

## Farmaci raccomandati vs. regimi raccomandati

Prof. Giampiero Carosi, Istituto di malattie Infettive e tropicali, Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Università degli Studi di Brescia

In entrambe le linee guida 2009 DHHS e EACS è accettato il paradigma secondo cui il regime iniziale cART è tuttora rappresentato da 2 NRTI (*backbone*) + 3° farmaco (*anchor drug*) con l'assunto che si tratta di regimi più estensivamente studiati in termini di *efficacy*, *safety*, *convenience* e *durability*. Tuttavia nelle linee-guida DHHS, quando il terzo farmaco indicato è Raltegravir l'indicazione si basa su un dato ottenuto da un unico RCT a 48 settimane.

Invece le due linee guida si basano su criteri differenti di valutazione dei dati di letteratura:

- EACS percorrendo la via "classica", produce raccomandazioni sui singoli farmaci, distinti in 2 liste (*backbone* e 3° farmaco) e consente pertanto una scelta flessibile, rivolta a "costruire" regimi "personalizzati";
- DHHS, invece, proponendo un cambiamento di approccio, raccomanda regimi di cART pre-definiti sulla base di solidi dati sperimentali (essenzialmente RCT), e prefigura la proposta di regimi "standard".

Ma al di là di questo differente assunto, entrambe le linee-guida di fatto si confrontano con la necessità della "personalizzazione" della terapia:

- EACS nelle note a margine delle raccomandazioni sui farmaci (pag 15), riferisce sui confronti di regimi che validano o limitano le scelte terapeutiche raccomandate;
- DHHS in tabella (pag 51) elenca vantaggi e svantaggi di ogni singolo farmaco componente dei regimi, in termini di *efficacy*, *safety*, *convenience* e *durability*.

E' importante infine considerare che i pazienti arruolati nei *trials* registrativi e in genere nei RCT sono selezionati sulla base di caratteristiche ben definite mentre di norma sono esclusi pazienti con problematiche particolari.

Pertanto gli schematismi delle linee-guida vengono corretti da considerazioni circa situazioni "speciali": PHI, AIDS *presenters*, *elderly*, *pregnancy*, *special populations*, *comorbidities and coinfections* HBV-HCV/TB.

Queste evenienze e l'evenienza di *Adverse Events* (AEs) pongono comunque il problema dell'adattamento della terapia iniziale verso la "personalizzazione".

Entrando nel merito delle principali differenze applicative, in DHHS rispetto a EACS si osserva un "declassamento" di NVP e ABC ma soprattutto di LPV/r da *recommended* ad *alternative* e invece un *up-grading* di RAL a *preferred* (A1).

Tuttavia sia le note EACS che le tabelle di vantaggio/svantaggio DHHS rimarcano che RAL è stato studiato nei *naives* solo in combinazione con TDF/FTC e per un limitato *follow-up* (48 w). Fra l'altro in Italia RAL non ha ancora l'indicazione per la terapia iniziale. RAL correttamente sembra quindi possedere per adesso tutti i requisiti "potenziali" per un regime preferenziale in prima linea.

Riguardo LPV/r questo resta il PI *boosted* coformulato più estensivamente studiato, pietra di paragone per tutti i *trials* di "non inferiorità" *versus* gli altri PI/r, e cimentato nel tempo in svariati regimi. Inoltre il sistema nazionale di rimborso a carico della mutualità generale, unico nel panorama internazionale, impone di considerare il parametro farmacoeconomico del costo-terapia certamente non trascurabile. I vari *restyling* migliorativi che il farmaco ha subito ne giustificano tuttora la classificazione di farmaco *recommended* dalla linee-guida EACS.