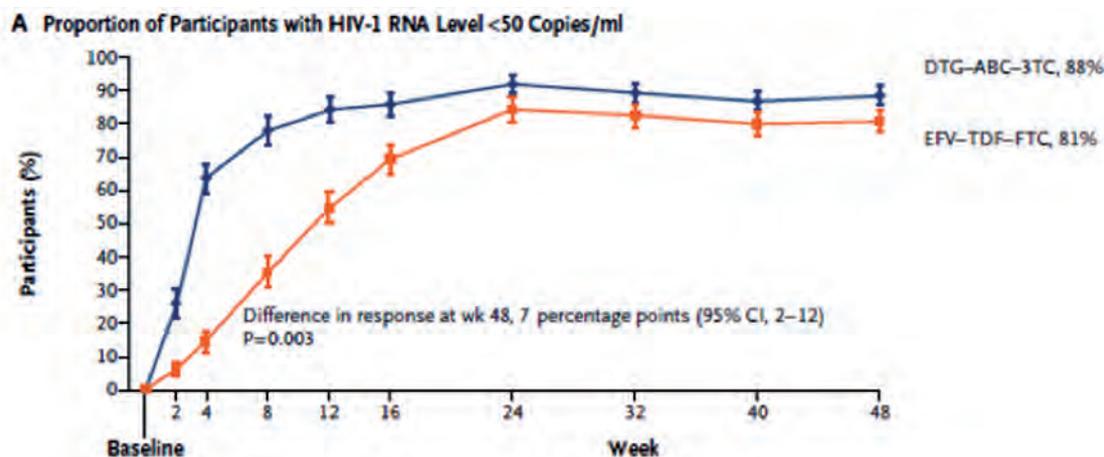
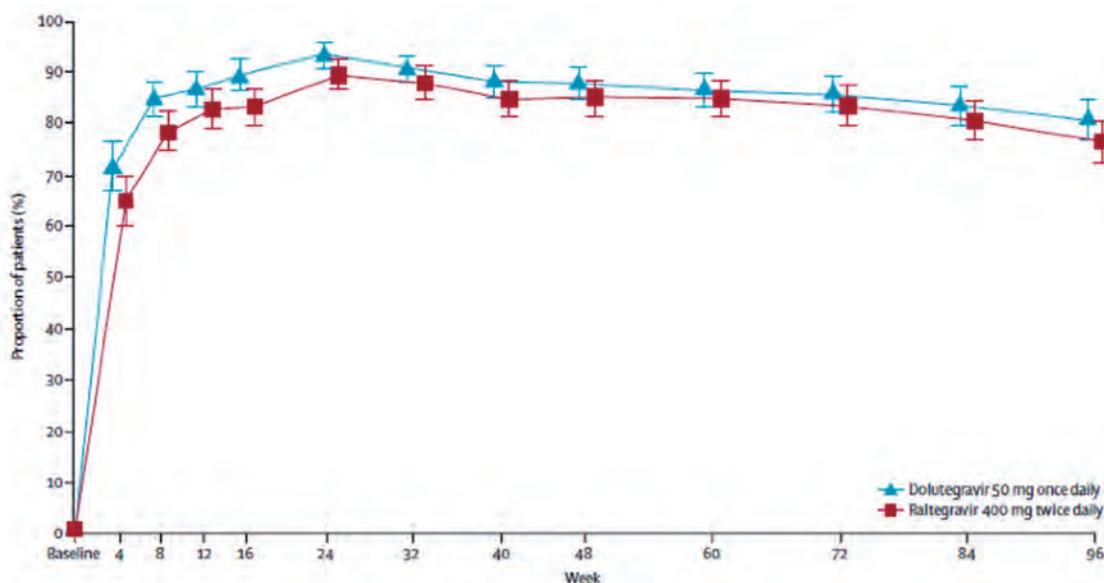


FIGURA 2

PERCENTUALE (IC 95%) DI PAZIENTI CON HIV RNA <50 COPIE/ML RILEVATE DURANTE LO STUDIO SPRING-2 A 96 SETTIMANE; SNAPSHOT ANALISI (ALGORITMO MSDF) (TRATTA DA [40])



≥18 anni) *naive* all'ART, aveva come obiettivo primario la valutazione dell'attività antivirale, a 48 settimane, di dolutegravir 50 mg *qd* in associazione con ABC/3TC in FDC rispetto a un regime a singola compressa (STR, Single Tablet Regimen) tenofovir/emtricitabina/efavirenz (TDF/FTC/EFV, Atripla). I criteri di inclusione prevedevano la negatività all'allele HLA-B*5701 e nessuna evidenza di resistenze virali rilevate sia genotipicamente sia fenotipicamente.

L'endpoint primario di efficacia è stato

definito come la percentuale di soggetti con HIV-1 RNA <50 copie/ml alla settimana 48 e valutato con l'algoritmo MSDF.

2.1.2.1 Risultati

In entrambi i gruppi di trattamento si è osservata una risposta rapida e sostenuta; alla settimana 48, l'88% dei pazienti in dolutegravir e l'81% dei pazienti in Atripla hanno raggiunto

TABELLA 4

| DIFFERENZA DEI TRATTAMENTI A 96 SETTIMANE NELLO STUDIO SPRING-2; ANALISI DI SENSITIVITÀ E STRATIFICAZIONE (TRATTA DA [40]) | | | |
|---|------------------|--------------------|------------------------------|
| | DTG N=411 | RAL N=411 | DIFFERENZA RELATIVA (IC 95%) |
| HIV-RNA <50 copie/ml, settimana 96, analisi per protocollo | 328/393 (83%) | 311/387 (80%) | 3,2% (-2,1-8,6%)* |
| KAPLAN-MEIER PROPORTION WITHOUT FAILURE % (IC 95%) | | | |
| TRDF** | 92,9% (89,9-95%) | 90,6% (87,2-93,1%) | 2,3% (-1,5-6,2%) |
| EDRF | 94,1% (91,2-96%) | 93,2% (89,1-94,5%) | 1,8% (-1,7-5,4%) |
| HIV-1 RNA BASALE (SNAPSHOT) | | | P = 0,0265 |
| ≤100.000 copie/ml | 243/297 (82%) | 241/295 (82%) | 0,1% (-6,1-6,3%) |
| >100.000 copie/ml | 89/114 (78%) | 73/116 (63%) | 15,1% (3,5-26,8%) |
| TERAPIA BACKBONE CON 2 NRTI (SNAPSHOT) | | | P = 0,0835 |
| abacavir/lamivudina | 125/169 (74%) | 124/164 (76%) | -1,6% (-11,7,7%) |
| tenofovir-emtricitabina | 207/242 (86%) | 190/247 (77%) | 8,6% (1,7-15,5%) |

TRDF Treatment-Related Discontinuation equals Failure, EDRF Efficacy-Related Discontinuation equals Failure

*Differenza secondo analisi stratificata Cochran-Mantel Haenszel aggiustata per i seguenti fattori di stratificazioni al basale: carica virale HIV-1 RNA e terapia di base con NRTI, **PDFV o sospensione per eventi avversi associati al trattamento, criteri di sospensione o mancanza di efficacia, ***PDFV o sospensione per mancanza di efficacia

l'endpoint primario con una differenza percentuale aggiustata tra i gruppi del 7,4% ($p = 0,003$, IC 95% 2,5-12,3).

Poiché entrambe le analisi eseguite (analisi primaria e *per protocollo*) hanno dimostrato la non inferiorità di dolutegravir *vs* Atripla, è stata effettuata un'ulteriore analisi di superiorità del dolutegravir secondo criteri pre-specificati previsti da protocollo. Essendo il limite inferiore dell'IC al 95% della differenza tra due trattamenti pari a +2,5%, è stata stabilita la superiorità di dolutegravir + ABC/3TC *vs* Atripla. La soppressione virologica si è raggiunta molto più velocemente nel braccio di trattamento con dolutegravir + ABC/3TC (tempo mediano alla soppressione virologica 28 *vs* 84 giorni, figura 3A) [41].

La quota di pazienti senza risposta virologica è stata simile tra i gruppi di trattamento. Le differenze di efficacia sono attribuibili soprattutto alla più elevata percentuale di sospensioni del trattamento per eventi avversi nel gruppo con Atripla. La variazione della conta di cellule CD4+ rispetto al basale è risultata significativamente più elevata nel gruppo con dolutegravir (267 *vs* 208 cellule/mm³, $p < 0,001$, figura 3B) [41]. Nella tabella 5 sono riassunti i risultati complessivi dei trattamenti.

La tabella 6 riporta una sintesi degli outcome stratificati per sottogruppi. Le differenze relative sia al valore basale di HIV

RNA sia alla conta basale di cellule CD4+ supportano ulteriormente la non inferiorità di dolutegravir + ABC/3TC rispetto ad Atripla. I tassi di risposta più elevati sono stati osservati nel gruppo trattato con dolutegravir + ABC/3TC per qualsiasi livello basale di cellule CD4+, a eccezione del sottogruppo con conta di CD4+ <50 cellule/mm³ (69% con dolutegravir + ABC/3TC *vs* 86% con Atripla) sebbene la numerosità di questo sottogruppo fosse la più bassa in assoluto.

Il fallimento virologico PDVF è stato riportato in 18 pazienti (4%) con dolutegravir e in 17 (4%) con Atripla. Nessun soggetto nel gruppo di trattamento dolutegravir + ABC/3TC presentava mutazioni associate a resistenza all'INSTI.

L'analisi genotipica eseguita al basale in 9 pazienti in PDVF nel gruppo Atripla ha evidenziato in 5 resistenze associate a mutazioni della trascrittasi inversa (1 NRTI e 4 NNRTI, vedi tabella 7).

2.1.2.2 Valutazione conclusiva sullo studio ING114467 (SINGLE)

A 48 settimane, ha raggiunto la soppressione virologica un numero significativamente più alto di pazienti in trattamento con dolutegravir + ABC/3TC rispetto ai pazienti in trattamento

FIGURA 3

PANNELLO A, PERCENTUALE DI PAZIENTI (IC 95%) CON HIV-RNA <50 COPIE/ML A 48 SETTIMANE – STUDIO SINGLE [3]; PANNELLO B, VARIAZIONI ASSOLUTE DI CELLULE CD4+ VS IL BASELINE A 48 SETTIMANE – STUDIO SINGLE (TRATTA DA [41])

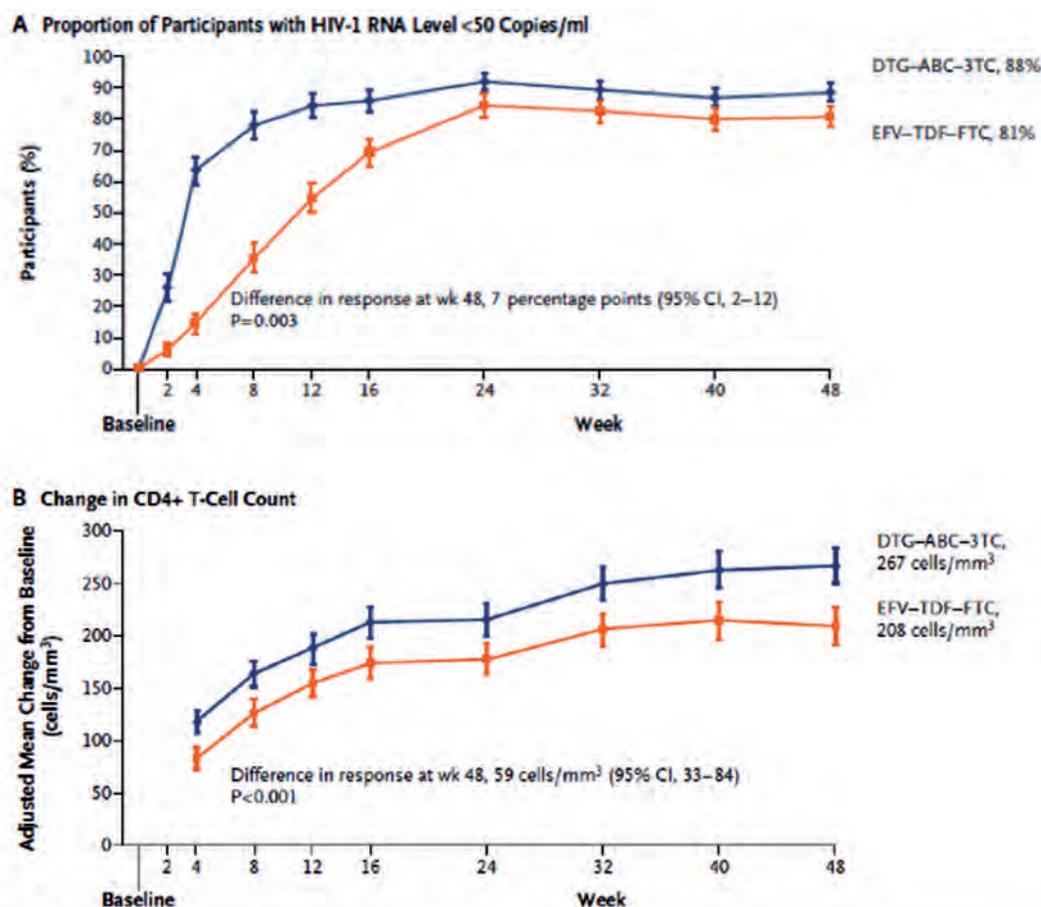


Figure 2. Efficacy Data through Week 48.

Panel A shows the proportion of participants with a human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level of less than 50 copies per milliliter according to study visit, as calculated by the Snapshot algorithm of the Food and Drug Administration. Panel B shows the absolute change from baseline in CD4+ T-cell count. I bars indicate 95% confidence intervals. Data on the CD4+ T-cell counts were analyzed with the use of a repeated-measures mixed model that included the following covariates: treatment, study visit, plasma HIV-1 RNA level at baseline, CD4+ T-cell count at baseline, interaction between treatment and study visit, interaction between baseline HIV-1 RNA level and study visit, and interaction between baseline CD4+ T-cell count and study visit. No assumptions were made about the correlations among the various measurements of a participant's CD4+ T-cell count (i.e., the correlation matrix for within-participant errors is unstructured). CI denotes confidence interval.

con Atripla. Le differenze di efficacia sono dovute principalmente al più elevato tasso di sospensioni in seguito a eventi avversi riscontrato nel gruppo Atripla. I tassi di risposta sono stati coerenti col valore basale di HIV RNA, con i valori di CD4+ e con i sottogruppi demografici. Con dolutegravir sono stati raggiunti un tempo mediano al raggiungimento della soppressione virologica minore e un recupero della conta CD4+ migliore. In entrambi i gruppi di trattamento si è osservato un basso

tasso di sospensioni per fallimento virologico e, nei pazienti in dolutegravir + ABC/3TC, non si sono osservate resistenze associate a mutazioni dovute al trattamento riconducibili a PDVF.

2.1.3 ING114915 (FLAMINGO) [42]

Lo studio ING114915 (FLAMINGO) [42], di fase IIIb, di non inferiorità, multicentrico, randomizzato in aperto, con controllo attivo

TABELLA 5

| RISULTATI DEGLI ESITI DEI TRATTAMENTI A 48 SETTIMANE – STUDIO SINGLE (TRATTA DA [41]) | | |
|---|----------------|---------|
| OUTCOME | DTG | ATRIPLA |
| | N=414 | N=419 |
| Percentuale di soggetti con HIV RNA <50 copie/ml | 88% | 81% |
| Differenze percentuali (IC 95%, DTG-RAL) | 7,3 (2,3-12,2) | |
| Differenze percentuali aggiustate (IC 95%, DTG-RAL) | 7,4 (2,5-12,3) | |
| Variatione mediana HIV RNA rispetto al basale | -3,04 | -3,09 |
| Variatione media conta cellule CD4+ rispetto al basale | 267 | 208 |
| Ragioni virologiche di non risposta | 21 (5) | 26 (6) |
| Dati nella finestra non <50 copie/ml | 6 (1) | 5 (1) |
| Sospensioni per mancanza di efficacia | 7 (2) | 9 (2) |
| Sospensioni per altre ragioni mentre non era presente una carica virale <50 copie/ml | 8 (2) | 12 (3) |
| Ragioni non virologiche di non risposta alla settimana 48 | 29 (7) | 55 (13) |
| Eventi avversi o morte | 9 (2) | 40 (10) |
| Sospensioni per altre ragioni | 20 (5) | 14 (3) |
| Dati mancanti durante la finestra ma in studio | 0 | 1 (<1) |

*Differenza secondo analisi stratificata Cochran-Mantel Haenszel aggiustata per i seguenti fattori di stratificazioni al basale: carica virale HIV-1 RNA e cellule CD4+

TABELLA 6

| ANALISI PER SOTTOGRUPPI DEGLI OUTCOMES A 48 SETTIMANE – STUDIO SINGLE (TRATTA DA [41]) | | | |
|--|--------------|--------------|---------------------------------|
| OUTCOME | DTG | ATRIPLA | DIFFERENZE PERCENTUALI (IC 95%) |
| HIV RNA (COPIE/ML), N/N (%) | | | |
| ≤100.000 copie/ml | 253/280 (90) | 238/288 (83) | 7,7 (2,1-13,3) |
| >100.000 copie/ml | 111/134 (83) | 100/131 (76) | 6,5 (-3,2-16,2) |
| CONTA CD4+ (CELLULE/MM3), N/N (%) | | | |
| ≤200 cellule/mm ³ | 45/57 (79) | 48/62 (77) | 1,5 (-13,3-16,4) |
| >200 cellule/mm ³ | 319/357 (89) | 290/357 (81) | 8,1 (3,0-13,3) |

condotto in 484 pazienti adulti (età ≥18 anni) con infezione da HIV-1, *naive* al trattamento con antiretrovirali, aveva per obiettivo primario la valutazione dell'attività antivirale a 48 settimane, di dolutegravir 50 mg *qd* rispetto a darunavir/ritonavir (DRV/r) 800mg/100mg *qd*, entrambi somministrati in FDC con 2 NRTI *backbone* (ABC/3TC o TDF/FTC), a discrezione del clinico investigatore.

L'*endpoint* primario di efficacia era la percentuale di soggetti con HIV-1 RNA <50 copie/ml alla settimana 48. Per valutarlo è stato usato l'algoritmo MSDF.

2.1.3.1 Risultati

L'analisi condotta alla settimana 48, ha evidenziato nel braccio con dolutegravir una percentuale più elevata di pazienti con livelli plasmatici di HIV-1 RNA <50 copie/ml a rispetto a quella osservata nel braccio DRV/r (dolutegravir 90% *vs* a DRV/r 83%; differenza aggiustata 7,1%; IC 95% 0,9-13,2; *p* = 0,025, figura 4). L'incremento mediano di cellule CD4+ è stato simile tra i due gruppi (210 cellule/mm³ in ogni gruppo). Inoltre, nei pazienti in trattamento con dolutegravir sono state riportate percentuali

TABELLA 7

FALLIMENTI VIROLOGICI COME DEFINITE DA PROTOCOLLO (PDVF) – STUDIO SINGLE (TRATTA DA [41])

| OUTCOME | DTG N=414 | ATRIPLA N=419 |
|---|--------------------------|------------------|
| PDVF | 18 (4) | 17 (4) |
| INSTI-risultati genotipici al basale al PDVF | 7 | 7 |
| INSTI-resistant treatment-emergent substitution | 1 (E157Q/P) ^a | 0 |
| RT/PR risultati genotipici al basale e PDVF | 9 | 9 |
| RT treatment-emergent major mutations | 0 | 5 ^b |

RT, Reverse transcriptase; RT/PR, Reverse Transcriptase/Protease

^apolimorfismi E157Q/P privi di significato sulla variazione di suscettibilità al fenotipo INSTI

^bK65R, K101E, K103N, G190A

significativamente inferiori nelle alterazioni di grado ≥ 2 dei valori di LDL (2% vs 7%, $p < 0,001$). I fallimenti virologici (HIV-1 RNA >200 copie/ml) sono stati confermati in 2 pazienti ($<1\%$) in ciascun braccio di trattamento senza alcuna emergenza di mutazione primaria a INSTI/RT/PR. Gli eventi avversi più comuni osservati ($\geq 10\%$) sono stati diarrea (dolutegravir 17% vs DRV/r 29%), nausea (16% vs 18%), e cefalea (15% vs 10%). La frequenza di sospensioni dovuta a eventi avversi è stata inferiore nel gruppo di trattamento con dolutegravir (1% vs 4%) [42].

2.1.3.2 Valutazione conclusiva dello studio ING114915 (FLAMINGO)

I risultati di questo studio, dimostrano, alla settimana 48, un'efficacia antiretrovirale di dolutegravir superiore rispetto a DRV/r [42].

In ciascun braccio di trattamento non si sono evidenziate mutazioni primarie a INSTI/RT/PR dovute al trattamento. Inoltre con dolutegravir si è osservata una percentuale inferiore di sospensioni dovute al trattamento per eventi avversi o altre ragioni (dolutegravir 1% vs DRV/r 4%) [42].

2.2 Studi condotti in pazienti *experienced* naive al trattamento con inibitori dell'integrasi: ING111762 (SAILING)

2.2.1 ING111762 (SAILING) [5,43]

Lo studio ING111762 (SAILING) [43], di fase III, di non inferiorità, multicentrico, randomizzato in doppio cieco, con controllo attivo, condotto in 724 pazienti adulti con

infezione da HIV-1 in terapia ART (*experienced*), ma *naive* al trattamento con gli inibitori dell'integrasi (INSTI), aveva per obiettivo primario la valutazione dell'attività antivirale, a 48 settimane, di dolutegravir 50 mg *qd* rispetto a con RAL 400 mg *bid*, entrambi in combinazione con un regime terapeutico di *background* contenente 1 o 2 singoli agenti completamente attivi.

Alla randomizzazione, era prevista una stratificazione dei soggetti in base a: i) valori di HIV RNA allo screening ≤ 100.000 copie/ml o >100.000 copie/ml; ii) utilizzo di DRV/r senza la presenza di resistenze primarie agli inibitori della proteasi (PI); iii) numero di agenti completamente attivi nel regime terapeutico in corso.

I pazienti dovevano presentare, allo screening, resistenza documentata a 2 o più differenti classi di agenti antiretrovirali e dovevano essere *naive* al trattamento con INSTI definito come nessuna precedente esposizione a qualsiasi INSTI (RAL, EVG e dolutegravir).

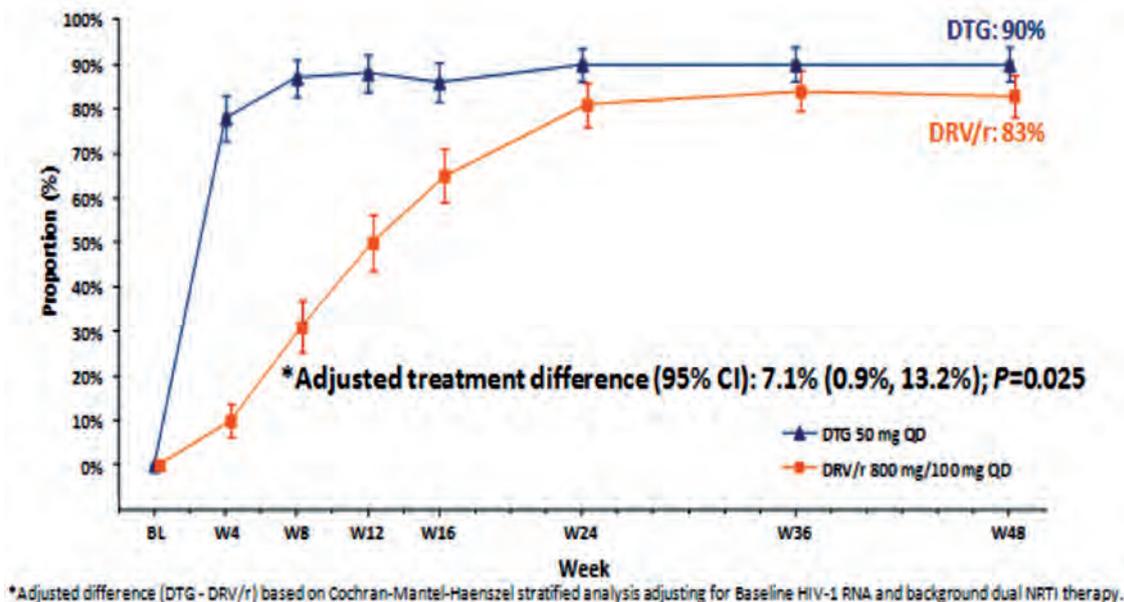
L'*endpoint* primario di efficacia era la percentuale di soggetti con HIV-1 RNA <50 copie/ml alla settimana 48. Per valutarlo è stato utilizzato l'algoritmo MSDF.

2.2.1.1 Risultati

L'analisi statistica è stata eseguita su un campione di 715 pazienti (354 in trattamento con dolutegravir, 361 con RAL). Alla settimana 48, 251 pazienti (71%) nel braccio con dolutegravir presentavano una carica virale HIV-1 RNA <50 copie/ml rispetto a 230 pazienti (64%) nel braccio di trattamento RAL (differenza aggiustata 7,4%; IC 95% 0,7-14,2; $p = 0,03$, figura 5) [43].

FIGURA 4

PERCENTUALI DI PAZIENTI (IC 95%) CON HIV RNA <50 COPIE/ML ALLE VISITE A 48 SETTIMANE – STUDIO FLAMINGO (TRATTA DA [42])



Inoltre nel braccio con dolutegravir è risultato minore il numero di PDVF (21 pazienti, 6%, *vs* 45 pazienti, 12%), mentre in un numero significativamente inferiore di pazienti è stato osservato un fallimento con emergenza di resistenze agli INSTI (4 pazienti, 1%, *vs* 17 pazienti, 5%, differenza aggiustata -3,7%; IC 95% -6,1-1,2; $p = 0,003$). La frequenza di eventi avversi è stata simile tra i due gruppi. Gli eventi che hanno portato alla sospensione del trattamento sono stati poco frequenti in entrambi i gruppi (dolutegravir 9, 3% *vs* RAL 14, 4%) [43].

2.2.1.2 Valutazione conclusiva dello studio ING111762 (SAILING)

I risultati pubblicati a 48 settimane di trattamento [43], confermano la superiorità di dolutegravir rispetto a RAL, la minore emergenza di resistenze, e un profilo di sicurezza e tollerabilità simile tra i due farmaci.

2.3 Studi condotti in pazienti *experienced*, resistenti agli inibitori dell'integrasi: ING112574 (VIKING-3); ING116529 (VIKING-4) [16,17]

2.3.1 ING112574 (VIKING-3) [16]

Lo studio ING112574 (VIKING-3), di fase IIIb, in aperto, singolo braccio, multicentrico condotto in 183 pazienti *treatment-experienced* resistenti a INSTI (RAL, EVG, analisi eseguita su 114/183 pazienti), aveva come obiettivo primario la valutazione a breve termine dell'attività antivirale di dolutegravir in presenza di fallimento al regime di *background*.

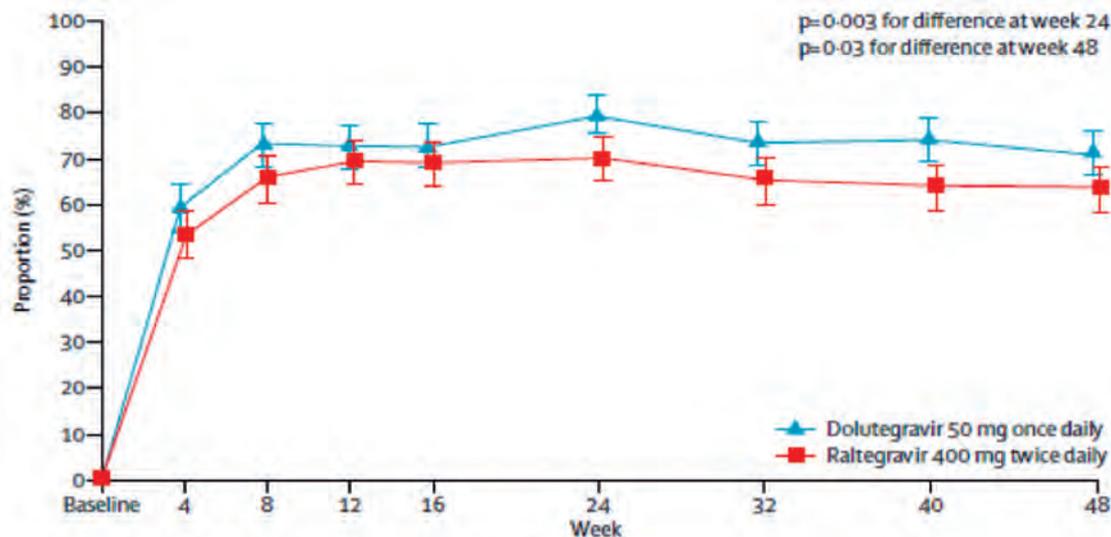
I pazienti arruolati erano in ART stabile da almeno un mese con: i) infezione documentata da valori di HIV-1 RNA ≥ 500 copie/ml; ii) presenza di fallimento virologico a RAL o ELV in atto o una precedente esperienza di fallimento virologico (definito come documentata resistenza genotipica e/o fenotipica) mentre erano in trattamento con RAL o ELV; iii) documentata resistenza (genotipica e/o fenotipica) ad almeno due o più classi di antivirali. NRTI, NNRTI, PI, FI (inibitori della fusione), antagonisti del CCR5 (recettore C-C per le chemochine di tipo 5).

I pazienti ricevevano dolutegravir 50 mg *bid* un'aggiunta al corrente regime di *background* in fallimento, sino al giorno 7; dal giorno 8 si procedeva all'ottimizzazione del regime (OBR, Optimized Background Regimen) continuando la somministrazione di dolutegravir 50 mg *bid* sino alla settimana 24.

Gli *endpoint* primari di efficacia erano la variazione media rispetto al valore basale di

FIGURA 5

PERCENTUALI DI PAZIENTI (IC 95%) CON HIV RNA <50 COPIE/ML A 48 SETTIMANE;
SNAPSHOT ANALISI – STUDIO SAILING (TRATTA DA [43])



L'analisi include tutti i pazienti partecipanti e randomizzati nello studio che hanno ricevuto almeno una dose dei farmaci in studio; sono esclusi i partecipanti di un singolo centro nel quale si sono verificate violazioni delle Good Clinical Practice.

HIV-1 RNA misurata al giorno 8 e la percentuale di soggetti con un valore di HIV-1 RNA <50 copie/ml alla settimana 24. Per la valutazione è stato utilizzato l'algoritmo MSDF.

2.3.1.1. Risultati

Al giorno 8, si è evidenziata una riduzione statisticamente significativa della variazione media del valore di HIV-1 RNA rispetto al valore basale di $-1,432 \log_{10}$ copie/ml ($p < 0,001$). Circa il 52% dei pazienti raggiungeva la soppressione virologica alla settimana 4. Il motivo primario di fallimento virologico è stato la mancanza di soppressione virologica.

Il range di variazione media in HIV-1 RNA misurata al giorno 8, valutata in funzione delle diverse categorie di mutazioni agli INSTI individuate al basale, variava da $-0,98$ a $-1,70$. La frequenza di risposta, misurata come una riduzione $>1,0 \log_{10}$ copie/ml o <50 copie/ml al giorno 8 era del 48% nei pazienti con presenza di mutazione Q148 associata a ≥ 2 altre mutazioni. I fattori associati a una bassa frequenza di risposta erano un valore basale di conta di CD4+ <50 cellule/mm³ (frequenza di risposta 31%) e la presenza al basale di mutazioni agli INSTI comprendenti la mutazione Q148 + ≥ 2 altre mutazioni (nessuno dei 12 pazienti categoria

con questa caratteristica ha raggiunto una risposta di HIV-1 RNA <50 copie/ml). Una più elevata frequenza di risposta è stata dimostrata nei pazienti che al basale presentavano i) un valore di conta di CD4+ >200 cellule/mm³; ii) un valore di HIV-1 RNA <1.000 copie/ml; iii) la presenza di una singola mutazione all'integrasi; iv) la presenza della mutazione N155.

I dati dello studio [16], recentemente aggiornati alla settimana 24 confermano la sostenuta risposta virologica di dolutegravir 50 mg *bid* (il 69% dei pazienti, 126/183, ha raggiunto un valore di HIV-1 RNA <50 copie/ml). Tale risultato è stata confermata su 114 pazienti che hanno raggiunto la settimana 48 (56% dei pazienti, 64/114, figura 6). Il profilo di sicurezza di dolutegravir al dosaggio di 50 mg *bid* è simile del dosaggio di 50 mg *qd*.

2.3.1.2 Valutazione conclusiva sullo studio

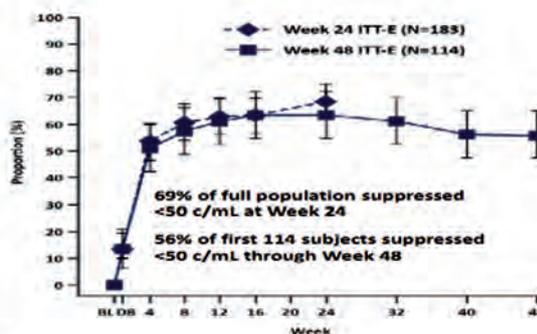
In questo studio la maggioranza dei pazienti presentava uno stato di malattia molto avanzato (basso valore di CD4+ e presenza di eventi CDC classe C), e già massivamente esposti a terapie antiretrovirali (durata mediana dell'ART 13 anni e numero mediano di farmaci precedentemente usati pari a 14). Malgrado la presenza nella maggior parte dei pazienti

FIGURA 6

PERCENTUALI DI PAZIENTI CON HIV-1 RNA <50 COPIE/ML NEL TEMPO;
SNAPSHOT ANALISI - STUDIO VIKING-3 (TRATTA DA [16])

- Week 24 population (N=183) includes total number recruited.
- Week 48 population (N=114) includes those subjects who had the opportunity to reach Week 48 at time of data cutoff.

| Snapshot outcome | DTG 50 mg BID | |
|---------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | Wk 24 ITT-E (N=183) | Wk 48 ITT-E (N=114) |
| Virologic success | 126 (69%) | 64 (56%) |
| Virologic non-response | 50 (27%) | 44 (39%) |
| No virologic data at data cut | 7 (4%) | 6 (5%) |
| Discontinued due to AE or death | 5 (3%) | 5 (4%) |
| Discontinued for other reasons | 2 (1%) | 1 (<1%) |



| ESITI SNAPSHOT | DTG, 50 MG BID | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|
| | SETTIMANA 24 (ITT-E) N=183 | SETTIMANA 48 (ITT-E) N=114 |
| Successo virologico | 126 (69%) | 64 (56%) |
| Mancata risposta virologica | 50 (27%) | 44 (39%) |
| Mancanza di informazioni sulla risposta virologica al momento del data cut-off | 7 (4%) | 6 (5%) |
| Sospensione dovuta a eventi avversi o morte | 5 (3%) | 5 (4%) |
| Sospensione per altre ragioni | 2 (1%) | 1 (<1%) |

Alla settimana 24, la popolazione in studio (N=183) includeva tutti i pazienti arruolati; alla settimana 48, la popolazione in studio (N=114) includeva i pazienti che avevano raggiunto la settimana 48 al momento del *data cut-off*.

di resistenze a RAL o ELV, il trattamento con dolutegravir in aggiunta al regime di *background* in fallimento, ha evidenziato al giorno 8 una rapida risposta antivirale che si è confermata successivamente all'OBR. La sostenuta risposta virologica si conferma alla settimana 24 (sull'intero campione) e ancora alla settimana 48 (su 114 pazienti, figura 6, [16]). Si conferma anche a dosi maggiori il profilo di sicurezza già descritto.

2.3.4 ING116529 (VIKING-4)[17]

Lo studio ING116529 (VIKING-4), di superiorità, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo condotto in 30 pazienti *treatment-experienced* (durata mediana di ART 14 anni, numero mediano trattamenti antiretrovirali 15) con resistenza allo screening a RAL/ELV e con ≥ 2 altre resistenze alle altre classi antiretrovirali. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere dolutegravir 50 mg *bid* o placebo

in aggiunta al regime corrente di *background* in fallimento (non contenente RAL/ELV) sino al giorno 7. Dal giorno 8 iniziava la fase in aperto dello studio e si procedeva all'OBR con la somministrazione di dolutegravir a tutti i pazienti sino alla settimana 24.

2.3.2.1 Risultati

La percentuale di virus Q148 al *baseline* era più elevata nei pazienti nel braccio con dolutegravir dello studio VIKING-4 (9/14; 64%) rispetto a quanto osservato nello studio VIKING-3 (57/183; 31%). La variazione media rispetto al valore basale di HIV-1 RNA misurata al giorno 8 nel braccio dolutegravir è risultata statisticamente superiore rispetto al braccio con placebo (-1,06 vs 0,1, $p < 0,001$, vedi tabella 8).

L'attività di dolutegravir è risultata coerente negli studi VIKING-4 e VIKING-3. Al giorno 8, la risposta virologica media è risultata migliore nei pazienti in assenza di mutazioni virali Q148:

TABELLA 8

VARIAZIONI MEDIE RISPETTO AL BASALE DI HIV-1 RNA MISURATE AL GIORNO 8 (TRATTA DA [17])

| | N | VARIAZIONI MEDIE RISPETTO AL BASALE DELL'HIV-1 RNA AL GIORNO 8 (LOG ₁₀ COPIE/ML) | ERRORE STANDARD | DIFFERENZA** | IC 95% PER LA DIFFERENZA | VALORE DI P |
|--------------|-------|---|-----------------|--------------|--------------------------|-------------|
| Dolutegravir | 13*** | -1,06 | 0,168 | -1,16 | -1,52-0,8 | < 0,001 |
| Placebo | 16 | +0,1 | 0,183 | | | |

*Endpoint primario: media (LOCFDB, ITT-E population), aggiustata per "baseline HIV-1 RNA, baseline DTG FC (fold changes), OSS (overall susceptibility score (OSS) of failing regimen, and the interaction between DTG FC in susceptibility and treatment".

Le medie e le differenze sono calcolate usando il valore medio baseline DTG FC per tutta la popolazione ITT-E

**Superiorità di DTG vs PBO in base al limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% al di sotto di 0 e $p < 0,05$.

***Un paziente del braccio con DTG del quale non era disponibili i valori basali di DTG FC è stato escluso dall'analisi.

-1,43 log₁₀ copie/ml (n=5) in VIKING-4 e -1,59 log₁₀ copie/ml (n=126) in VIKING-3. Nello studio VIKING-4, la risposta è risultata inferiore nei pazienti con presenza di mutazione Q148 + 1 altra mutazione e Q148 + ≥2 altre mutazioni (-0,9 log₁₀ copie/ml in ognuna delle due categorie, n=6 e n=3, rispettivamente) e simile a quella osservata nello studio VIKING-3 [16].

Gli eventi avversi più frequenti sono stati diarrea (4/30), nausea (4/30) e cefalea (4/30); 5 soggetti hanno sviluppato eventi avversi gravi di cui uno fatale, tutti considerati non correlati al farmaco in studio.

2.3.2.2. Valutazione preliminare dello studio ING116529 (VIKING-4)[17]

I risultati preliminari dello studio, relativi alla fase in doppio cieco di 8 giorni di trattamento, dimostrano una attività antiretrovirale di dolutegravir statisticamente superiore al placebo, attribuibile al farmaco in studio e non al regime di fallimento in corso. I dati sull'attività di dolutegravir sono coerenti con quelli dello studio VIKING-3, più ampio e di fase III.

2.4 Valutazione conclusiva di efficacia dagli studi

L'evidenza del valore aggiunto del nuovo inibitore dell'integrasi (INSTI) Tivicay® (dolutegravir) è basata su un programma di sviluppo clinico nell'adulto che consiste in 2 studi di fase IIb in pazienti *naive* e in pazienti resistenti agli INSTI, e in 5 studi di fase III in pazienti *naive* (SPRING-1, SPRING-2, SINGLE, FLAMINGO), in pazienti *experienced* INSTI-*naive* (SAILING) o in pazienti *experienced*

con resistenze agli INSTI (VIKING, VIKING-3, VIKING-4), oltre a diversi studi di farmacologia clinica di supporto.

Negli studi ING113086 (SPRING-2), ING114467 (SINGLE), ING114915 (FLAMINGO), ING111762 (SAILING) dolutegravir, associato a un regime FDC costituito da 2 NRTI è stato confrontato a farmaci appartenenti alle diverse classi terapeutiche: un inibitore dell'integrasi (INSTI), RAL, un NNRTI, EFV ed un inibitore della proteasi, DRV/r.

Dagli studi di fase III condotti con dolutegravir si evidenziano i seguenti vantaggi clinici:

a) nei pazienti *treatment-experienced* resistenti agli inibitori dell'integrasi (RAL, EVG):

- in questa tipologia di pazienti per i quali le alternative terapeutiche disponibili sono molto limitate o nulle, dolutegravir, somministrato 2 volte al giorno, dimostra un'elevata e sostenuta efficacia (il 63% dei pazienti in studio ha ottenuto la soppressione virologica a 24 settimane ed il 56% dei pazienti a 48 settimane), con un profilo di sicurezza simile a quello evidenziato negli studi in cui dolutegravir è stato somministrato una volta al giorno (studio ING112574-VIKING-3);
- secondo i risultati preliminari dello studio ING116529 (VIKING-4), eseguito in questa stessa tipologia di pazienti, (con disegno simile allo studio VIKING-3 ma con una fase iniziale di 8 giorni di confronto dolutegravir *vs* placebo in doppio cieco), dolutegravir, somministrato 2 volte al giorno, ha dimostrato un'attività antiretrovirale superiore rispetto al placebo, confermando che tale attività

è attribuibile a dolutegravir e non al regime di fallimento in corso. I dati sull'attività di dolutegravir sono coerenti con quelli osservati nello studio VIKING-3, più ampio e di fase III.

b) nei pazienti *treatment-experienced* INSTI-naive:

- un'efficacia significativamente superiore di dolutegravir rispetto a RAL in termini di soppressione virologica (percentuale di pazienti con HIV-1 RNA <50 copie/ml alla settimana 24 79% vs 70%, $p = 0,003$; alla settimana 48 71% vs 64%, $p = 0,03$) con un profilo di tollerabilità simile (studio ING111762 – SAILING).

c) nei pazienti *naive*:

- efficacia virologica non inferiore di dolutegravir somministrato una volta al giorno rispetto a RAL somministrato 2 volte al giorno (HIV-1 RNA <50 copie/ml alla settimana 48 88% vs 86% RAL), con un profilo di sicurezza simile (studio ING113086-SPRING-2);
- efficacia superiore di dolutegravir, somministrato 1 volta al giorno, vs RAL somministrato 2 volte al giorno nei pazienti con carica virale basale >100.000 copie/ml di HIV-1 RNA (78% vs 63%, $p = 0,026$) (studio ING113086-SPRING-2);
- efficacia significativamente superiore rispetto all'inibitore della proteasi DRV/r; alla settimana 48 (HIV-1 RNA <50 copie/ml 90% vs 83%; $p = 0,025$) con una percentuale inferiore di sospensioni dovute a eventi avversi o altre ragioni (studio ING114915-FLAMINGO);
- efficacia significativamente superiore del regime dolutegravir in combinazione con ABV/3TC rispetto a un regime STR con TDF/FTC/EFV, Atripla alla settimana 48 (HIV-1 RNA <50 copie/ml 88% vs 81%; $p = 0,003$) con un miglioramento del profilo di tollerabilità (studio ING114467-SINGLE).

Oltre al migliore profilo di tollerabilità rispetto ai regimi di trattamento più comunemente utilizzati, dolutegravir presenta, nei pazienti *naive*, un'elevata barriera genetica con nessuna evidenza di resistenza a INSTI o NRTI e, nei pazienti *experienced*, nessuna insorgenza di resistenze, a differenza di quanto osservato con RAL.

Da segnalare la convenienza della singola somministrazione giornaliera nei pazienti *treatment-naive* e *treatment-experienced* INSTI-naive; inoltre diversamente da altri farmaci quali PI o INSTI, dolutegravir non necessita dell'aggiunta di un potenziatore farmacocinetico (*booster*) per poter esplicare la sua attività antivirale.

3. PROFILO VIROLOGICO DI DOLUTEGRAVIR

3.1 Attività *in vitro* e profilo di resistenza di dolutegravir

- Gli studi *in vitro*, nei quali si sono utilizzati diversi *assay* cellulari dimostrano che dolutegravir è molto efficace contro i ceppi virali *wild-type* HIV-1 e HIV-2 (*range* dei valori di EC_{50} 0,2-4,3 nM).
- Gli studi di *passaggio in vitro* dimostrano che dolutegravir possiede un profilo di resistenza diverso e distinto dagli altri inibitori dell'integrasi RAL ed EVG, suggerendo una elevata barriera allo sviluppo di resistenze [14,44,45].
 - o Non è stata osservata la presenza di virus con alta resistenza a dolutegravir durante i vari passaggi in cultura dei ceppi virali IIB o PNL43 (entrambi sottotipi virali B). Le poche mutazioni identificate sono state osservate nei siti attivi dell'integrasi (particolarmente nella posizione 153) o nella posizione 263, che comunque conferiscono un basso valore di *fold changes* (FC) ($\leq 4,1$ per i ceppi virali IIB, ≤ 11 per i virus 263K-PNL43) [14].
 - o Gli studi di *passaggio in vitro* condotti nei virus con mutazione 148H/R dimostrano che i virus selezionati con dolutegravir aumentano la loro resistenza, sebbene i valori di FC a dolutegravir sono risultati circa 40 volte più bassi rispetto a quelli ottenuti con RAL.
 - o Gli studi di *passaggio in vitro* condotti utilizzando i sottotipi virali non B (*subtype* C e CRF02_AG) dimostrano diversi *pattern* di sostituzione all'integrasi; le mutazioni più comunemente emerse sono state R263K e G118R ed entrambe

conferiscono bassi livelli di resistenza a dolutegravir *in vitro* [46].

- Gli studi *in vitro* dimostrano una limitata resistenza crociata di dolutegravir verso le mutazioni resistenti a RAL ed EVG [14,47].
 - Dolutegravir mantiene la sua attività *in vitro* contro i virus in cui è presente la singola mutazione Q148 o contro i virus con le mutazioni Y143 o N155 (mutazioni secondarie associate a RAL).
 - Virus specifici nei quali è presente la mutazione in posizione 148 associata a mutazioni secondarie dimostrano una ridotta suscettibilità. Il valore di FC a dolutegravir aumenta in presenza di mutazione Q148H/K/R (mutazione secondaria associata a RAL che ne aumenta la resistenza).
 - Rispetto a RAL ed EVG, dolutegravir mantiene un prolungato legame con il sito dell'integrasi nel complesso-DNA sia nel virus *wild-type* sia in tutte le mutazioni all'integrasi studiate.

3.1.1 Profilo di resistenza di dolutegravir nei studi condotti nei pazienti *treatment-naive*

- In tutti gli studi condotti nei pazienti *treatment-naive* con dolutegravir 50 mg *qd* non si è osservata l'emergenza di mutazioni fenotipiche di resistenza al farmaco.
 - Negli studi di fase III SPRING-2, SINGLE o FLAMINGO, nei quali era disponibile un campione sia al basale sia al momento di fallimento virologico PDVF, non si sono osservate mutazioni a INSTI, NRTI o PI nel periodo di trattamento con dolutegravir monitorato (48-96 settimane) [41,43,48].
 - Diversamente, nei pazienti in trattamento con RAL o EFV/TDF/FTC in PDVF si è osservata l'emergenza di resistenze a INSTI, NRTI o NNRTI.
- Rispetto a RAL ed EVG, nei pochi fallimenti osservati nella prima linea di trattamento con dolutegravir, non si sono osservate mutazioni dovute

al trattamento che hanno portato a resistenze al farmaco (nessuna resistenza a INSTI o RTI osservata).

- Complessivamente i risultati suggeriscono che dolutegravir presenta un'elevata barriera allo sviluppo di resistenze con un effetto protettivo del trattamento di *backbone* associato.

3.1.2 Profilo di resistenza di dolutegravir negli studi condotti nei pazienti *treatment-experienced INSTI-naive*

- Nello studio SAILING, al momento del PDVF, la percentuale di soggetti con resistenza accertata agli INSTI è risultata significativamente più bassa nel braccio con dolutegravir *qd* rispetto al braccio RAL *bid* (4/354, 1%, *vs* 16/361, 4,5%, rispettivamente; $p = 0,003$).
- Resistenze fenotipiche dovute a dolutegravir o RAL non sono state riportate in alcun soggetto in trattamento con dolutegravir.
 - La mutazione R263K è stata osservata in 2 pazienti trattati con dolutegravir in PDVF dopo 24 settimane di trattamento. Questa mutazione conferisce un valore di FC <2 alla suscettibilità a dolutegravir e a RAL [43].
 - Solo un paziente con PDVF alla settimana 48, ha evidenziato mutazioni resistenti a INSTI (E138I/A + T97A, con alta resistenza fenotipica sia a RAL sia a dolutegravir). Questo paziente dimostrava una resistenza pre-esistente a RAL (Q148H/G140S) [43].
- Resistenze genotipiche associate a RAL sono state osservate in 16/38 (42%) soggetti trattati con RAL al PDVF; queste sono state associate a un elevato valore di FC a RAL, ma con limitata resistenza crociata a dolutegravir.

3.1.3 Profilo di resistenza di dolutegravir negli studi condotti nei pazienti *treatment-experienced INSTI-resistenti*

- Nei pazienti *experienced* resistenti agli INSTI, la percentuale di risposta virologica osservata (sia dopo 8-10 giorni sia dopo 24 settimane di

trattamento con dolutegravir) era strettamente correlata alla tipologia di mutazioni all'integrasi presenti al basale (VIKING, VIKING-3) [16,49,50].

- o La presenza della mutazione Q148 associata a ≥ 2 mutazioni secondarie (tra le quali L74I, E138A/K/T e G140A/C/S) e l'incremento dei valori di FC erano correlate a un numero inferiore di pazienti che raggiungevano la soppressione virologica (HIV-1 RNA < 50 copie/ml).
- o Questo suggerisce che per conferire una ridotta suscettibilità a dolutegravir sono necessarie poche e ben caratterizzate resistenze associate agli INSTI, presenti in virus di pazienti in precedenza trattati con RAL e con documentato fallimento virologico a questo farmaco. Diversamente la maggioranza delle mutazioni tipicamente emergenti al fallimento con regimi contenenti RAL non sembra avere conseguenze rilevanti sull'efficacia dei regimi contenenti dolutegravir.
- Al momento di PDVF nello studio di fase II VIKING, le resistenze agli INSTI rilevate in tutti i soggetti sono state inferiori al 15%. Nello studio VIKING-3, le resistenze agli INSTI rilevate nei soggetti con PDVF sono state pari al 48%.

Di seguito sono sintetizzate le principali mutazioni di resistenza selezionate negli studi clinici condotti in pazienti *naive* con i tre INSTI (tabella 9) e le principali caratteristiche dei tre INSTI che spiegano il diverso comportamento in termini di barriera allo sviluppo di resistenza ai farmaci del regime di trattamento (tabella 10).

3.2 Valutazione di sicurezza in pazienti *treatment-naive* e *treatment-experienced*

I dati di sicurezza che supportano l'utilizzo di dolutegravir nel paziente HIV-positivo derivano dalle informazioni raccolte da 30 studi di fase I, 4 studi di fase II, 7 studi di fase III e inoltre dai programmi di uso compassionevole e di *expanded access*. A ottobre 2012, 2.663 soggetti (2.026 soggetti HIV-positivi e 637 soggetti sani) sono stati esposti ad almeno una

dose di dolutegravir.

Complessivamente negli studi di farmacologia clinica sono stati osservati pochi eventi avversi e i più comuni sono stati cefalea ($n=75$, 14%), nausea ($n=32$, 6%), vertigini ($n=22$, 4%) e diarrea ($n=21$, 4%). Gli eventi avversi più comuni, riportati in almeno il 5% dei pazienti e con frequenza superiore al placebo, sono stati cefalea (dolutegravir 14% *vs* placebo 3%) e nausea (6% *vs* 3%). Non sono stati riportati casi di morte e si sono osservati 2 eventi avversi gravi (un caso di episodi maniacali non considerato correlato a dolutegravir, una sospetta sindrome di ipersensibilità a RMP in corso di trattamento con RFB e dolutegravir, considerato correlato ai farmaci).

La popolazione valutabile ai fini della sicurezza (*safety population*) degli studi di fase II e III utilizzata nell'analisi include tutti i soggetti che hanno ricevuto almeno una dose di dolutegravir.

Negli studi *pivotal* (non è ancora compreso lo studio FLAMINGO) sono stati inclusi nell'analisi 2.557 soggetti, dei quali 1.182 soggetti hanno ricevuto dolutegravir *qd*, 183 dolutegravir *bid* e 1.192 il farmaco di confronto.

In particolare, hanno ricevuto un regime contenente dolutegravir (dolutegravir *qd*, dolutegravir 50 mg *qd* + ABC/3TC) 980 negli studi condotti in pazienti *naive* (ART-*naive*: ING112276-SPRING-1, ING113086-SPRING-2, e ING114467-SINGLE) e 357 nello studio condotto in pazienti *experienced* (ART-*experienced*: ING111762-SAILING). La maggioranza di questi soggetti (87%) era ancora in trattamento al tempo dell'analisi.

3.2.1 Eventi avversi comuni (CAE, Common Adverse Events)

Il profilo di sicurezza di dolutegravir 50 mg *qd*, sia nei pazienti ART-*naive* sia in quelli ART-*experienced* INSTI-*naive*, è risultato comparabile a RAL e generalmente più favorevole di TDF/FTC/EFV, Atripla ed EFV.

Gli eventi avversi (grado 1 o 2) più comunemente osservati sono stati diarrea, nausea e cefalea; nessuno di questi ha comportato l'abbandono del protocollo sperimentale. La tollerabilità gastrointestinale di dolutegravir è stata simile a quella osservata con RAL e con i regimi contenenti EFV. Le reazioni d'ipersensibilità e i *rash* sono stati rari e di frequenza simile a quella osservata con RAL

TABELLA 9

| MUTAZIONI DI RESISTENZA SELEZIONATE NEGLI STUDI CLINICI CONDOTTI IN PAZIENTI NAIVE CON I 3 INSTI | | | |
|--|---|---|---|
| | MUTAZIONI MAGGIORI DI RESISTENZA AGLI INSTI | MUTAZIONI MINORI DI RESISTENZA AGLI INSTI | PERCENTUALE DI MUTAZIONI DI RESISTENZA A NRTI ASSOCIATE |
| RALTEGRAVIR (RAL) [51] | Y143 N155N Q148 | Multiple | Elevata (circa 100%) |
| ELVITEGRAVIR (EVG) [52,53] | T661 E92Q N155H Q148 | Multiple | Elevata (circa 100%) |
| DOLUTEGRAVIR (DTG) [STUDI SPRING, SINGLE, FLAMINGO] | Nessuna | Nessuna | Nessuna |

TABELLA 10

| PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEI 3 INIBITORI DELL'INTEGRASI CHE SPIEGANO IL DIVERSO COMPORTAMENTO IN TERMINI DI BARRIERA ALLO SVILUPPO DI RESISTENZA AI FARMACI DEL REGIME DI TRATTAMENTO | | | |
|---|--------------------------|---------------------------------|--|
| | EMIVITA PLASMATICA (ORE) | IQ (QUOZIENTE DI INIBIZIONE) | TEMPO DI RESIDENZA SUL SITO TRANSCRITTASI INVERSA (ORE) |
| Raltegravir (RAL) | 7 ore | circa 10 volte | 8,8 ore |
| Elvitegravir (EVG) | 6-9 ore | circa 10 volte | 2,7 ore |
| Dolutegravir (DTG) | 12,5 ore | circa 25 volte | 71 ore |

e inferiore a quella osservata con i regimi contenenti EFV. Nessun soggetto ha riportato forme più gravi di *rash* quali sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) o eritema multiforme (EM). L'incidenza di reazioni cutanee lievi o moderate è stata simile a quella con RAL e inferiore a quella con i regimi contenenti EFV. I disturbi psichiatrici e neurologici osservati con dolutegravir sono stati simili, in termini di frequenza e di severità, a quelli con RAL e inferiori a quelli con TDF/FTC/EFV, Atripla ed EFV.

Complessivamente il profilo degli eventi avversi osservato con dolutegravir è risultato sovrapponibile a quello osservato con RAL e migliore di quello osservato con i regimi contenenti EFV. Come già riportato in questo documento, nei pazienti *experienced* resistenti agli INSTI, il dosaggio di dolutegravir utilizzato negli studi è stato 50 mg *bid*. In questa popolazione di pazienti che generalmente presenta una malattia HIV più avanzata e che riceve una terapia più complessa, con più farmaci antiretrovirali concomitanti, il profilo degli eventi avversi osservati con dolutegravir 50 mg *bid* è risultato simile a quello riportato

nei pazienti *naive* od *experienced* (INSTI-*naive*) con dolutegravir 50 mg *qd*.

3.2.1.1 Soggetti adulti ART-naive

Gli eventi avversi clinici più comunemente riportati sono stati diarrea, nasofaringite, nausea, cefalea e affaticamento con una frequenza simile tra i vari gruppi di trattamento. L'insonnia era l'evento avverso più frequente con dolutegravir nello studio ING114467 (SINGLE), mentre aveva un'incidenza inferiore a quella osservata con EFV nello studio ING112276 (SPRING-1) e simile a quella osservata con RAL nello studio ING113086 (SPRING-2). Nello studio ING114467 (SINGLE), l'intensità dell'insonnia era generalmente moderata.

Hanno sospeso il trattamento un solo soggetto nel braccio dolutegravir + ABC/3TC e 2 soggetti nel braccio di confronto EFV/TDF/FTC.

La frequenza di eventi avversi osservati con dolutegravir è risultata simile a quella riportata con RAL mentre la frequenza di vertigine, *rash*, attività onirica anomala è risultata più elevata nei gruppi di trattamento contenente

EFV e/o TDF/FTC/EFV, Atripla. La maggioranza degli eventi riportati con dolutegravir e con i gruppi di confronto era di grado 1 o grado 2, raramente di grado 3 o grado 4.

3.2.1.2 Soggetti adulti ART-experienced, INSTI-naive

I più comuni eventi avversi sono stati diarrea, infezioni del tratto respiratorio superiore, cefalea, nausea e tosse, senza alcuna apprezzabile differenza tra bracci di trattamento con dolutegravir e RAL.

3.2.1.3 Soggetti adulti ART-experienced INSTI-resistenti

Gli eventi avversi riportati più comunemente sono stati diarrea, bronchiti, nausea, cefalea e febbre. La maggioranza sono stati considerati di grado 1 o grado 2, pochi di grado 3 o grado 4. Nei pazienti ART-experienced INSTI-resistenti si è osservato un numero superiore di eventi avversi di grado 3, probabilmente per la malattia più avanzata e l'utilizzo più ampio di farmaci antiretrovirali o di altri farmaci per il trattamento delle patologie concomitanti.

3.2.2 Eventi avversi gravi (SAE, Severe Adverse Event)

Di seguito sono riportate le frequenze degli eventi avversi gravi osservati negli studi in soggetti adulti ART-naive (tabella 11), ART-experienced INSTI-naive (tabella 12) e ART-experienced INSTI-resistenti (tabella 13).

Al momento della pubblicazione di questa valutazione di HTA dossier non sono stati riportati episodi di *rash* severi quali SJS, TEN o EM multiforme.

Non è segnalato un aumento del rischio di *rash* associato o meno a sintomi sistemici per un dosaggio di dolutegravir 50 mg *qd* nei pazienti INSTI-naive o di 50 mg *bid* nei pazienti INSTI-resistenti.

I dati di *safety* relativi all'intera popolazione studiata supportano l'utilizzo di dolutegravir nei pazienti HIV-positivi con co-infezione da virus epatitici B e/o C.

Il leggero aumento nei livelli di creatinina serica osservato con dolutegravir è benigno e correlato a un probabile effetto sulla secrezione di creatinina attraverso il blocco del recettore OCT2.

Globalmente il profilo di sicurezza di

dolutegravir, combinato con il suo profilo di efficacia e il suo profilo virologico, descrive un rapporto rischio/beneficio favorevole rispetto agli altri farmaci antiretrovirali.

Dai dati a oggi limitati sull'impiego nei bambini e negli adolescenti (12-18 anni di età), non sono emerse tipologie di reazioni avverse aggiuntive rispetto a quelle osservate nella popolazione adulta.

Il profilo di sicurezza di dolutegravir 50 mg *qd* nei soggetti INSTI-naive è confrontabile con quello osservato con RAL e generalmente migliore di quello osservato con TDF/FTC/EFV, Atripla and EFV.

Al dosaggio di 50 mg *bid*, utilizzato nei pazienti ART-experienced INSTI-resistenti con avanzato stadio di malattia, dolutegravir ha dimostrato un profilo di sicurezza confrontabile con il dosaggio di dolutegravir 50 mg *qd* utilizzato nei soggetti ART-naive e ART-experienced INSTI-naive, nonostante lo stadio avanzato di malattia e l'utilizzo di farmaci concomitanti.

Negli studi di fase III, non si sono osservate variazioni clinicamente e significativamente rilevanti sul profilo lipidico.

Non si sono osservate differenze dipendenti dall'età o dal genere del profilo di sicurezza.

4. ANALISI METODOLOGICA INDIPENDENTE DEGLI STUDI REGISTRATIVI E COMPARATIVI DI FASE III DI DOLUTAGLEVIR

È stata eseguita un'analisi metodologica indipendente, degli studi registrativi e comparativi di fase III di dolutegravir (Torri V, Head Laboratory of Methodology for Biomedical Research, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri). Di seguito sono riportate le considerazioni conclusive:

- gli studi valutati sono costituiti da 4 studi comparativi (ING113086-SPRING-2, ING114467-SINGLE, ING114915-FLAMINGO, ING111762-SAILING) con disegno simile (randomizzati con 2 gruppi paralleli di trattamento, in doppio cieco, con disegno di non inferiorità e con *end-point* principale di efficacia rappresentato dalla proporzione di soggetti con HIV-1 RNA <50 copie/ml a 48 settimane di trattamento valutato usando l'approccio con algoritmo MSDF come codificato nello *Snapshot*

TABELLA 11

RIASSUNTO DEGLI EVENTI AVVERSI GRAVI RIPORTATI IN ALMENO 2 SOGGETTI NEI GRUPPI DI TRATTAMENTO COMBINATI DI DOLUTEGRAVIR – POPOLAZIONE ART-NAIVE

| | ING112276 | | ING113086 [19] | | ING114467 [41] | | TUTTI I BRACCI CON DTG QD N=980 |
|---------------------------|-----------------------------------|---|---|---|--|-----------------------------------|------------------------------------|
| | DTG QD + 2 NRTI N=155 n (%) | EFV 600 MG QD + 2 NRTI N=50 n (%) | DTG 50 MG QD + 2 NRTI N=155 n (%) | RAL 400 MG BID + 2 NRTI N=411 n (%) | DTG 50 MG + ABC/3TC QD N=414 n (%) | EFV/TDF /FTC QD N=419 n (%) | |
| QUALSIASI EVENTO | 16 (0) | 7 (14) | 33 (8) | 36 (9) | 37 (9) | 35 (8) | 86 (9) |
| TENTATIVI SUICIDARI | 0 | 1 (2) | 2 (<1) | 3 (<1) | 2 (<1) | 1 (<1) | 4 (<1) |
| IPERSENSIBILITÀ A FARMACI | 0 | 0 | 3 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 | 4 (<1) |
| POLMONITE | 1 (<1) | 0 | 0 | 2 (<1) | 2 (<1) | 2 (<1) | 4 (<1) |
| APPENDICITE | 0 | 0 | 1 (<1) | 3 (<1) | 1 (<1) | 0 | 2 (<1) |
| NEUROSIFILIDE | 0 | 1 (2) | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 | 2 (<1) |
| SIFILIDE | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (<1) | 0 | 2 (<1) |
| FRATTURA DI PIEDE | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) | 2 (<1) |
| OVERDOSE INTENZIONALE | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 2 (<1) | 0 | 2 (<1) |
| FRATTURA DI OMERIO | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 2 (<1) |
| INCIDENTI SULLA STRADA | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 2 (<1) |
| FEBBRE | 1 (<1) | 0 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 2 (<1) |
| OSTEOARTROSI | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 | 2 (<1) |

TABELLA 12

RIASSUNTO DEGLI EVENTI AVVERSI GRAVI RIPORTATI IN ALMENO 2 SOGGETTI IN OGNI GRUPPO DI TRATTAMENTO – POPOLAZIONE ART-EXPERIENCED, INSTI-NAIVE

| | DTG 50 MG QD + BR N=980 n (%) | RAL 50 MG BID + BR N=980 n (%) |
|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| QUALSIASI EVENTO | 28 (8) | 41 (11) |
| POLMONITE | 2 (<1) | 4 (<1) |
| FERITA POST OPERATORIA | 0 | 2 (<1) |
| IDEAZIONE SUICIDARIA | 3 (<1) | 1 (<1) |
| SINDROME DI ASTINENZA DA ALCOL | 2 (<1) | 0 |
| DEPRESSIONE | 2 (<1) | 0 |
| PANCREATITE | 2 (<1) | 1 (<1) |
| ANEMIA | 0 | 2 (<1) |
| DISIDRATAZIONE | 0 | 2 (<1) |
| ACCIDENTE CEREBROVASCOLARE | 0 | 2 (<1) |

BR, Background regimen

algorithm della FDA, recentemente introdotto in sostituzione del TLOVR *algorithm*). Il quinto studio era invece a braccio singolo, su pazienti resistenti senza alternative terapeutiche (studio

- ING112574-VIKING-3); dal punto di vista metodologico gli studi sono pienamente coerenti con le indicazioni generali. Per tutti gli studi era specificato nel protocollo che il

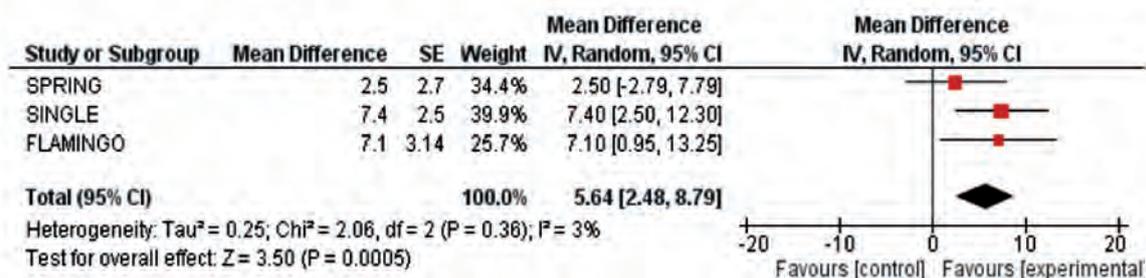
TABELLA 13

RIASSUNTO DEGLI EVENTI AVVERSI GRAVI RIPORTATI IN ALMENO DUE SOGGETTI NEI GRUPPI DI TRATTAMENTO COMBINATI DI DOLUTEGRAVIR – POPOLAZIONE ART-EXPERIENCED INSTI-RESISTENTE

| | ING112961 | | ING112574 [16] | TUTTI I BRACCI CON DTG BID N=207 n (%) |
|--|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--|
| | DTG 50 MG QD N=27 n (%) | DTG 50 MG BID N=24 n (%) | DTG 50 MG BID N=183 n (%) | |
| QUALSIASI EVENTO | 6 (22) | 8 (33) | 27 (15) | 35 (17) |
| POLMONITE | 0 | 0 | 4 (2) | 4 (2) |
| GASTROENTERITE VIRALE | 0 | 1 (4) | 1 (<1) | 2 (<1) |
| LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCALE PROGRESSIVA | 0 | 0 | 2 (1) | 2 (<1) |
| FEBBRE | 0 | 0 | 2 (1) | 2 (<1) |
| DISIDRATAZIONE | 0 | 0 | 2 (1) | 2 (<1) |
| VERSAMENTO PLEURICO | 0 | 0 | 2 (1) | 2 (<1) |
| CORONAROPATIA | 0 | 2 (8) | 0 | 2 (<1) |

FIGURA 7

METANALISI DEI DATI AGGREGATI DEGLI STUDI CON DOLUTEGRAVIR IN PAZIENTI NAIVE



confronto primario di interesse tra i due gruppi (dolutegravir *vs* controllo) fosse valutato nella popolazione secondo il principio dell'intenzione al trattamento (ITT, Intention to Treat). Il trattamento con dolutegravir viene considerato non inferiore al trattamento di confronto se l'estremità inferiore dell'IC 95% (*two-sided*) della differenza tra i due trattamenti si colloca sopra a -10 o -12%;

- per valutare la coerenza dei risultati nella popolazione ITT, l'analisi degli *end-point* primari è stata anche eseguita nella popolazione *per protocol*, dando risultati confermativi;
- le analisi concernenti la popolazione *naive* hanno fornito risultati coerenti. La stima combinata dei risultati aggiustati di questi tre studi (figura 7) mostra un vantaggio complessivo per

dolutegravir del 5,6% (IC 95% 2,5%-8,8%) senza un'evidente eterogeneità di risultati (I²=3%), nonostante la variabilità dei bracci di controllo e della terapia *backbone*.

I risultati ottenuti nel braccio di controllo dei tre studi sono superiori a quanto pianificato (incremento dal 3% dello studio FLAMINGO al 10% dello studio SPRING), senza elementi che facciano sospettare una selezione non rappresentativa della popolazione negli studi. La tollerabilità è risultata simile in tutti gli studi e non sono emerse differenze rispetto ai trattamenti di controllo. Inoltre, l'incidenza di reazioni avverse e la ripresa della conta delle cellule CD4+ mostrano una completa sovrapposibilità con i risultati derivati dalla letteratura.

Anche lo studio SAILING, applicato a una popolazione ART-resistente, ha mostrato

risultati sovrapponibili (differenza del 7,4%; IC 95% 0,7%-14,2%).

Lo studio VIKING-3 mostra la buona attività di inibizione virologica, in una popolazione senza alternative terapeutica.

Infine, la valutazione dei metodi e dei risultati degli studi condotti con dolutegravir

suggerisce che il corpo di informazioni è stato ottenuto con approcci statici rigorosi e dimostra che dolutegravir ha una attività buona, superiore rispetto ai diversi standard di trattamento (RAL, EFV e DRV) di tre diverse classi farmacologiche.

Bibliografia

- [1] Lennox JL, Dejesus E, Berger DS, et al; STARTMRK Investigators. Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55:39-48.
- [2] Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, et al; MOTIVATE Study Teams. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008;359:1429-41.
- [3] Cahn P, Haubrich R, Leider J, et al. Pooled 24-week results of DUET-1 and -2: TMC125 (etravirine; ETR) vs placebo in 1203 treatment-experienced HIV-1-infected patients. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 17-20 September 2007, abstract H-717.
- [4] Eron JJ, Clotet B, Durant J, et al; VIKING Study Group. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis* 2013;207:740-8.
- [5] Pozniak A, Mingrone H, Shuldyakov A, et al. Dolutegravir vs raltegravir in ART-experienced, integrase-naïve subjects: 24-week interim results from SAILING (ING111762). 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Atlanta GA, 3-7 March 2013, abstract 179LB.
- [6] Tivicay, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, April 2014. Disponibile online da: http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_Product_Information/human/002753/WC500160680.pdf. [Ultimo accesso: giugno 2014]
- [7] Min S, Song I, Borland J, Chen S, Lou Y, Fujiwara T, Piscitelli SC. Pharmacokinetics and safety of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor, in healthy volunteers. *Antimicrob Agent Chemother* 2010;54:254-8.
- [8] Min S, Sloan L, DeJesus E, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults. *AIDS* 2011;25:1737-45.
- [9] Dolutegravir PK Fact Sheets. Disponibile online da: www.hiv-druginteractions.org. [Ultimo accesso: giugno 2014]
- [10] Weller S, Borland J, Chen S, Johnson M, Savina P, Wynne B, Piscitelli S. Pharmacokinetics (PK) and safety of Dolutegravir (DTG) in subjects with severe renal impairment and healthy controls. 53rd ICAAC Conference, San Francisco, 10-13 September 2013, abstract A-1571.
- [11] Song I, Borland J, Savina P, et al. Pharmacokinetics of dolutegravir in subjects with moderate hepatic impairment. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Seattle, 5-9 March 2012, abstract 608.
- [12] Letendre S, Mills A, Tashima K, et al. Distribution and antiviral activity in cerebrospinal fluid (CSF) of the integrase inhibitor, dolutegravir (DTG): ING116070 week 16 results. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Atlanta GA 2013, 3-6 March 2013, abstract 178LB.
- [13] Greener BN, Adams JL, Patterson KB, et al. Single and multiple dose dolutegravir pharmacokinetics in the genital tract and colorectum of HIV negative men and women. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Atlanta GA 2013, 3-6 March 2013, abstract 531.
- [14] Kobayashi M, Yoshinaga T, Seki T, et al. In vitro antiretroviral properties of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor. *Antimicrob Agent Chemother* 2011;55:813-21.
- [15] Hightower KE, Wang R, Deanda F, et al. Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir and elvitegravir from wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes. *Antimicrob Agent Chemother* 2011;55:4552-9.
- [16] Nichols G, Lazzarin A, Maggiolo F, et al. Phase 3 assessment of dolutegravir (DTG) 50 mg twice daily (BID) in HIV-1-infected subjects with raltegravir

- (RAL) and/or elvitegravir (EVG) resistance in VIKING-3: week 24 results of all 183 subjects enrolled. 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Kuala Lumpur, 30 June-3 July 2013, abstract TULBPE19.
- [17] Akil B, Blick G, Hagins D, et al; for the VIKING-4 study team. Activity of dolutegravir (DTG) 50 mg BID versus placebo (PBO) over 7 days of functional monotherapy in patients harbouring raltegravir and/or elvitegravir resistance virus: primary endpoint results of the VIKING-4 study (ING116529). 14^o European AIDS Conference, Brussels, 16-19 October 2013, abstract PE7/3.
- [18] Daar E, Tierney C, Fischl M, et al. ACTG 5202: Final results of ABC/3TC or TDF/FTC with either EFV or ATV/r in treatment-naïve HIV-infected patients. 17th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections (CROI), San Francisco, 16-19 February 2010, abstract 59LB.
- [19] Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, et al; SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013;381:735-43.
- [20] Reese MJ, Savina PM, Generaux GT, et al. In vitro investigations into the roles of drug transporters and metabolizing enzymes in the disposition and drug interactions of dolutegravir, a HIV integrase inhibitor. *Drug Metab Dispos* 2013; 41:353-61.
- [21] Song I, Min SS, Borland J, et al. Lack of interaction between the HIV integrase inhibitor S/GSK1349572 and tenofovir in healthy subjects. *J AIDS* 2010;55:365-7.
- [22] Calcagno A, Gonzalez de Requena D, Simiele M, et al. Tenofovir plasma concentrations according to companion drugs: a cross-sectional study of HIV-positive patients with normal renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1840-3.
- [23] Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, D'Avolio A, et al. Impairment in kidney tubular function in patients receiving tenofovir is associated with higher tenofovir plasma concentrations. *AIDS* 2010;24:1064-6.
- [24] Poizot-Martin I, Solas C, Allemand J, et al. Renal impairment in patients receiving a TDF-based cART regimen: impact of TDF concentration? 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Boston, 27 February-2 March 2011, abstract 842.
- [25] Ezinga M, Wetzels J, Van der Ven A, Burger D. Kidney tubular dysfunction is related to tenofovir plasma concentration. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Seattle, 5-9 March 2012, abstract 603.
- [26] Koteff J, Borland J, Chen S, et al. An open label, placebo-controlled study to evaluate the effect of Dolutegravir (DTG, S/GSK1349572) on iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects. 51st ICAAC Conference, Chicago, 17-20 September 2011, abstract A1-1728.
- [27] Song I, Borland J, Lou Y, et al. Effects of enzyme inducers, tipranavir and efavirenz, on the pharmacokinetics of the integrase inhibitor, Dolutegravir (S/GSK1349572). 12th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Miami, 13-15 April 2011; abstract O_02.
- [28] Ford SL, Gould E, Chen S, Margolis D, Spreen W, Crauwels H, Piscitelli S. Lack of pharmacokinetic interaction between rilpivirine and integrase inhibitors dolutegravir and GSK1265744. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:5472-7.
- [29] Song I, Borland J, Min S, et al. Effects of etravirine alone and with ritonavir-boosted protease inhibitors on the pharmacokinetics of dolutegravir. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3517-21.
- [30] Song I, Borland J, Chen S, et al. Effect of atazanavir and atazanavir/ritonavir on the pharmacokinetics of the next-generation HIV integrase inhibitor, S/GSK1349572. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:103-8.
- [31] Song I, Min SS, Borland J, et al. The effect of lopinavir/ritonavir and darunavir/ritonavir on the HIV integrase inhibitor S/GSK1349572 in healthy participants. *J Clin Pharmacol* 2011;51:237-42.
- [32] Song I, Chen S, Piscitelli S, Min S. Pharmacokinetics (PK) and PK-Pharmacodynamic (PD) relationship of Dolutegravir (DTG) in integrase inhibitor (INI)-naïve subjects. 53rd ICAAC Conference, San Francisco, 10-13 September 2013, abstract 1573.
- [33] Song I, Borland J, Chen S, et al. Effect of fosamprenavir/ritonavir on the pharmacokinetics of the integrase inhibitor, dolutegravir, in healthy subjects. 51st ICAAC Conference, Chicago, 17-20 September 2011, abstract A1-1727.
- [34] Patel P, Song I, Borland J, et al. Pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor S/GSK1349572 co-administered with acid-reducing agents and multivitamins in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1567-72.
- [35] Dooley KE, Sayre P, Borland J, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62: 21-7.
- [36] Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, et al; ANRS

- 12 180 Reflate TB study group. 19th International Conference on AIDS, Washington, DC, 22-27 July 2012, abstract THLB01.
- [37] Song I, Mark S, Borland J, et al. Dolutegravir has no effect on pharmacokinetics of methadone or oral contraceptives with norgestimate and ethinyl estradiol. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Atlanta, 3-6 March 2013, abstract 535.
- [38] Johnson M, Borland J, Chen S, et al. The effect of boceprevir and telaprevir on dolutegravir pharmacokinetics, in healthy adult subjects. 14th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Amsterdam, 22-14 Apr 2013, abstract 01.
- [39] Chen S, Min SS, Peppercorn A, et al. Effect of a single suprathreshold dose of dolutegravir on cardiac repolarization. *Pharmacotherapy* 2012;32:333-9.
- [40] Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al; extended SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:927-35.
- [41] Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al; SINGLE Investigators. Dolutegravir plus Abacavir-Lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *New Eng J Med* 2013;369:1807-18.
- [42] Feinberg J, Clotet B, Khuong MA, et al. Once-daily dolutegravir (DTG) is superior to darunavir/ritonavir (DRV/r) in antiretroviral naïve adults: 48 week results from FLAMINGO (ING114915). 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Denver, 10-13 September 2013, abstract H-1464a.
- [43] Cahan P, Pozniak AL, Mingrone H, et al; extended SAILING Study Team. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority-SAILING study. *Lancet* 2013;382:700-8.
- [44] Canducci F, Ceresola ER, Boeri E, et al. Cross-resistance profile of the novel integrase inhibitor Dolutegravir (S/GSK1349572) using clonal viral variants selected in patients failing raltegravir. *J Infect Dis* 2011;204:1811-5.
- [45] Vavro C, Hasan S, Madsen H, et al. Prevalent polymorphisms in wild-type HIV-1 integrase are unlikely to engender drug resistance to dolutegravir (S/GSK1349572). *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1379-84.
- [46] Quashie PK, Mesplède T, Han YS, et al. Characterization of the R263K mutation in HIV-1 integrase that confers low-level resistance to the second-generation integrase strand transfer inhibitor dolutegravir. *J Virol*. 2012; 86:2696-705.
- [47] Underwood MR, Johns BA, Sato A, Martin JN, Deeks SG, Fujiwara T. The activity of the integrase inhibitor dolutegravir against HIV-1 variants isolated from raltegravir-treated adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;61:297-301.
- [48] Walmsley S, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir (DTG; S/GSK1349572) + Abacavir/Lamivudine once daily statistically superior to Tenofovir/Emtricitabine/Efavirenz: 48-week results, SINGLE (ING114467). 52nd ICAAC Conference, San Francisco, 9-12 September 2012, abstract H-556b.
- [49] Nichols G, Mills, A, Grossberg R, et al. Antiviral activity of dolutegravir in subjects with failure on an integrase inhibitor-based regimen: week 24 phase 3 results from VIKING-3. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow UK, 11-15 November 2012, abstract O232. *Journal of the International AIDS Society* 2012, 15(Suppl 4):18112.
- [50] Vavro CL, Huang J, Khaled MA, Yeo JM. Evolution of integrase in virus at protocol-defined virological failure from the VIKING-3 study. The International Workshop on HIV and Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies, Toronto, 4-8 June 2013, abstract 81.
- [51] Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, et al; STARTMRK Investigators. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;63:77-85.
- [52] DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, et al; GS-236-0103 Study Team. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379:2429-38.
- [53] Sax PE, DeJesus E, Mills A, et al; GS-US-236-0102 study team. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 2012;379:2439-48.

IMPATTO ECONOMICO DI DOLUTEGRAVIR NEL PAZIENTE HIV-POSITIVO

Davide Croce^(1,2), Umberto Restelli^(1,2), Marzia Bonfanti⁽¹⁾, Paolo Bonfanti⁽³⁾

⁽¹⁾Centro di Ricerca in Economia e Management in Sanità e nel Sociale, Università Carlo Cattaneo - LIUC, Castellanza (VA)

⁽²⁾School of Public Health, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa.

⁽³⁾Struttura Complessa di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera della Provincia di Lecco

1. PREMESSA

Lo scopo del presente capitolo è quello di documentare l'impatto clinico ed economico-finanziario derivante dall'introduzione di dolutegravir (DTG) nel trattamento dei pazienti HIV-positivi *naive* ed *experienced*, sia utilizzando un modello di costo-utilità sia implementando un modello di impatto sul *budget*.

2. ANALISI DI COSTO-UTILITÀ

L'analisi si prefigge l'obiettivo di quantificare i QALY (*Quality Adjusted Life Years*, anni di vita ponderati per la qualità) guadagnati sia per i pazienti *naive* sia per i pazienti *experienced*, grazie all'utilizzo di dolutegravir in combinazione con altri farmaci antiretrovirali, in comparazione con raltegravir (RAL), darunavir (DRV/r) ed efavirenz (EFV). Nel confronto con EFV, è stato tenuto in considerazione il dato di efficacia combinato di due studi clinici SPRING-1 e SINGLE (vedi capitolo 5 per i dettagli). Nello studio SPRING-1 il regime contenente DTG + backbone è stato confrontato con EFV + backbone, mentre nello studio SINGLE, che ha arruolato il maggior numero di pazienti, il regime a base di dolutegravir + abacavir/lamivudina è stato confrontato ad una combinazione a dose fissa in cui efavirenz era associato a emtricitabina/tenofovir.

I risultati verranno presentati come rapporto incrementale di costo-utilità (ICUR), ovvero come rapporto tra la differenza dei costi delle alternative terapeutiche messe a confronto e la differenza di utilità (misurata in termini di QALY).

L'analisi è stata condotta avvalendosi di un

modello di microsimulazione, in quanto ritenuto il più adatto per confrontare le caratteristiche dei pazienti nei diversi bracci di trattamento e seguirli individualmente per ogni percorso possibile.

Il modello di costo-utilità (ARAMIS-DTG *model*), sviluppato per Viiv Healthcare dalla società OptumInsight è stato adattato al contesto italiano e i risultati presentati nel presente capitolo.

Il modello di simulazione individuale utilizzato per l'analisi prende a riferimento il programma di sviluppo clinico di dolutegravir. All'interno del modello, i costi e i benefici della terapia sono considerati su un orizzonte temporale *lifetime*, adottando cicli mensili. Sia i dati di costo, sia i dati di utilità sono stati scontati utilizzando un tasso annuo pari a 3%.

Le transizioni dei pazienti sono simulate attraverso stati di salute mutualmente esclusivi, definiti in termini di diagnosi di infezione da HIV, con o senza infezioni opportunistiche. L'*health state* senza infezioni opportunistiche tiene in considerazione lo status di soppressione virale di ciascun paziente e la variazione del numero di cellule CD4+ nel tempo per tutto l'orizzonte temporale del modello stesso e si basa sul trattamento che i pazienti assumono e sulla loro carica virale al *baseline*. Nel momento in cui i pazienti passano attraverso il modello, sperimentano la progressione naturale dell'infezione da HIV, compreso: i) il calo delle cellule CD4+; ii) le conseguenze sulla salute delle diverse fasi della storia naturale dell'infezione da HIV; iii) l'efficacia di diversi regimi HAART (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*) e, da ultimo, iv) il rischio di eventi avversi associato con le terapie ART (*Anti-Retroviral Therapy*). In parallelo, i costi relativi agli eventi associati al trattamento dell'infezione da HIV e la sopravvivenza ponderata per la

qualità, sono accumulati per ogni paziente. Il verificarsi di specifici eventi è registrato per ogni individuo all'ingresso nel modello e poi fino alla morte, utilizzando opportune variabili *tracker*.

Il modello si basa su un algoritmo di trattamento strutturato e validato da direttori di Unità Operative (UO) di Malattie Infettive italiane, considerando le alternative terapeutiche messe a confronto in ogni singola simulazione.

A partire dai dati di efficacia emersi dagli studi sulle terapie oggetto di indagine e sulle successive linee di trattamento (vedi capitolo 5), vengono presi in considerazione l'incidenza delle infezioni opportunistiche e degli eventi avversi, la mortalità per fascia di età; i costi legati a trattamento di infezioni opportunistiche, malattie non-AIDS correlate, eventi avversi, test, visite e cure di routine per diversi livelli di cellule CD4+; i parametri di utilità correlati all'*health state* del paziente, eventi avversi, infezioni opportunistiche e malattie non-AIDS correlate.

Da un punto vista prettamente operativo le principali fonti di dati sono state:

- il giudizio di esperti per quanto concerne l'algoritmo di trattamento e le linee guida per gli *switch*; la frequenza dei test; gli eventi avversi; la profilassi per le infezioni opportunistiche; la validazione dei dati relativi ad altri contesti sanitari e rivisti per una contestualizzazione all'interno della realtà italiana;
- l'analisi della letteratura e di studi di

coorte relativi al trattamento dell'HIV: costi suddivisi per livelli di cellule CD4+; prevalenza di malattie di lungo termine non-AIDS correlate in pazienti HIV; *costo lifetime* delle malattie non-AIDS correlate;

- fonti epidemiologiche per gli scenari di mortalità;
- nomenclatori tariffari e prontuari farmaceutici per il costo delle terapie ART, test e visite e trattamento degli eventi avversi.

La prospettiva assunta è stata quella del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e sono stati presi in considerazione i soli costi sanitari diretti della patologia.

La figura 1 illustra le interrelazioni presenti nel modello tra il trattamento, la carica virale e le cellule CD4+.

La terapia influenza la carica virale, che a sua volta influisce sulla conta delle cellule CD4+ e quindi sulla progressione della malattia. I pazienti possono manifestare un'infezione opportunistica con una probabilità che dipende dalle caratteristiche del paziente al *baseline* (per esempio pregresse infezioni opportunistiche, nonché fattori che possono subire cambiamenti nel corso del modello, come la conta di cellule CD4+ e la durata del trattamento). I costi maturati in ciascun braccio di trattamento dipendono dal regime di ART (sequenza di terapia e durata del tempo del trattamento) e dagli eventi avversi a cui ogni paziente può andare incontro

FIGURA 1

RAPPRESENTAZIONE SCHEMATICA DELLE INTERRELAZIONI TRA TRATTAMENTO, CARICA VIRALE E CONTA DELLE CELLULE CD4

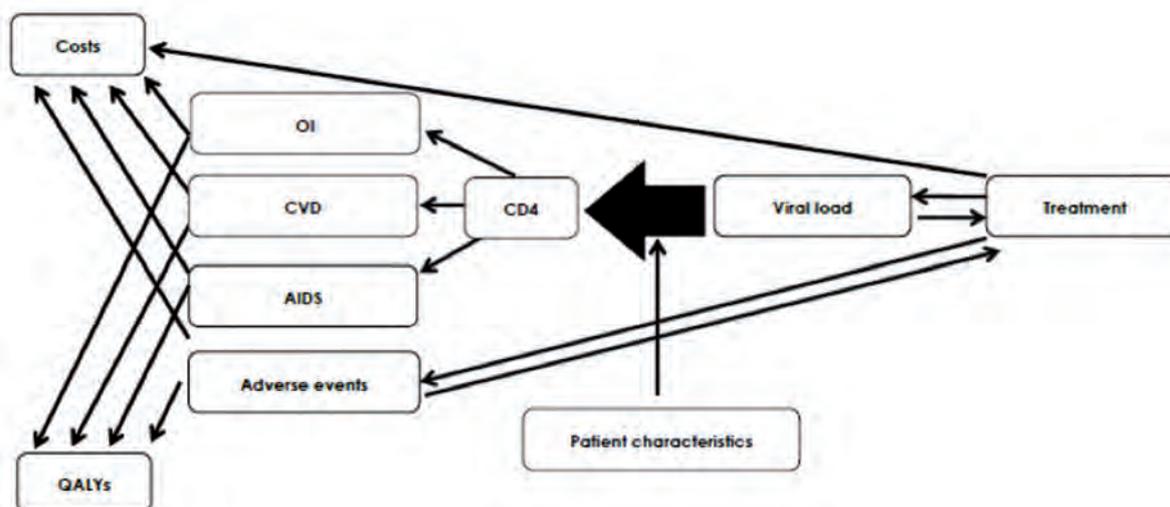
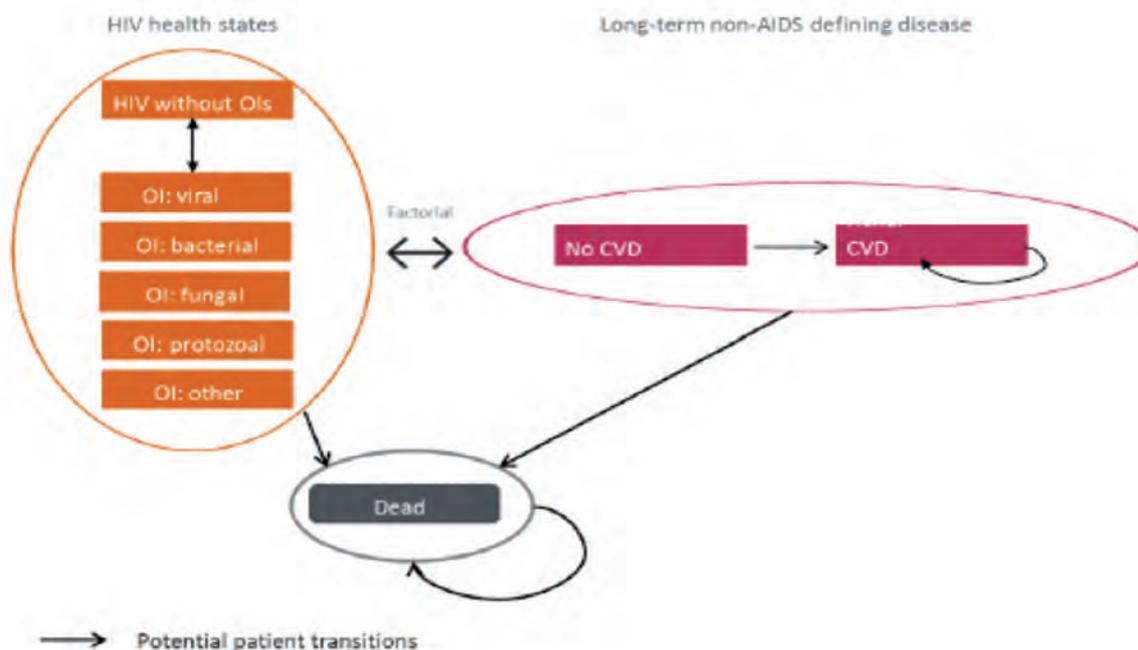


FIGURA 2

RAPPRESENTAZIONE GRAFICA DEL MODELLO DI MARKOV



(cardiovascolari, infezioni opportunistiche, AIDS), a loro volta influenzati dalla conta delle cellule CD4+. La progressione della malattia e gli eventi non-HIV correlati determineranno i QALY che gli stessi maturano lungo tutta la loro vita.

La figura 2 illustra gli *health state* del modello tra cui figurano: 6 stati di salute per l'infezione da HIV mutualmente esclusivi (dei quali 1 stato di salute senza infezioni opportunistiche e 5 stati di salute con infezioni opportunistiche acute), 2 stati di salute per le malattie cardiovascolari (mutualmente esclusivi), e la morte; inoltre, sono mostrate le possibili transizioni tra questi stati.

Ciascun paziente resta in un dato stato di salute per almeno un ciclo (un mese). All'interno di ogni ciclo, un individuo è a rischio di variazione del numero di cellule CD4+, di conseguenze legate alla malattia (infezioni opportunistiche virali, batteriche, protozoarie, fungine, altre morbosità AIDS correlate), di malattie cardiovascolari, di eventi avversi (acuti o di lungo periodo), di fallimenti di trattamento (definiti come rebound di carica virale) e di *switch* a trattamenti antiretrovirali alternativi. Questi cambiamenti sono regolati dalle caratteristiche individuali dei pazienti così come dalla storia pregressa della malattia e sono tutti registrati utilizzando variabili *tracker*.

Alcune variabili sono specificate prima che il paziente entri nel modello, mentre altre sono modificate in concomitanza delle transizioni che il paziente sperimenta attraverso il modello.

Le caratteristiche dei singoli pazienti sono state definite sulla base di quelle dei pazienti arruolati negli studi clinici in modo da migliorare la validità del modello. A ogni paziente sono state assegnate le seguenti caratteristiche di base secondo una probabilità casuale che fa riferimento alle caratteristiche al *baseline* delle popolazioni degli studi clinici: età, sesso, conta delle cellule CD4+, stato delle profilassi per le infezioni opportunistiche, punteggio Framingham (per stimare il rischio mensile di malattie cardiovascolari).

Infine, per quanto riguarda il rischio di morte, il modello effettua una distinzione tra il rischio di:

- infezione opportunistica acuta, durante la cui fase acuta (assunta della durata di 3 mesi), i pazienti vanno incontro a un maggiore rischio di morte;
- morte da malattia HIV correlata (anche per infezione opportunistica). La mortalità per HIV è in relazione inversa con la conta delle cellule CD4+ e diretta con la storia di infezioni

opportunistiche;

- malattie cardiovascolari, che aumentano il rischio di morte correlato alla specifica malattia;
- mortalità per tutte le cause. Per tener conto di questo rischio è stato applicato a tutti i pazienti HIV un tasso di mortalità standardizzato.

2.1 Costi

Sia i costi per l'assistenza sia quelli per il trattamento sono calcolati per ogni *health state* al livello di costo dell'anno 2013.

Le componenti di costo considerate nel modello sono:

- ART,
- profilassi per le infezioni opportunistiche,
- trattamento delle infezioni opportunistiche (solo per i pazienti ricoverati),
- assistenza di *routine* (visite mediche, visite specialistiche e test),
- costi di *switch* (in aggiunta alle cure di *routine*),
- costi relativi agli eventi avversi acuti (diarrea, nausea, vomito, rash cutanei, incubi/attività onirica anomala, depressione, insonnia e altri),
- costi per il trattamento delle malattie cardiovascolari.

Le tabelle 1- 7 mostrano i dati di costo per la realtà italiana espressi in euro.

2.2 QALY

I cambiamenti nei valori di utilità sono

associati nel modello a diversi stati di salute:

- stratificazione per 6 categorie di conta delle cellule CD4+ (0-50, 50-100, 100-200, 200-350, 350-500, >500);
- infezioni opportunistiche acute e post-acute sulla base di 5 categorie: virale, batterica, protozoaria, fungina, infezioni di altra natura;
- malattie cardiovascolari;
- eventi avversi acuti raggruppati nelle seguenti categorie: diarrea, nausea, vomito, *rash* cutanei, incubi/attività onirica anomala, depressione, insonnia e altri.

I valori di utilità sono attribuiti alle 6 categorie di conta di cellule CD4+ secondo i criteri dello studio di Kauf et al. (2008) [4]. Una volta che un paziente manifesta un'infezione opportunistica acuta, si applicano i valori di utilità del corrispondente stato di salute e dopo 3 mesi quelli post-infezione opportunistica, assunti come validi per tutto il tempo restante in cui il paziente sopravvive. Per i pazienti che hanno anche una probabilità di transizione nello stato di salute delle malattie cardiovascolari, si devono applicare i corrispettivi valori di utilità. Il modello non presuppone nessun rapporto additivo o moltiplicativo tra le utilità e pertanto viene applicata in tutte le condizioni di salute l'utilità più bassa. Tutti i valori di utilità e disutilità vengono applicati su base mensile, ma sono riferiti a un periodo di tempo più lungo laddove appropriato (per esempio disutilità applicata per la durata di un evento avverso).

Per quanto concerne il popolamento del modello, in assenza di dati di utilità specifici per il contesto italiano che tenessero conto del livello di specificazione del modello ARAMIS-DTG sono stati mantenuti i dati di QALY già presenti nella versione canadese.

TABELLA 1

COSTI MENSILI PER L'ASSISTENZA OSPEDALIERA DI ROUTINE (TRATTA DA [1])

| CONTA CD4+ (CELLULE/MM3) | SENZA INFEZIONI OPPORTUNISTICHE PREGRESSE (EURO) | PREGRESSE INFEZIONI OPPORTUNISTICHE (EURO) |
|-----------------------------|---|---|
| >500 | 65 | 65 |
| 350-500 | 166 | 166 |
| 201-350 | 166 | 166 |
| 101-200 | 354 | 354 |
| 51-100 | 354 | 354 |
| 0-50 | 354 | 354 |

TABELLA 2

| COSTO PER VISITA SPECIALISTICA (TRATTA DAL NOMENCLATORE TARIFFARIO NAZIONALE, 2012) | |
|---|-------|
| COSTO PER VISITA (EURO) | |
| Visita specialistica | 22,50 |

TABELLA 3

| COSTO MENSILE PER IL TRATTAMENTO DELLE INFEZIONI OPPORTUNISTICHE E LA LORO PROFILASSI (TRATTA DA INTERVISTE A ESPERTI) | | | |
|--|---------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| TIPO DI INFEZIONE | COSTO PER IL TRATTAMENTO (EURO) | TIPO DI INFEZIONE | COSTO PER LA PROFILASSI (EURO) |
| Batterica | 8.186 | CMV (Citomegalovirus) | 1.778 |
| Fungina | | MAC (Complesso Mycobacterium Avium) | 56 |
| Protozaria | | PCP (Pneumocystis carinii) | 7 |
| Virale | | | |
| Altre infezioni opportunistiche | | | |

TABELLA 4

| COSTO DELLA MORTE (RIELABORAZIONE CREMS DA [2]) | |
|--|--------------|
| SITUAZIONE DEL PAZIENTE | COSTO (EURO) |
| Nessuna infezione opportunistica progressa | 11.867 |
| Eventi AIDS correlati di durata ≤ 30 giorni | 11.867 |
| Eventi AIDS correlati di durata > 30 giorni | 11.867 |

TABELLA 5

| COSTO PER TIPOLOGIA DI TEST (TRATTA DA NOMENCLATORE TARIFFARIO NAZIONALE, 2012) | |
|---|--------------|
| TIPO DI TEST | COSTO (EURO) |
| Tropismo (maraviroc) | 156,0 |
| Genotipo | 54,2 |
| CD4+ | 17,1 |
| Viral load | 54,2 |
| HLA-B5701 (abacavir/lamivudina, ABC/3TC) | 18,8 |

TABELLA 6

| COSTO MENSILE DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI (RIELABORAZIONE CREMS DA [3]) | |
|--|-------|
| COSTO MENSILE (EURO) | |
| Malattie cardiovascolari | 225,8 |

TABELLA 7

| COSTI PER GLI EVENTI AVVERSI (TRATTA DA INTERVISTE A ESPERTI) | |
|---|--------------|
| EVENTO AVVERSO | COSTO (EURO) |
| Diarrea | 20,7 |
| Nausea | 26,9 |
| Vomito | 26,9 |
| Rash cutanei | 22,7 |
| Incubi/attività onirica anomala | 20,7 |
| Vertigini | 20,7 |
| Depressione | 20,7 |
| Insonnia | 20,7 |
| Altri eventi avversi | 24,2 |
| Costo medio per discontinuità | 20,7 |

TABELLA 8

| VALORI DI UTILITÀ UTILIZZATI NEL MODELLO ARAMIS-DTG (TRATTA DA [4-8]) | | |
|---|--|---------|
| STATI DI SALUTE | | UTILITÀ |
| CD4+ [4] | >500 | 0,798 |
| | 350-500 | 0,784 |
| | 200-350 | 0,778 |
| | 100-200 | 0,750 |
| | 50-100 | 0,742 |
| | 0-50 | 0,742 |
| CVD [5] | | 0,560 |
| IO ACUTA [6] | Batterica (MAC) | 0,561 |
| | Fungina (PCP) | 0,652 |
| | Protozoaria | 0,561 |
| | Virale (CMV) | 0,652 |
| | Altro | 0,561 |
| IO POST-ACUTA [7] | Batterica (MAC) | 0,735 |
| | Fungina (PCP) | 0,743 |
| | Protozoaria | 0,731 |
| | Virale (CMV) | 0,760 |
| | Altro | 0,770 |
| EVENTI AVVERSI [4,8] | Qualsiasi evento avverso di grado ≥ 2 | -0,012 |
| | Diarrea | -0,009 |
| | Nausea | -0,008 |
| | Vomito | -0,005 |
| | Rash cutanei | -0,010 |
| | Incubi/attività onirica anomala | -0,019 |
| | Vertigini | -0,033 |
| | Depressione | -0,054 |
| | Insonnia | 0 |
| Altri eventi avversi | -0,012 | |

CDV, malattie cardiovascolari; IO infezioni opportunistiche; CMV, Citomegalovirus; MAC, complesso Mycobacterium Avium; PCP Pneumocystis carinii

TABELLA 9

| RISULTATI ANALISI COSTO-UTILITÀ | | | | | |
|---------------------------------|--------------|---------------------------|--------|-------------------|--------|
| TERAPIA | COSTO (EURO) | COSTO INCREMENTALE (EURO) | QALY | QALY INCREMENTALI | ICUR |
| <i>Pazienti naive</i> | | | | | |
| RAL | 327.056 | 327.056 | 15,310 | 15,310 | - |
| DTG | 316.984 | -10.072 | 15,418 | +0,108 | |
| DRV/r | 312.957 | 312.957 | 15,383 | 15,383 | 35.963 |
| DTG | 320.714 | +7.757 | 15,599 | +0,216 | |
| EFV | 312.300 | 312.300 | 15,252 | 15,252 | 18.718 |
| DTG | 318.358 | +6.059 | 15,575 | +0,324 | |
| TERAPIA | COSTO (EURO) | COSTO INCREMENTALE (EURO) | QALY | QALY INCREMENTALI | ICUR |
| <i>Pazienti experienced</i> | | | | | |
| RAL | 368.397 | 368.397 | 10,324 | 10,324 | 13.119 |
| DTG | 374.085 | +5.688 | 10,757 | +0,434 | |

La tabella 8 mette in evidenza i valori di utilità utilizzati nel modello.

2.3 Analisi di sensibilità

Per testare la robustezza dei risultati è stata svolta un'analisi di sensibilità, facendo variare i seguenti parametri:

- per i pazienti *naive*, il costo delle terapie successive alla prima è stato variato di $\pm 10\%$;
- per i pazienti *experienced*, sono state eliminate le differenze in termini di resistenze tra i trattamenti nell'algoritmo.

2.3.1 Risultati clinici ed economici

I risultati delle simulazioni svolte, pari a 1.000.000, vengono presentati nella tabella 9.

Per quanto concerne i pazienti *naive*, l'utilizzo di dolutegravir risulta dominante in termini di costo-utilità rispetto all'utilizzo di RAL, rappresentando una strategia terapeutica meno costosa e più efficace in termini di QALY guadagnati dai pazienti. In questo caso, dunque, non è necessario calcolare il rapporto di costo-utilità incrementale. Dolutegravir confrontato sia con l'utilizzo di DRV/r che di EFV risulta aumentare il parametro di utilità a fronte di un incremento dei costi. L'ICUR mostra un costo per QALY aggiuntivo pari a € 35.963 e €

18.718 rispettivamente.

Per quanto concerne i pazienti *experienced*, è possibile osservare come, a fronte di un maggior costo nell'utilizzo di dolutegravir rispetto a RAL, tale strategia terapeutica comporti parallelamente un miglior parametro di utilità. L'ICUR mostra un costo per QALY aggiuntivo pari a € 13.119.

I risultati ottenuti sia nel paziente *naive* sia nel paziente *experienced* dimostrano un profilo di costo-efficacia favorevole di DTG sia a confronto con RAL che DRV/r ed EFV (considerando i valori soglia presentati più avanti), mostrando inoltre in tutte le analisi svolte una superiorità in termini di QALY guadagnati. Risulta importante sottolineare come seppure il valore soglia di costo/QALY aggiuntivo per considerare un trattamento costo efficace rispetto al comparatore, per la realtà italiana non è stato definito in modo univoco, l'Associazione Italiana di Economia Sanitaria nel 2009 ha individuato un valore che può variare tra € 25.000 e € 40.000 [12] mentre per il NICE [13] tali valori sono compresi tra £ 20.000 e £ 30.000 (corrispondente a € 25.195 e € 37.790), come da tasso di cambio medio euro/ sterlina del terzo quadrimestre 2014 (ultimo dato a disposizione - fonte EUROSTAT).

L'analisi di sensibilità ha mostrato la robustezza dei dati ricavati dalla simulazione, confermando i risultati ottenuti nei pazienti *naive* variando il costo delle terapie successive alla prima di $\pm 10\%$ e nei pazienti *experienced*

a seguito dell'eliminazione delle differenze in termini di resistenze tra i trattamenti all'interno dell'algoritmo.

3. ANALISI DI IMPATTO SUL BUDGET

3.1 Introduzione

L'obiettivo di un'analisi di impatto sul *budget* è quello di stimare le conseguenze finanziarie dell'adozione e della diffusione di un nuovo intervento sanitario all'interno di uno specifico *setting* o sistema) [9]. In questa sezione verranno presentati i risultati di un'analisi dell'impatto dell'introduzione di dolutegravir nella realtà italiana, prendendo in considerazione il punto di vista del SSN.

È stato sviluppato un modello che indaga in un orizzonte temporale triennale, con cicli annuali, la differenza tra i costi per il SSN del trattamento complessivo (farmaci antiretrovirali, ospedalizzazioni, specialistica ambulatoriale e altri farmaci) dei pazienti HIV-positivi in Italia in uno scenario in cui non è prevista l'introduzione sul mercato di dolutegravir (scenario base) e in uno scenario in cui è prevista l'introduzione di dolutegravir.

Il modello è costituito da uno scenario comune (anno 0), rappresentato dall'anno 2013, partendo dal quale sono state formulate alcune ipotesi basate su dati di letteratura e su indagini svolte per il contesto lombardo all'interno del Gruppo di Approfondimento Tecnico HIV-AIDS (GAT HIV) di Regione Lombardia.

3.2 Materiali e metodi

Di seguito si riportano le principali assunzioni alla base del modello di impatto sul *budget* strutturato.

I pazienti in trattamento all'anno 0 (85.500) sono pari alla somma del numero di persone HIV-positive in trattamento in Italia nell'anno 2012 e delle nuove diagnosi nell'anno 2013 (3.853), come indicato dall'ISS (Istituto Superiore di Sanità) [10], a cui è stato sottratto un numero di deceduti pari all'1% del totale dei trattati.

L'analisi è stata realizzata tenendo in considerazione tutta la popolazione HIV-positiva, stratificata sulla base del numero dei soggetti al loro primo trattamento antiretrovirale (di seguito "primo regime"), del numero di pazienti *experienced*, che hanno sperimentano

fallimenti virologici o cambiano terapia per problemi di tollerabilità, semplificazione o altri motivi (di seguito pazienti *experienced* non resistenti ad inibitori dell'integrasi, INSTI), e del numero dei pazienti in trattamento con INSTI (RAL) che hanno sperimentato un fallimento virologico sviluppando resistenze primarie al farmaco (di seguito pazienti *experienced* resistenti a INSTI).

Queste distinzioni nell'ambito della definizione della popolazione rispondono all'esigenza di considerare l'uso di dolutegravir in diverse tipologie di pazienti, in linea con quanto si verifica nella pratica clinica. Una volta selezionata la popolazione d'interesse, è stato inoltre quantificato il numero previsto di pazienti eleggibili.

Ad ogni ciclo annuale: entrano nel modello 3.853 nuovi pazienti, come da stime ISS per l'anno 2012; viene considerato deceduto un numero di pazienti pari all'1% di quelli in trattamento (solo tra gli *experienced*, ipotizzando uno stato di salute più compromesso in questa categoria di pazienti rispetto ai pazienti in primo regime); una percentuale di pazienti pari al 7,82% cambia terapia (questa percentuale si riferisce a un'osservazione di 12 mesi relativa al 2011-2012 svolta all'interno di 6 UUOO di Malattie Infettive di Regione Lombardia, con un numero di pazienti trattati totali pari a 10.600 circa). I pazienti in primo regime che cambiano terapia, vengono spostati nella categoria *experienced* non resistenti ad INSTI, in caso non abbiano ricevuto nell'anno precedente un trattamento con INSTI, oppure nella categoria *experienced* resistenti a INSTI, stimando una probabilità pari al 3,3% dei pazienti in trattamento con INSTI di divenire resistenti

Tra i pazienti che cambiano trattamento in ogni ciclo, il 24,3% sono pazienti in primo regime e i restanti sono pazienti *experienced* (come osservato nell'anno 2012 presso una struttura lombarda con più di 6.000 pazienti in trattamento antiretrovirale).

I pazienti *experienced* non resistenti a INSTI che cambiano terapia possono restare nella stessa categoria, ma con un differente trattamento antiretrovirale oppure, spostarsi nella categoria *experienced* resistenti a INSTI o ancora uscire dal modello a causa di decesso.

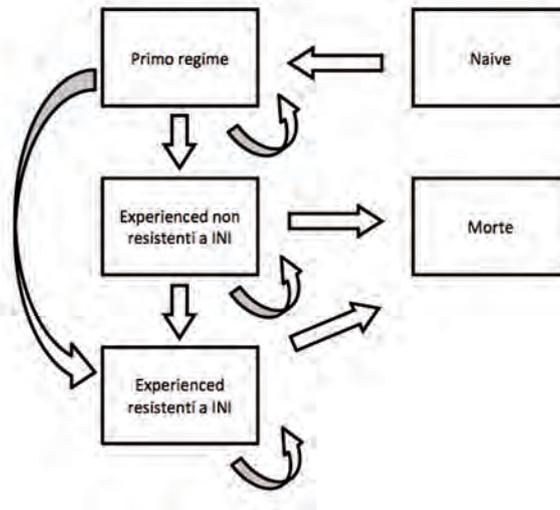
I pazienti resistenti a INSTI, possono restare nella stessa categoria oppure uscire dal modello a causa di decesso.

Il modello è rappresentato graficamente nella figura 3.

I pazienti inseriti all'interno delle 3

FIGURA 3

RAPPRESENTAZIONE GRAFICA DEL MODELLO DI IMPATTO SUL BUDGET



categorie, sono associati a differenti trattamenti. La percentuale di pazienti in trattamento per ogni terapia è stata calcolata in base a stime relative alle quote di mercato di ogni farmaco e in base a quanto osservato nello studio relativo alle 6 UUOO lombarde di Malattie Infettive citato precedentemente. L'evoluzione triennale di tali percentuali, è stata stimata in base all'opinione di specialisti del settore.

3.3 Scenario dell'analisi

La scelta dei trattamenti farmaceutici previsti dal modello è stata effettuata tenendo conto dei principali regimi attualmente presenti sul mercato, in base ai dati ottenuti da ricerche di mercato. Il modello simula l'evoluzione del mercato in un orizzonte temporale triennale modificando le quote di mercato attuali e future in presenza o assenza di dolutegravir. In questo modo, il modello tiene conto della stima dell'impatto economico sia dell'utilizzo presunto di dolutegravir, sia dello spostamento verso altre terapie esistenti.

È stato assunto che dolutegravir venga utilizzato in combinazione con un *backbone* nei pazienti *naive*, con un rapporto pari a 60% per emtricitabina/tenofovir (FTC/TDF) e 40% per abacavir/lamivudina (ABC/3TC).

Nei pazienti *experienced*, dolutegravir viene utilizzato sia in associazione a un *backbone* sia a una terapia ottimizzata di *background* (OBR). In questo scenario è stato ipotizzato un utilizzo di

dolutegravir in associazione a un *backbone* nel 40% dei casi, a OBR nel restante 60% dei casi.

Nel sottogruppo di pazienti resistenti a INSTI (che utilizzano RAL e sviluppano resistenze al farmaco), è stato assunto che dolutegravir venga utilizzato a un dosaggio di 50 mg bid (somministrazione 2 volte al giorno) e in combinazione con una OBR e venga confrontato a una terapia salvage costituita da etravirina (ETC), darunavir (DRV) e maraviroc (MVC).

I costi inseriti nel modello fanno riferimento all'anno 2013.

I costi annuali delle terapie sono stati stimati moltiplicando per 10 i costi mensili delle terapie antiretrovirali indicati nel bollettino ufficiale di Regione Lombardia del 4 marzo 2013 [11]. Precedenti analisi hanno infatti mostrato come il numero di unità terapeutiche distribuite per paziente all'anno corrispondono al fabbisogno terapeutico di circa 10 mesi, anche in virtù della non perfetta aderenza dei pazienti in terapia antiretrovirale.

Gli altri costi sono stati calcolati a partire dal lavoro di Rizzardini et al. 2012 [1], e considerando i risultati del modello di Markov utilizzato per l'analisi di costo-efficacia (vedi sezione 2). Nel dettaglio, il dato di costo per ospedalizzazioni, attività specialistica ambulatoriale e utilizzo di altri farmaci, per le terapie che non hanno previsto l'utilizzo di dolutegravir, è stato il dato medio presentato nello studio sopra citato (con distinzioni per primo regime ed *experienced*). Per i pazienti per cui è stata prevista una terapia contenente dolutegravir, il costo per ospedalizzazioni, attività specialistica ambulatoriale e utilizzo di altri

farmaci è stato modificato applicando la differenza percentuale osservata nei risultati del modello di Markov tra pazienti trattati con RAL e pazienti trattati con dolutegravir.

Vengono quindi comparati due scenari che prevedono o meno l'introduzione di dolutegravir sul mercato, al fine di calcolare l'impatto differenziale e quindi l'impatto di dolutegravir sul SSN.

Per testare la solidità dell'analisi, è stata svolta un'analisi di sensibilità, diminuendo il costo dei farmaci (-20%); applicando una tolleranza al numero di nuovi pazienti ($\pm 20\%$), alla percentuale di cambi di terapia ($\pm 20\%$), alla percentuale di pazienti resistenti a INSTI ($\pm 20\%$).

3.4 Risultati

I risultati della proiezione triennale dei due scenari, suddivisi per categoria di paziente, sono presentati nelle tabelle 10-13.

Dalle tabelle precedenti è possibile osservare come l'introduzione di dolutegravir comporterebbe un progressivo risparmio per il SSN di circa 2.2 milioni di euro in un orizzonte temporale triennale.

L'analisi di sensibilità ha portato ai risultati differenziali sul costo totale presentati nella tabella 13.

TABELLA 10

| RISULTATI DELLO SCENARIO BASE DEL MODELLO DI BUDGET IMPACT | | | | |
|--|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | ANNO 1 (EURO) | ANNO 2 (EURO) | ANNO 3 (EURO) | TOTALE (EURO) |
| COSTO PAZIENTI PRIMO REGIME | 302.997.101 | 326.110.772 | 349.061.335 | 978.169.207 |
| COSTO PAZIENTI EXPERIENCED NON INSTI-RESISTENTI | 734.338.225 | 743.227.770 | 752.983.769 | 2.230.549.764 |
| COSTO PAZIENTI EXPERIENCED INSTI-RESISTENTI | 25.720.932 | 31.872.239 | 38.150.740 | 95.743.911 |
| TOTALE | 1.063.056.257 | 1.101.210.781 | 1.140.195.844 | 3.304.462.883 |

TABELLA 11

| RISULTATI DELLO SCENARIO CON DOLUTEGRAVIR DEL MODELLO DI BUDGET IMPACT | | | | |
|--|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | ANNO 1 (EURO) | ANNO 2 (EURO) | ANNO 3 (EURO) | TOTALE (EURO) |
| COSTO PAZIENTI PRIMO REGIME | 303.224.540 | 325.875.590 | 347.728.489 | 976.828.620 |
| COSTO PAZIENTI EXPERIENCED NON INSTI-RESISTENTI | 734.971.255 | 743.678.289 | 752.749.687 | 2.231.399.231 |
| COSTO PAZIENTI EXPERIENCED INSTI-RESISTENTI | 25.466.121 | 31.296.902 | 37.185.756 | 93.948.779 |
| TOTALE | 1.063.661.917 | 1.100.850.781 | 1.137.663.933 | 3.302.176.630 |

TABELLA 12

| DIFFERENZA IN TERMINI ASSOLUTI (E PERCENTUALI) TRA LO SCENARIO CON DOLUTEGRAVIR E LO SCENARIO BASE | | | | |
|--|--------------------|----------------------|------------------------|------------------------|
| | ANNO 1 (EURO) | ANNO 2 (EURO) | ANNO 3 (EURO) | TOTALE (EURO) |
| COSTO PAZIENTI PRIMO REGIME | 227.439 (0,1%) | - 235.181 (-0,1%) | - 1.332.846 (-0,4%) | - 1.340.587 (-0,1%) |
| COSTO PAZIENTI EXPERIENCED NON INSTI-RESISTENTI | 633.030 (0,1%) | 450.519 (0,1%) | - 234.083 (0%) | 849.467 (0%) |
| COSTO PAZIENTI EXPERIENCED INSTI-RESISTENTI | - 254.810 (-1%) | - 575.338 (-1,8%) | - 964.984 (-2,5%) | - 1.795.132 (-1,9%) |
| TOTALE | 605.659 (0,1%) | - 360.000 (0%) | - 2.531.912 (-0,2%) | - 2.286.253 (-0,1) |

TABELLA 13

RISULTATI DELL'ANALISI DI SENSIBILITÀ UNIVARIATA E MULTIVARIATA

| | COSTO DIFFERENZIALE ANNO 1 (EURO) | COSTO DIFFERENZIALE ANNO 2 (EURO) | COSTO DIFFERENZIALE ANNO 3 (EURO) | COSTO DIFFERENZIALE TRIENNALE (EURO) |
|--|---|---|---|---|
| COSTO TERAPIE -20%, NUOVE DIAGNOSI ANNUE -20%, CAMBI TERAPIE ANNUI -20%, NUOVI PAZIENTI INSTI-RESISTENTI PER ANNO -20% | 375.463 | -239.093 | -1.620.965 | -1.484.595 |
| NUOVI PAZIENTI INSTI-RESISTENTI PER ANNO -20% | 656.622 | -245.898 | -2.343.430 | -1.932.707 |
| COSTO TERAPIE -20% | 471.972 | -312.642 | -2.061.389 | -1.902.060 |
| CAMBI TERAPIE ANNUI +20% | 732.266 | -286.351 | -2.602.119 | -2.156.205 |
| NUOVE DIAGNOSI ANNUE -20% | 556.763 | -308.991 | -2.236.868 | -1.989.096 |
| NUOVE DIAGNOSI ANNUE +20% | 654.556 | -410.926 | -2.826.979 | -2.583.349 |
| CAMBI TERAPIE ANNUI -20% | 479.053 | -437.856 | -2.467.906 | -2.426.709 |
| NUOVE DIAGNOSI ANNUE +20%, CAMBI TERAPIE ANNUI +20%, NUOVI PAZIENTI INSTI-RESISTENTI PER ANNO +20% | 730.882 | -452.932 | -3.091.565 | -2.813.615 |
| NUOVI PAZIENTI INSTI-RESISTENTI PER ANNO +20% | 554.697 | -474.075 | -2.720.278 | -2.639.656 |

Bibliografia

- [1] Rizzardini G, Restelli U, Bonfanti P, et al. Cost of human immunodeficiency virus infection in Italy, 2007-2009: effective and expensive: are the new drugs worthwhile. *Clinicoecon Outcomes Res* 2012;4:245-52.
- [2] Raitano M. The impact of death-related costs on health-care expenditure: a survey. *ENEPRI Research Report No. 17/February 2006*. Disponibile online da: <http://www.ceps.eu/book/impact-death-related-costs-health-care-expenditure-survey>. Ultimo accesso: giugno 2014]
- [3] Foglia E, Bonfanti P, Rizzardini G, et al. Cost-utility analysis of lopinavir/ritonavir versus atazanavir + ritonavir administered as first-line therapy for the treatment of HIV infection in Italy: from randomised trial to real world. *PLoS One* 2013;2:e57777.
- [4] Kauf TL, Roskell N, Shearer A, et al. A predictive model of health state utilities for HIV patients in the modern era of highly active antiretroviral therapy. *Value Health* 2008;11:1144-53.
- [5] Simpson KN, Luo MP, Chumney EC, et al. Cost effectiveness of lopinavir/ritonavir compared with atazanavir in antiretroviral-naïve patients: modelling the combined effects of HIV and heart disease. *Clin Drug Investig* 2007;27:67-74.
- [6] Paltiel AD, Scharfstein JA, Seage GR III, et al. A Monte Carlo simulation of advanced HIV disease: application to prevention of CMV infection. *Med Decis Making* 1998;18:S93-105.
- [7] Schackman BR, Goldie SJ, Freedberg KA, et al. Comparison of health state utilities using community and patient preference weights derived from a survey of patients with HIV/AIDS. *Med Decis Making* 2002;22:27-38.
- [8] Simpson KN, Chen SY, Wu AW, et al. Costs of adverse events among patients with human immunodeficiency virus treated with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. 17th Annual International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research International Meeting, Washington DC, USA, June 2-6, 2012.
- [9] Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices-budget impact analysis. *Value Health* 2007;10:336-47.
- [10] Istituto Superiore di Sanità, Centro Operativo AIDS. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2012. *Not Ist Super Sanità* 2013;26(9, Suppl). Disponibile online da: <http://www.iss.it/binary/publ/cont/coa2013.pdf>. [Ultimo accesso: giugno 2014]
- [11] Regione Lombardia - Percorso diagnostico-terapeutico del paziente affetto da malattia HIV/AIDS. Decreto n°1725 dell'01/03/2013.
- [12] Linee guida AIES. Vol. 10 n°2, Aprile - Giugno 2009. Disponibile online da: http://www.politichesanitarie.it/allegati/00441_2009_02/fulltext/05.Lineeguida%20%2891-99%29.pdf
- [13] NICE, guide to the methods of technology appraisals 2013. Disponibile online da: <http://www.nice.org.uk/article/pmg9/chapter/5-the-reference-case>

ANALISI ETICA IN UN PROCESSO HTA DI DOLUTEGRAVIR

Maria Luisa Di Pietro⁽¹⁾

⁽¹⁾Centro di Ricerca in Valutazione delle Tecnologie Sanitarie, Istituto di Sanità Pubblica Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

1. PREMESSA

L'utilizzo in combinazione di farmaci antiretrovirali ha rappresentato una svolta importante nella cura dell'infezione da HIV (Human Immunodeficiency Virus) con un miglioramento della durata e della qualità della vita dei pazienti [1].

Pur essendo già disponibili 6 classi di farmaci antiretrovirali (inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa, NRTI; inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa, NNRTI; inibitori delle proteasi, PI; inibitori delle integrasi, INSTI; inibitori della fusione, FI; antagonisti del CCR5), si ritiene che siano necessari ulteriori studi per migliorare potenza, tollerabilità, modalità di somministrazione dei farmaci, aderenza da parte dei pazienti e ridurre l'insorgenza di resistenza a seguito delle frequenti mutazioni del genoma virale.

Ad esempio, mentre NRTI e PI sono diventati disponibili per l'uso clinico in tempi abbastanza rapidi, è stata più difficoltosa la preparazione di un farmaco antiretrovirale in grado di inibire il processo di integrazione virale agendo sull'integrasi dell'HIV responsabile del trasporto e dell'attacco del DNA provirale ai cromosomi della cellula ospite, da cui la trascrizione delle proteine virali e il susseguente assemblaggio delle particelle virali. Il meccanismo di azione degli INSTI è di interferenza con il processo di integrazione nella sua seconda fase (*strand transfer*) [2].

Il primo inibitore dell'attività della fase di *strand transfer* dell'integrasi (INSTI) disponibile è stato raltegravir (RAL) [3], approvato sia dalla Food and Drug Administration (FDA) sia dall'European Medicine Agency (EMA) alla fine del 2007. Si tratta di un farmaco efficace contro virus resistenti ad altre classi di agenti antiretrovirali, la cui attività è stata testata su pazienti sia *naive*

sia *experienced* [4,5]. Tra i limiti di RAL, vi sono però la necessità di una doppia somministrazione giornaliera e una barriera genetica alla resistenza relativamente bassa.

Un altro INSTI, sempre di I generazione, è elvitegravir (EVG) [6], approvato da FDA nel 2012 e da EMA nel 2013. Questo farmaco che può essere somministrato una volta al giorno, va associato a un *booster* farmacocinetico che agisce sul sistema enzimatico citocromo P450 [7] e presenta una resistenza crociata con RAL [8].

La necessità di migliorare l'aderenza al trattamento (riducendo il numero di dosi e il ricorso a *booster*) e di minimizzare il fenomeno della resistenza da mutazioni del gene che codifica per l'enzima integrasi, ha portato alla messa a punto del nuovo farmaco dolutegravir (DTG), oggetto di questa valutazione etica in HTA (Health Technology Assessment). Infatti, in quanto modalità di ricerca multi-disciplinare, i programmi di HTA prevedono anche la valutazione etica sull'impiego di tecnologie sanitarie, così come quella su sicurezza, efficacia, impatto economico, impatto organizzativo, ecc. D'altra parte, una tecnologia non può dare di per sé risposte di senso e significato: è necessario tenere presenti anche i bisogni e le fragilità del soggetto (il paziente) a cui essa è destinata [9]. Un'esigenza di cui, spesso, non ci si rende conto: "chi è nato all'interno della civiltà occidentale e gode dei prodotti che la tecnica gli mette a disposizione fatica a comprendere che esista *una questione della tecnica*. Al più potrà ammettere l'ambivalenza della tecnica e accettare una distinzione, generica, tra un uso buono e uno cattivo della tecnica" [10]. Che l'etica abbia qualcosa da dire nelle questioni della tecnica è invece conseguenza del fatto che, come scrive Hans Jonas, "... la tecnica sia soggetta a considerazioni etiche consegue dal semplice fatto che la tecnica è esercizio di *potere* umano, vale a dire è una forma

dell'agire, e ogni agire umano è esposto a un esame morale" [11].

Nella pratica tuttavia tutto ciò è stato spesso disatteso per molteplici ragioni, così sintetizzate da Henk ten Have [12]:

1. concettualizzazione delle tecnologie, da parte di chi esegue i processi di valutazione, come neutrali da un punto di vista etico;
2. interesse da parte dei decisori solo a efficacia, sicurezza e costi della tecnica;
3. complessità dell'integrazione delle valutazioni etiche nei processi di HTA;
4. esiguità di risorse e competenze per eseguire le analisi etiche nei processi di HTA.

Anche se è vero, però, che si potrebbe ovviare ad alcune difficoltà con il passaggio da un approccio multi-disciplinare (giustapposizione dei singoli "saperi") a un approccio interdisciplinare (convergenza dei singoli "saperi") e con la condivisione degli statuti epistemologici e dei linguaggi delle varie discipline, resta comunque un problema di fondo: "come" realizzare questa analisi?

Mentre gli altri ambiti di indagine in HTA prevedono modalità di analisi per lo più uniformi e standardizzate, le valutazioni etiche dipendono dagli approcci e dalle metodologie utilizzate dalle diverse scuole di pensiero. Da qui la necessità di chiarire, innanzitutto, l'orientamento di riferimento in questo contributo: si tratta del sostanzialismo, che muove dal riconoscimento della centralità dell'essere umano e della preziosità della sua vita [13]. Da un punto di vista metodologico l'analisi prevede tre fasi:

1. l'esposizione del fatto biomedico (fase conoscitiva), che riguarda la raccolta dei dati relativi alla nuova tecnologia e l'individuazione dei vantaggi ricercati;
2. l'approfondimento antropologico-filosofico (fase normativa), durante il quale si esaminano i valori chiamati in causa. Si tratta, in altri termini, di valutare come l'introduzione e l'impiego della tecnologia in questione, in questo caso dolutegravir, si rapporti con una serie di principi della morale tradizionale: il principio di difesa della vita fisica, il principio di libertà-responsabilità, il principio di totalità (o principio terapeutico), i principi di socialità e di sussidiarietà;
3. l'elaborazione di un parere etico conclusivo (fase valutativa), nel quale

far emergere anche le eventuali problematiche da tenere presenti nella decisione di impiegare la tecnologia oggetto di studio.

Il materiale da cui si è attinto per la valutazione è rappresentato dai dati provenienti dalla letteratura internazionale e dagli altri ambiti di indagine relativi al programma di HTA su dolutegravir, dalla letteratura su argomenti etici affini all'argomento in esame e dall'analisi sulla logicità e sulla coerenza delle argomentazioni.

1.1 La fase conoscitiva

Dolutegravir è un inibitore dell'integrasi di II generazione, la cui efficacia e sicurezza è stata già valutata in alcuni studi clinici randomizzati (RCT) di fase IIa [14], di fase IIb (SPRING-1 [15] e VIKING 1-2 [16]) e di fase III (SPRING-2 [17], SINGLE [18], VIKING-3 [19], SAILING [20]) (vedi capitolo 5). Il farmaco, già approvato da FDA nell'agosto 2013, è stato approvato dall'EMA nel gennaio 2014.

Come gli INSTI di I generazione, dolutegravir blocca la fase di *strand transfer* dell'integrazione del cDNA (complementary DNA: DNA complementare) virale del genoma ospite [21].

Dolutegravir viene presentato come un farmaco più vantaggioso rispetto agli altri trattamenti, sempre in associazione con altri farmaci, per i seguenti motivi:

- basso dosaggio con conseguente riduzione di danni iatrogeni (ad esempio, tossicità);
- intervallo di somministrazione più lungo (ogni 24 ore) con possibile miglioramento di compliance (qualità della assunzione), aderenza e persistenza (quantità dell'assunzione) al trattamento e quindi una sua maggiore efficacia;
- non necessità di una dose di richiamo e di un *booster* farmacocinetico;
- elevata barriera genetica alla resistenza;
- capacità di agire contro virus resistenti ad altri INSTI.

1.2 La fase normativa

In un approccio etico non procedurale [22] ma centrato su una visione globale dell'essere

umano, il primo principio da rispettare è la sua vita fisica quale valore fondante tutti gli altri valori [23]. Ne consegue che la tutela della vita, la promozione della salute e della qualità della vita, il rispetto delle scelte libere e responsabili, la ricerca del bene comune, divengono criterio giustificativo del giudizio sull'impiego o sull'introduzione di una tecnologia sanitaria.

1.2.1 Il rapporto rischi/benefici

Il rispetto della vita fisica porta a giustificare il ricorso a quelle tecnologie sanitarie che non solo evitano di procurare danno al paziente, ma siano anche in grado di promuovere la sua salute. Nell'analisi etica, bisogna quindi valutare l'efficacia e la sicurezza di un trattamento con il supporto delle evidenze ricavate dagli RCT.

Come già detto, dolutegravir è stato oggetto di diversi studi clinici di fase IIa, IIb e III. I risultati in termini di efficacia e sicurezza, finora ottenuti con gli studi in fase III sono riportati nel capitolo 5 di questo report di HTA. I dati di efficacia, sicurezza e tollerabilità del dolutegravir sono stati confermati anche fino a 96 settimane dallo studio di fase IIb SPRING- 1 (dolutegravir vs EFV) su pazienti con infezione da HIV-1 *naive* per il trattamento [15].

Alla luce delle evidenze raccolte nel corso degli RCT, dolutegravir presenta un'efficacia superiore ad altri farmaci antiretrovirali e un profilo di sicurezza e tollerabilità favorevole nel trattamento di pazienti adulti HIV-1, *naive* al trattamento antiretrovirale o già trattati con antiretrovirali e con evidenza passata o attuale di resistenza ad altri INSTI. La qualità della cura potrà contribuire, senz'altro, al miglioramento della qualità della vita del paziente. Nuovi e interessanti risultati si attendono da altri RCT in corso con modelli clinici e popolazioni di studio diversi.

1.2.2 Il rispetto dell'autonomia del paziente

Il paziente deve poi essere lasciato libero di aderire o meno a un trattamento. Per questo motivo sono necessarie, da una parte, un'informazione adeguata e comprensibile all'interno di un processo comunicativo come quello che si realizza nella relazione medico-paziente e, dall'altra, l'espressione da parte del paziente della propria volontà in modo consapevole e attuale [24].

Tra le informazioni da dare al paziente HIV-positivo, a cui si propone la somministrazione di dolutegravir in associazione con altri trattamenti, vi sono: i benefici prevedibili; le difficoltà e gli eventuali rischi da assunzione; i trattamenti alternativi; l'eventuale preferibilità del trattamento rispetto ad altri e la corretta modalità di assunzione del farmaco. Le informazioni sui benefici attesi (l'efficacia, la facilità del trattamento, la modificazione della qualità di vita) e sui prevedibili rischi (i rischi del farmaco, i rischi della malattia che si vuole trattare) vanno poi contestualizzate nella condizione concreta del paziente.

L'informazione sul farmaco e sugli eventuali vantaggi derivanti dalla sua assunzione e la rilevazione del consenso risolvono, però, solo in parte il problema. Il raggiungimento di buoni risultati terapeutici non dipende solo dalla composizione del farmaco, ma anche dalla capacità del paziente di comprendere i rischi del mancato o non adeguato trattamento. Il momento comunicativo deve andare, allora, oltre la semplice informazione per divenire strumento di una vera e propria educazione alla gestione della condizione patologica da parte del paziente.

1.2.3 La ricerca del bene comune: una questione di giustizia

La limitatezza delle risorse disponibili in sanità non rende possibile un modello di giustizia che sia in grado di garantire "tutto a tutti". Nella scelta il riferimento non può, però, che essere la persona umana nella sua realtà nel contempo sostanziale e concreta con l'obiettivo di garantirle il massimo potenziale di salute consentito dalla sua condizione. La persona umana come misura dell'intervento in sanità pubblica; la tutela della salute e della vita come bene prioritario; la giustizia come strumento funzionale al bene [25]. Il discorso sulla giustizia non può essere, allora, separato dal discorso sulla condizione umana e sulla sua intrinseca dignità che diventano il punto di riferimento dirimente.

In questo contesto, trovano piena realizzazione sia la giustizia commutativa sia la giustizia distributiva. La giustizia distributiva porta a dare a ciascuno ciò che gli spetta oggettivamente (in ragione dell'essere sostanza umana) e concretamente (in ragione del bisogno specifico); la giustizia commutativa si interseca con quel principio di socialità, che

impegna il singolo a realizzare se stesso “nella” realizzazione del bene comune [26]. Nell’ambito della sanità pubblica, questo si traduce in una particolare attenzione ai bisogni di ciascuno, evitando di privilegiare le logiche del libero mercato o dell’utilità o dell’eguaglianza intesa come livellamento minimo. Con riferimento, nelle singole scelte, ai criteri di urgenza, di proporzionalità terapeutica, di sussidiarietà.

Ne consegue che il rapporto costo/beneficio non può essere anteposto al rapporto rischio/beneficio, come potrebbe risultare da una lettura meramente pragmatica: l’obiettivo primario da raggiungere rimane sempre il miglioramento delle condizioni di salute e della qualità di vita del paziente [27]. Verso questo obiettivo devono essere, anzitutto, canalizzate tutte le energie degli operatori sanitari e di chi gestisce la sanità pubblica. Nello specifico, la spesa sanitaria complessiva deve tenere conto sia dei costi economici (trattamento terapeutico, procedure diagnostiche, ecc.) sia dei costi non economici (dolore e sofferenza del paziente, qualora privato di un trattamento di provata efficacia).

Dal momento che dolutegravir si è dimostrato efficace e con un favorevole profilo di sicurezza e tollerabilità nel trattamento di pazienti adulti con infezione da HIV-1 *naive* agli antiretrovirali o già trattati con antiretrovirali e evidenza passata o attuale di resistenza ad altri INSTI, il suo impiego può essere considerato in linea con un’equa allocazione delle risorse sanitarie dal momento che l’analisi economica ne ha dimostrato la costo-efficacia.

2. LA VALUTAZIONE ETICA

Da quanto fin qui detto, si può concludere che il ricorso a dolutegravir per il trattamento dei pazienti adulti con infezione da HIV-1, *naive* agli antiretrovirali o già trattati con antiretrovirali e evidenza passata o attuale di resistenza ad altri INSTI, si presenta in generale positivo in termini di efficacia, sicurezza, tollerabilità ed impatto economico, e lascia presupporre buone compliance, aderenza e persistenza al trattamento grazie anche alla somministrazione giornaliera monodose.

Disporre di un farmaco con queste qualità significa farsi carico della responsabilità di offrire questo trattamento a tutti i pazienti che ne potrebbero trarre vantaggio. Quanto detto si dovrebbe tradurre, innanzitutto, nella minimizzazione delle disparità tra le Regioni, garantendo su tutto il territorio nazionale stessi trattamenti e possibilità diagnostiche. Sarà, poi, cura dei medici specialisti individuare le modalità che possano garantire la cura del maggior numero di pazienti selezionati in base alle singole e specifiche esigenze cliniche e alle evidenze acquisite nel corso degli RCT, non ad arbitrari “tetti di spesa” prestabiliti.

E, una volta che dolutegravir verrà immesso sul mercato, i pazienti trattati dovranno essere oggetto di un’adeguata farmacovigilanza con una grande attenzione ai dati di efficacia, sicurezza e tollerabilità che ulteriori RCT di confronto tra dolutegravir e altri farmaci potranno fornire.

Bibliografia

- [1] van Sighem AI, Gras LA, Reiss P, Brinkman K, de Wolf F; ATHENA national observational cohort study. Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals. *AIDS* 2010;24:1527-35.
- [2] Raffi F, Wainberg MA. Multiple choices for HIV therapy with integrase strand transfer inhibitors. *Retrovirology* 2012; 9:110
- [3] Nguyen BY, Isaacs RD, Teppler H, et al. Raltegravir: the first HIV-1 integrase strand transfer inhibitor in the HIV armamentarium. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1222:83-9.
- [4] Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, et al; Protocol 004 Part II Study Team. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46:125-33.
- [5] Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, et al; Protocol 005 Team. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. *Lancet*

- 2007;369:1261-9.
- [6] Wills T, Vega V. Elvitegravir: a once-daily inhibitor of HIV-1 integrase. *Expert Opin Investig Drugs* 2012;21:395-401.
- [7] Ramanathan S, Mathias AA, German P, Kearney BP. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of the HIV integrase inhibitor elvitegravir. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:229-244.
- [8] Blanco JL, Varghese V, Rhee SY, Gatell JM, Shafer RW. HIV-1 integrase inhibitor resistance and its clinical implications. *J Infect Dis* 2011;203:1204-14.
- [9] Reuzel R, Oortwijn W, Decker M, et al. Ethics and HTA: some lessons and challenges for the future. *Poiesis & Praxis* 2004;2:247-56.
- [10] Pessina A. L'uomo e la tecnica. Annotazioni filosofiche. In: Di Pietro ML, Sgreccia E. Eds. *Bioteologie e futuro dell'uomo*. Milano: Vita e Pensiero, 2003, pp 3-16.
- [11] Jonas H. *Tecnica, medicina e etica. Prassi del principio di responsabilità*. Torino: Einaudi, 1997.
- [12] Ten Have H. Ethical perspectives on health technology assessment. *Int Technol Assess Health Care* 2004;20:71-6.
- [13] Sgreccia E. Human person and personalism. *Cuad Bioet* 2013;24:115-23.
- [14] Min S, Sloan L, DeJesus E, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults. *AIDS* 2011;25:1737-45.
- [15] Stellbrink HJ, Reynes J, Lazzarin A, et al; SPRING-1 Team. Dolutegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *AIDS* 2013;27:1771-8.
- [16] Eron J, Clotet B, Durant J, et al; VIKING Study Group. Safety and efficacy of dolutegravir (DTG) in HIV-1 treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant virus: 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis* 2013;207:740-8.
- [17] Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al; extended SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:927-35.
- [18] Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al; SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *New Eng J Med* 2013;369:1807-18.
- [19] Nichols G, Lazzarin A, Maggiolo F, et al. Phase 3 assessment of dolutegravir (DTG) 50 mg twice daily (BID) in HIV-1-infected subjects with raltegravir (RAL) and/or elvitegravir (EVG) resistance in VIKING-3: week 24 results of all 183 subjects enrolled. 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Kuala Lumpur, 30 June-3 July 2013, poster TULBPE19.
- [20] Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al; extended SAILING Study Team. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* 2013;382:700-8.
- [21] Sloan RD, Wainberg MA. The role of unintegrated DNA in HIV infection. *Retrovirology* 2011;8:52.
- [22] Saarni SI, Hofmann B, Lampe K, et al. Ethical analysis to improve decision-making on health technologies. *Bull WHO* 2008;86:617-23.
- [23] Di Pietro ML, Moltisanti D. Persona. Sessualità umana e procreazione. Aspetti antropologici ed etici nell'ambito della medicina ginecologica. In: Caruso A, Ed. *Manuale di ginecologia e ostetricia*. Roma: CIC Edizioni Internazionali, 2008, pp 587-600.
- [24] Di Pietro ML. Principi di bioetica e relazione medico-paziente. In: Giusti G, Ed. *Trattato di medicina legale e scienze affini*. Padova: CEDAM, 2009, pp 541-617.
- [25] Pellegrino ED. Rationing health care: inherent conflicts within the concept of justice. In: Bondeson WD, Jones JW, Eds. *The ethical ethics of managed care: professional integrity and patient rights*. Dordrecht: Kluwer Academy Publishers, 2002, pp 1-18.
- [26] Spagnolo AG, Sacchini D, Pessina A, Lenoci M. *Etica e giustizia in sanità. Questioni generali, aspetti metodologici e organizzativi*. Milano: McGraw Hill, 2004.
- [27] Viganò F. *Disabilità e teorie della giustizia*. In Pessina A, Ed. *Paradoxa. Etica della condizione umana*. Milano: Vita e Pensiero, 2010, pp 133-64.



ELEMENTI CHIAVE PER IL PROCESSO DECISIONALE

Maria Luisa Di Pietro^(a), Flavia Kheiraoui^(a)

^(a)Centro di Ricerca in Valutazione delle Tecnologie Sanitarie, Istituto di Sanità Pubblica Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

- L'infezione da HIV rappresenta una delle patologie più diffuse e in costante crescita in tutto il mondo Occidentale, così come in Italia, dove si contano circa 94.146 soggetti sieropositivi nel 2012. Tenendo in considerazione che un quota compresa tra il 13% e 40% di pazienti sia inconsapevole del proprio stato di sieropositività, viene stimato un numero di persone viventi con HIV/AIDS compreso tra 108.214 a 156.910 soggetti.
- Nel periodo 1985-2012 sono state registrate in Italia 56.952 nuove diagnosi di infezione da HIV e solo nel 2012 sono stati registrati 3.853 nuovi casi (6,5 casi per 100.000 residenti). L'età mediana al momento della diagnosi è cresciuta costantemente a partire dal 1985, passando da 26 anni per i maschi e 24 anni per le femmine a 38 anni e 36 anni, rispettivamente, nel 2012. È cambiata anche la modalità di trasmissione del virus in quanto attualmente circa l'80% delle infezioni avviene per via sessuale, mentre in precedenza la trasmissione avveniva principalmente per via ematica e riguardava soprattutto i tossicodipendenti.
- Le recenti stime dell'ISS registrano un costante aumento di soggetti definiti *late presenter* (soggetti che al momento della prima diagnosi hanno un numero di CD4+ <350 cell/mm³ o hanno una patologia indicativa di AIDS indipendentemente dal numero di CD4+) e che rappresentano nel 2012 circa il 55,2% delle persone sieropositive.
- La mortalità per infezione da HIV/AIDS si è ridotta notevolmente nel corso degli anni, così come il tasso di letalità. Le ultime stime a disposizione riportano 41.939 soggetti deceduti al 31 dicembre 2012, mentre i dati relativi al solo anno 2012 riportano 41 casi di decesso da infezione da HIV/AIDS.
- Il quadro clinico del paziente HIV-positivo è estremamente complesso in quanto caratterizzato da un ampio spettro di manifestazioni, che vanno dalla sindrome retrovirale acuta associata all'infezione primaria, a un lungo periodo asintomatico fino alla malattia avanzata. Tale quadro clinico è spesso gravato dalla presenza di co-morbosità quali malattie cardiovascolari, renali, epatiche, disturbi dell'osso, disturbi psichiatrici e neoplasie e inoltre da una serie di patologie infettive associate al virus dell'HIV (infezioni opportunistiche e co-infezioni con i virus epatitici, in particolare l'HCV).
- Risulta fondamentale il tema della qualità della vita nel soggetto HIV-positivo, poiché l'aspettativa di vita nei pazienti è diventata sempre maggiore. I fattori che possono avere un impatto sulla qualità della vita riguardano elementi legati al progredire dell'infezione virale, quali la conta delle cellule CD4+ e la carica virale, ma anche le co-morbosità, di natura sia clinica che psicologica, e i fattori legati alla terapia, quali eventuali precedenti terapie antiretrovirali e il numero di anni in terapia, così come la scarsa aderenza raggiunta.
- Da un punto di vista economico, la patologia da HIV risulta avere un impatto rilevante sul SSN. È stata infatti stimata una spesa globale compresa tra 970 milioni e 1,29 miliardi di euro per anno, pari a circa lo 0,9% e l'1,2%, rispettivamente, del finanziamento del SSN dell'anno 2012.

- Il trattamento del paziente HIV-positivo si basa essenzialmente sulla terapia ART, dimostratasi in grado di ridurre in modo durevole la viremia a bassi valori (<50 copie/ml di HIV-1 RNA) in poche settimane, di preservare la conta dei linfociti T CD4+ e di conferire benefici clinici ai pazienti.
- Sono disponibili numerosi farmaci antiretrovirali, appartenenti a diverse classi, in grado di intervenire sulla viremia e sulla conta delle cellule CD4+, quali gli inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI), gli inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), gli inibitori delle proteasi (PI), gli inibitori delle integrasi (INSTI), gli inibitori della fusione (FI) e gli antagonisti del recettore CCR5.
- La terapia si basa sulla combinazione di due o più farmaci appartenenti alle classi menzionate; in particolare si utilizzano generalmente almeno 2 agenti NRTI (che costituiscono il *backbone* della terapia) a cui si associa un "terzo farmaco" appartenente a una delle altre classi.
- Il principale obiettivo della ART nel paziente *naive* è quello di ridurre la morbosità e la mortalità correlata all'infezione da HIV e migliorare la qualità della vita dei pazienti. Per raggiungere tale obiettivo, è necessario ottenere una soppressione massimale e durevole della carica virale plasmatica, fino a livelli di non rilevabilità, preferibilmente entro 3-6 mesi dall'inizio della terapia. La soppressione virologica consente di recuperare e preservare la risposta immunologica, ridurre i livelli di infiammazione cronica e le complicanze a essa associate e ridurre la trasmissione del virus dal soggetto trattato ad altri. Nella scelta del regime di esordio va sempre considerata una serie di fattori correlati a farmaci e combinazioni, fattori clinici e fattori non clinici.
- Il limite delle ART attualmente disponibili consiste nell'impossibilità di ottenere l'eradicazione dell'infezione: il trattamento deve essere quindi continuato a tempo indefinito, con il possibile insorgere di problemi di aderenza, di manifesta e/o iniziale tossicità d'organo/co-morbosità, di necessità di introdurre terapie concomitanti e conseguente attenzione alle interazioni farmacologiche. Per ovviare a ciò, oggi si parla di personalizzazione della ART: in condizioni di soppressione virologica (HIV-RNA <50 copie/ml), considerando le diverse tipologie di pazienti per i quali adattare il trattamento (anziani, soggetti co-infettati con HBV, *late presenter*, etc).
- Per quanto riguarda l'aderenza al trattamento, è stato riportato che essa rappresenta il secondo più importante fattore predittivo di progressione all'AIDS e alla morte, secondo solo alla conta dei linfociti CD4+: un livello di aderenza inferiore all'85% è stato infatti associato a un sostanziale aumento della probabilità di fallimento virologico. I fattori maggiormente associati all'aderenza sono legati al paziente, ai farmaci, alla relazione medico-paziente e al sistema sanitario di riferimento.
- Anche la resistenza è un problema che impatta notevolmente sulle opzioni terapeutiche ed è associata ad aumenti di morbosità e mortalità per HIV. Essa può risultare da mutazioni singole o multiple, a seconda del farmaco e della classe farmacologica. Nei casi di fallimento virologico alla ART si registra frequentemente l'emergere di ceppi virali resistenti ai farmaci, soprattutto nei confronti di farmaci a barriera genetica più bassa.
- Dolutegravir (DTG) è un inibitore dell'integrasi (INSTI) utilizzato per il trattamento dell'infezione da HIV-1 in adulti e adolescenti sopra i 12 anni di età. Come per gli altri INSTI attualmente disponibili, il suo meccanismo d'azione è basato sull'inibizione dell'integrasi dell'HIV attraverso un legame con il suo sito attivo e il blocco della fase di *stand transfer* dell'integrazione del DNA virale che è essenziale per il ciclo di replicazione dell'HIV. Dolutegravir non richiede l'aggiunta di un potenziatore farmacocinetico (*booster*).
- Nei diversi studi clinici condotti dolutegravir ha dimostrato:

a) nei pazienti *naive* al trattamento antiretrovirale

- Efficacia virologica non-inferiore verso raltegravir somministrato due volte al giorno con un profilo di sicurezza comparabile e un'efficacia clinica superiore a raltegravir nei pazienti *naive* con carica virale basale >100.000 copie/ml di HIV-1 RNA.
- Efficacia virologica superiore verso l'inibitore della proteasi darunavir/r; inoltre è stata dimostrata un'efficacia clinica superiore di darunavir/r nei pazienti *naive* con carica virale basale >100.000 copie/ml di HIV-1 RNA.
- La combinazione a dose fissa di DTG + ABC/3TC FDC dimostra un'efficacia clinica superiore a EFV/TDF/FTC

b) nei pazienti *treatment-experienced INSTI-naive*

Un'efficacia significativamente superiore, somministrato una volta al giorno, rispetto a RAL somministrato due volte al giorno, con un profilo di tollerabilità comparabile: alla settimana 24 la percentuale di pazienti virologicamente soppressi (HIV-1 RNA <50 copie/ml) è stata del 79% con dolutegravir vs 70% con RAL; $p = 0,003$; alla settimana 48 del 71% vs 64%, rispettivamente; $p = 0,03$. Studio ING111762-SAILING.

c) nei pazienti *treatment-experienced* resistenti agli INSTI (raltegravir, RAL ed elvitegravir, ELV)

Dolutegravir, somministrato due volte il giorno, dimostra un'elevata e sostenuta efficacia; infatti il 63% dei pazienti in studio ha ottenuto la soppressione virologica a 24 settimane ed il 56% dei pazienti a 48 settimane. Studio ING112574-VIKING-3.

Il profilo di sicurezza osservato è risultato simile a quello evidenziato negli studi in cui dolutegravir è stato somministrato una volta al giorno.

- L'impatto economico di dolutegravir è stato valutato attraverso un'analisi di costo-efficacia versus RAL, DRV/R e EFV e un'analisi di *budget impact*, per stimare l'impatto relativo per il SSN all'introduzione di dolutegravir sul mercato farmaceutico.
- L'analisi di costo-efficacia condotta sui pazienti sia *naive* sia *experienced*, sulla base dei dati clinici provenienti dagli studi SPRING-1, SINGLE, SPRING-2, FLAMINGO e SAILING e ha dimostrato un profilo di dolutegravir favorevole rispetto a RAL, DRV/r e EFV.
- Per quanto concerne i pazienti *naive*, l'utilizzo di dolutegravir risulta essere dominante in termini di costo-utilità rispetto all'utilizzo di RAL, rappresentando una strategia terapeutica meno costosa e più efficace in termini di maggiori QALY (Quality Adjusted Life Years) guadagnati dai pazienti mentre nel confronto con DRV/r e EFV, sebbene vi sia un maggior costo nell'utilizzo di dolutegravir, è possibile riscontrare un aumento dei valori di utilità in favore di dolutegravir con un rapporto di costo-utilità pari a 35.963 €/QALY a confronto con DRV/r e 18.718 €/QALY a confronto con EFV. Nei pazienti *experienced*, il rapporto di costo-utilità incrementale, mostra un costo per QALY aggiuntivo pari a 13.119.
- Tutti i risultati di costo-efficacia ottenuti sono al di sotto del limite superiore dei valori soglia definiti dall'Associazione Italiana di Economia Sanitaria (€ 25.000 e € 40.000) e del NICE (£ 20.000 e £ 30.000)
- L'analisi di *budget impact* ha dimostrato come l'introduzione di dolutegravir comporta un risparmio di risorse per il SSN in un orizzonte temporale di 3 anni pari a € -2.286.253.
- Dolutegravir inoltre fornisce una importante opzione nei pazienti INSTI-resistenti, dove in assenza di alternative terapeutiche si ricorre all'utilizzo di terapie salvage particolarmente costose. Inoltre tali pazienti, sono gravati da ulteriori costi derivanti dall'essere fuori

controllo virologico e questo ha un impatto rilevante in termini di risorse consumate dal SSN.

- Dal punto di vista della valutazione etica, il giudizio sull'uso di dolutegravir nel trattamento dei pazienti adulti con infezione da HIV-1, naïve agli antiretrovirali o già trattati con antiretrovirali ed evidenza passata o attuale di resistenza ad altri INSTI, è in linea generale positivo, alla luce dei dati di efficacia, sicurezza, tollerabilità e impatto economico. E' possibile, anche, presupporre buone compliance,

aderenza e persistenza al trattamento grazie anche alla somministrazione giornaliera monodose. Sarebbe, allora, auspicabile l'offerta del farmaco a tutti i pazienti che ne potrebbero trarre vantaggio, garantendone la possibilità di utilizzo su tutto il territorio nazionale. Una volta che dolutegravir verrà immesso sul mercato, i pazienti trattati dovranno essere oggetto di un'adeguata farmacovigilanza relativamente a nuovi dati di efficacia, sicurezza e tollerabilità che ulteriori studi clinici randomizzati (RCT) potranno fornire.





QIIPH - 2014, VOLUME 3, NUMBER 6

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH