

**Programma di introduzione della profilassi
pre-esposizione (PrEP) ad HIV in Italia**

**Documento tecnico-scientifico
sul rationale di utilizzo,
la definizione delle popolazioni target
e le procedure operative di accesso e monitoraggio**

Andrea Antinori, Massimo Andreoni, Francesco Menichetti

Introduzione

La profilassi pre-esposizione (PrEP) con l'associazione dei farmaci tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) eseguita nelle persone ad alto rischio di acquisizione di HIV in maniera continua (quotidiana) o intermittente ("on demand") si è dimostrata efficace nella prevenzione della trasmissione dell'infezione di HIV. L'efficacia è stata dimostrata sia in numerosi studi clinici controllati che nelle loro estensioni "aperte" o in altri studi osservazionali, ed è fortemente correlata con l'aderenza al trattamento. Tali studi hanno inoltre fornito un'iniziale risposta ai dubbi circa il trasferimento sul campo dei risultati degli studi clinici, confermando l'assenza di rilevanti problematiche di tossicità, insorgenza di resistenze e aumento di comportamenti a rischio.

Negli US, dove la PrEP è approvata da FDA fin dal 2012, una recente survey dei CDC sugli HIV care providers che forniscono assistenza anche ai soggetti HIV-negativi, ha documentato che, nel biennio 2013-2014, il 26% degli HIV care providers aveva prescritto PrEP almeno una volta. Il 74% ha prescritto PrEP a MSM, il 30% a donne eterosessuali, il 23% a uomini eterosessuali, il 23% a donne partner di soggetti HIV-positivi al momento del concepimento, solo l'1% a persone che fanno uso di sostanze per via iniettiva (PWID).

La trasferibilità alla situazione epidemiologica italiana dei dati acquisiti con gli studi internazionali e i dati da coorti osservazionali e da survey istituzionali finora condotti in altri paesi non è però del tutto definita, in quanto nessuno degli studi è stato svolto in Italia.

Rimangono quindi aperte una serie di domande circa il modo migliore per implementare la PrEP nel nostro paese, incluse la definizione della popolazione *target* a cui offrirla, come raggiungere il target, dove e con quali modalità erogarla, come monitorare l'erogazione della PrEP e gli esiti della somministrazione, come inserire la PrEP nel normale quotidiano, come stimolarne la richiesta e favorire quindi sia l'accesso che l'aderenza al trattamento.

Nel presente documento sono analizzati il rationale di utilizzo, la definizione della popolazione target, e le procedure operative di un protocollo di accesso alla PrEP in una condizione di "real-world" in Italia.

Razionale scientifico dell'impiego della PrEP

La terapia antiretrovirale può ridurre il rischio di trasmissione di HIV. Dalla metà degli anni '90 è dimostrato che la profilassi con antiretrovirali in gravidanza può ridurre in modo efficace il rischio di trasmissione materno-fetale, stimata oggi a <1% in presenza di un appropriato trattamento della donna in gravidanza. Inoltre, i farmaci antiretrovirali sono da

tempo utilizzati per ridurre il rischio di trasmissione in caso di esposizione accidentale al virus HIV sia per via sessuale che negli operatori sanitari (profilassi post-esposizione, PEP).

Numerosi studi di popolazione e randomizzati in coppie sierodiscordanti per HIV hanno fornito evidenze consistenti sull'efficacia della terapia antiretrovirale nel ridurre il rischio di trasmissione del virus. A livello di popolazione, si è visto che aumentando l'accesso al trattamento si può ottenere una diminuzione della prevalenza di HIV nella popolazione di studio. A livello individuale, lo studio HPTN 052 ha dimostrato che l'inizio precoce/immediato della terapia antiretrovirale nel partner positivo di una coppia eterosessuale sierodiscordante riduce il rischio di trasmissione "linked" (confermata da analisi virale filogenetica) dal partner sieropositivo a quello sieronegativo del 93% (95%CI 98-88), pur in presenza di un elevato utilizzo (>95%) del condom [Ref.]. La riduzione del rischio di trasmissione "linked" associata all'utilizzo del condom è risultata nello stesso studio del 66%. Nello studio PARTNER [Ref.], il rischio di trasmissione "linked" in coppie sierodiscordanti (eterosessuali e di maschi che fanno sesso con maschi - MSM) con carica virale stabilmente non rilevabile nel partner positivo, e abitudine frequente di rapporti sessuali senza condom (in media 35-42 rapporti/anno, con una stima di numero di rapporti senza condom pari a 58.000 nel corso della durata dello studio), è stato documentato pari a zero (dopo 1.238 anni-coppia di follow-up). Tuttavia, la stima del limite superiore dell'intervallo di confidenza, indica, allo stato attuale di follow-up dello studio e in conseguenza del minor numero di atti sessuali anali senza condom osservati, un rischio pari 0.30/100 anni-coppia di follow-up per tutti i rapporti, 0.71/100 per i rapporti anali, 2.23/100 per i rapporti anali recettivi con eiaculazione. L'applicazione di programmi di trattamento come prevenzione (*Treatment as Prevention, TasP*), nell'esperienza americana e canadese, ha documentato in rapporto all'incremento della esposizione alla ART, un aumento dello stato di controllo virologico e una riduzione della resistenza di HIV.

Il razionale scientifico della profilassi pre-esposizione (pre-exposure prophylaxis, PrEP) è basato su dati scientifici e clinici, derivati inizialmente da modelli animali e successivamente dimostrati sull'uomo attraverso studi randomizzati e osservazionali. Le caratteristiche dei farmaci antiretrovirali potenzialmente utilizzabili nella PrEP sono state selezionate al fine di rispettare requisiti di potenza, rapida attività antivirale, emivita plasmatica prolungata. I farmaci utilizzati per prevenire la trasmissione sessuale di HIV devono essere in grado di diffondere nel compartimento vaginale e rettale, che

rappresentano le principali porte di ingresso del virus. Il raggiungimento di elevate concentrazioni di farmaco in questi tessuti dipende sia dalle concentrazioni plasmatiche che dalle caratteristiche chimico-fisiche che consentono una adeguata diffusione nelle mucose (frazione libera non legata alle proteine plasmatiche, liposolubilità). Ad oggi, i principali farmaci sperimentati nell'uomo in studi sulla PrEP sono tenofovir disoproxil fumarato (TDF), TDF/emtricitabina (TDF/FTC), maraviroc, cabotegravir, rilpivirina e dapivirina. Di recente è stato sperimentato il tenofovir alafenamide (TAF) combinato a emtricitabina (TAF/FTC), ma i risultati di efficacia non sono ancora disponibili. La via di somministrazione utilizzata è stata sia sistemica che topica locale, e anche iniettiva negli studi più recenti con cabotegravir e rilpivirina long-acting. I risultati di gran lunga più consistenti sono stati osservati utilizzando TDF/FTC per via generale, e questo regime rappresenta allo stato attuale lo standard di impiego di farmaci antiretrovirali nella PrEP.

Efficacia della PrEP

Diversi studi clinici sull'impiego della PrEP sono stati condotti nell'uomo (Tabella 1).

Nello studio iPrex, condotto su 2.499 uomini che fanno sesso con uomini (MSM) e donne transgender che fanno sesso con uomini, che assumevano una volta al giorno per via orale TDF/FTC o placebo, il rischio di trasmissione è stato ridotto del 44%. Il 50-60% dei partecipanti allo studio non assumeva correttamente la terapia. E' stato stimato che con tassi di aderenza elevati, documentati dalla rilevazione di concentrazioni plasmatiche dosabili di TDF, il tasso di protezione era pari al 92%. Nello studio Partners-PrEP, che ha arruolato 4.747 coppie eterosessuali sierodiscordanti che assumevano per via orale TDF (1.584), TDF/FTC (1.579) o placebo (1.584), si è osservata una riduzione relativa del rischio del 75%. Anche in questo studio la rilevazione di concentrazioni plasmatiche di TDF, espressione di aderenza alla PrEP, si associava a un tasso di protezione del 93%.

Tabella 1 – Principali trial sulla PrEP con TDF/emtricitabina o TDF orale

Clinical trial	Partecipanti	Numero	Farmaco	mITT^a efficacia come % di riduzione della acquisizione dell'infezione^b	Aderenza^c	Efficacia corretta per tasso di aderenza basata sulla rilevazione di TDF nel sangue^d

				%	(95% CI)	%	%	(95% CI)
iPrEx	MSM, TGW	2.499	FTC/TDF	44	(15-63)	51	92	(40-99)
Partners PrEP	coppie eterosessuali HIV sierodiscordanti	4.747	TDF	67*	(44-81)	81	86	(67-98)
			FTC/TDF	75*	(55-87)		90	(58-9)
TDF2	uomini e donne eterosessuali attivi	1.219	FTC/TDF	62**	(21-83)	84	78	(41-94)
Bangkok Tenofovir Study	PWID	2.413	TDF	49	(10-72)	84	84	(73-99)
PROUD	MSM	544	FTC/TDF	86	(64-96)	88	-----	-----
ANRS-IPERGAY	MSM	400	on-demand FTC/TDF [#]	86	(40-98)	86 (TDF) 82 (FTC)	circa 100%	-----
Fem-PrEP	donne eterosessuali attive	2.120	FTC/TDF	6	(-52-41)	26	< 40%	-----
VOICE	donne eterosessuali attive	5.029	FTC/TDF	-4	(-49-27)	29	<30%	-----

^a criterio intention-to-treat modificato (mITT);

^b esclusi solo i soggetti arruolati e riscontrati come infetti dopo la randomizzazione e quelli senza visite o test HIV nel follow-up;

^c aderenza misurata mediante pill count o rilevazione farmacocinetica di TDF nel plasma (HPLC o spettrometria di massa);

^d percentuale di riduzione dell'incidenza di infezione da HIV tra quelli con TDF rilevabile nel sangue, rispetto a quelli con senza TDF rilevabile.

* efficacia per sesso: (TDF) 66% negli uomini e 71% nelle donne; (TDF/FTC) 84% negli uomini e 63% nelle donne. Effetto protettivo non statisticamente differente nei due sessi;

** efficacia per sesso: (TDF/FTC) 80% negli uomini e 49% nelle donne (mITT); 82% negli uomini e 75% nelle donne (as-treated cohort);

regime "on-demand" costituito da: FTC/TDF 2 compresse o 2 placebo < 24 ore prima del rapporto sessuale, poi TDF/FTC 1 compressa o 1 placebo 24 ore più tardi, poi TDF/FTC 1 compressa o placebo 48 ore dopo il rapporto sessuale;

FTC, emtricitabine; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; MSM, uomini che fanno sesso con uomini; TGW, donne transgender che fanno sesso con uomini; PWID, persone che usano sostanze per via iniettiva.

Nello studio TDF-2, 1.219 persone (di cui il 49% donne) venivano randomizzate a ricevere TDF/FTC o placebo. Nell'analisi ITT modificata, 33 partecipanti si infettavano durante lo studio, 9 nel gruppo TDF/FTC e 24 nel gruppo placebo, con un tasso di efficacia del 62%. Nell'analisi di sottogruppo in base al genere, l'efficacia risultava dell'80% negli uomini e del 49% nelle donne (mITT), e dell'82% negli uomini e del 75% nelle donne (*as-treated analysis*).

Lo studio PROUD, in Inghilterra, ha randomizzato 544 MSM a ricevere TDF/FTC come PrEP immediatamente o dopo un periodo differito di 1 anno. La strategia di PrEP immediata si associava a una riduzione relativa dell'86% del rischio di trasmissione. Lo stesso livello di riduzione del rischio di trasmissione dell'86% si osservava in Francia nello studio ANRS-IPERGAY, in cui 414 persone MSM erano randomizzate tra PrEP con TDF/FTC e placebo. Nell'ANRS-IPERGAY il protocollo di somministrazione di TDF/FTC (o placebo) era non quotidiano, ma "*on-demand*" (2 compresse 2-24 ore prima del rapporto sessuale + 1 compressa 24 ore più tardi, e 1 ulteriore compressa 48 ore dopo la prima assunzione). Nell'arco di un mese, il numero medio di compresse di TDF/FTC o placebo assunte era di 16, pari alla metà rispetto a un regime a somministrazione quotidiana. In caso di più rapporti consecutivi, i pazienti erano comunque istruiti ad assumere una compressa al giorno fino all'ultimo rapporto, seguita dalle due dosi post-esposizione. Nello studio ANRS-IPERGAY, i tassi di protezione elevati (86%) sono stati documentati nonostante il 29% dei soggetti aveva assunto TDF/FTC a una dose sub-ottimale, e solo il 43% dei soggetti arruolati era definibile nei criteri di un'assunzione corretta secondo protocollo. Questo tipo di somministrazione intermittente, nelle condizioni dello studio, in cui era associato un pacchetto di misure preventive (peer counselling da parte di un membro della community, profilattici e gel, trattamento delle malattie sessualmente trasmesse), ha dato livelli di protezione vicini al 100% in pazienti aderenti. Infine, nello studio Bangkok Tenofovir Trial, 2.413 soggetti thailandesi che facevano uso di sostanze per via iniettiva (PWID), sono stati randomizzati a ricevere TDF o placebo, insieme a counselling sulla prevenzione, profilattici e somministrazione di metadone. Il tasso di riduzione della trasmissione di HIV è risultato pari al 49%.

In due studi, entrambi condotti su donne africane, la PrEP non ha dato risultati soddisfacenti in termini di protezione. Lo studio FEM-PrEP ha arruolato 2.120 donne in Kenya, Tanzania e Sud Africa, e non sono stati osservati tassi di protezione

significativamente differenti tra TDF/FTC e placebo, con una riduzione del rischio di trasmissione associata a TDF/FTC di appena il 6%. Il livello di aderenza al protocollo delle donne partecipanti era comunque inferiore al 40%. Nello studio VOICE, TDF/FTC orale, TDF orale, TDF gel vaginale e placebo sono stati confrontati in 5.029 donne in Sud Africa, Uganda e Zimbabwe. Lo studio è stato interrotto, in quanto sia con TDF che con TDF/FTC per via orale i tassi di infezione sono stati più elevati che con il placebo. Anche in questo studio l'aderenza delle partecipanti è stata molto bassa, inferiore al 30%. Percentuali più basse di efficacia nel sesso femminile sono state riscontrate anche nei due studi su coppie eterosessuali sierodiscordanti condotti in Africa, Partners-PrEP (Kenya e Uganda) e TDF-2 (Botswana). La differenza di efficacia nella popolazione femminile dello studio TDF-2 osservata applicando sia il criterio mITT (49%) che il criterio *as-treated* (75%), fa ritenere che la bassa aderenza al protocollo abbia avuto un ruolo determinante come fattore di insuccesso della PrEP nella popolazione femminile anche in questo studio.

Resistenze di HIV in corso di PrEP

Da un punto di vista virologico, nella PrEP, l'elemento principale da considerare è rappresentato dalla possibile trasmissione di isolati virali resistenti. In tal senso, la probabilità di selezionare mutazioni associate a resistenza in corso di mono- o bi-terapia è un fattore di cui tenere conto, come dimostrato dall'elevato rischio di trasmissione di mutanti di HIV resistenti in corso di profilassi materno-fetale con nevirapina in singola dose. Il regime utilizzato per la PrEP non dovrebbe avere inoltre una frequenza di resistenza primaria rilevante. La combinazione TDF/FTC, presenta una barriera genetica alla selezione di mutanti resistenti più elevata di quella della nevirapina. TDF/FTC è comunque il backbone nucleosidico più largamente utilizzato per la terapia della persona HIV naive, e potrebbe di conseguenza presentare la controindicazione, in caso di infezione trasmessa durante PrEP, del rischio di resistenza, anche solo sulla base di una selezione di quasispecie virali minoritarie. L'impiego di tecniche di sequenziamento a più elevata sensibilità (ultra-deep sequencing o allele-specific mutations) consente infatti di rilevare, nei soggetti che falliscono alla PrEP e mostrano una sierconversione, varianti minoritarie che albergano mutazioni conferenti resistenza a tenofovir (K65R, K70E). Comunque, nella maggior parte degli studi, nessuna mutazione di resistenza a tenofovir è stata rilevata nei pazienti che hanno presentato una sierconversione come effetto di fallimento alla PrEP. Il tasso di infezione con virus resistente come conseguenza di fallimento alla PrEP è da considerare evento raro, riscontrato negli studi registrativi nel 4%

dei casi di sieroconversione e nello 0.1% dei soggetti esposti (Tabella 2). I rari casi di infezione con virus resistente sono legati in buona parte alla presenza di trasmissione di mutanti M184I/V che conferisce resistenza primaria fenotipica a lamivudina o emtricitabina, anche se è stata riportata anche l'infezione con virus HIV multi-resistente. La bassa frequenza di selezione di resistenza nei soggetti infettati negli studi di PrEP dopo la randomizzazione, conferma che i bassi livelli di esposizione a farmaco e l'aderenza subottimale sono le cause principali di fallimento della strategia.

Tabella 2 - Numero di sieroconversioni con HIV resistente durante assunzione di PrEP

Trial	N. di soggetti inclusi su criterio mITT (farmaco per via orale)	HIV-positivi dopo arruolamento (resistente/sieroconvertiti)
iPrEx	1.224	0/36
Partners PrEP	3.140	4/51
TDF2	601	0/10
FEM-PrEP	1.024	4/33
VOICE	1.978	1/113
PROUD	275	1/3
ANRS-IPERGAY	199	0/2
TOTAL	8.441	10/248 (4%) sieroconvertiti per HIV
Totale modificato	8.441	10/8.441 (0.1%) esposti

Sicurezza della PrEP con TDF/FTC

Negli studi iPrex e Partners-PrEP, l'incidenza di eventi avversi e di eventi avversi seri è risultata non differente tra PrEP e placebo. Negli studi PROUD e ANRS-IPERGAY, gli effetti collaterali più frequenti sono risultati la nausea e i disturbi digestivi. Nello studio Partners-PrEP un significativo declino dei valori di filtrato renale (e-GFR) è stato osservato nei soggetti che assumevano TDF e TDF/FTC, e nello studio iPrex una riduzione del filtrato renale si associava a un'età >40 anni e a valori più bassi (<90 ml/min) di filtrazione glomerulare all'arruolamento. In base a dati osservazionali, la frequenza del monitoraggio della tossicità della PrEP potrebbe essere differente in base ai gruppi di età, alla luce del

maggior declino dei valori di filtrato renale in soggetti con >40 e >50 anni. Sempre nel Partners-PrEP, nei soggetti che assumevano TDF/FTC, si è osservata una maggiore incidenza di proteinuria tubulare, sebbene i quadri di disfunzione tubulare prossimale siano risultati rari e non significativamente associati alla esposizione a TDF. Riguardo la tossicità ossea, nello studio iPrex è stata documentata una maggiore riduzione della densità minerale ossea (BMD) nei soggetti randomizzati a TDF/FTC rispetto a placebo, sia a livello della testa del femore che della colonna lombare. Le alterazioni della BMD si dimostravano reversibili dopo 6 mesi dalla sospensione della PrEP e non si osservava nessuna differenza nella frequenza di fratture tra TDF e placebo.

Compensazione del rischio e malattie sessualmente trasmissibili (MST) in corso di PrEP

Uno dei quesiti aperti sulla PrEP è relativo alla “*risk compensation*”, ovvero alla possibilità che, tra gli utilizzatori di PrEP, l’effetto protettivo farmacologico possa comportare un aumento dei comportamenti sessuali a rischio e, conseguentemente, dell’incidenza delle malattie sessualmente trasmissibili (MST). Nello studio iPrex, non si è osservata una compensazione del rischio. Sia nel gruppo che assumeva TDF/FTC che nel gruppo placebo, vi era una significativa riduzione dei rapporti anali ricettivi durante lo studio, con un aumento significativo dell’utilizzo di profilattici nella popolazione in studio. Nello studio Partners-PrEP, la proporzione di soggetti che riferivano rapporti sessuali non protetti nell’ultimo mese, si riduceva dal 27% a inizio studio al 13% a 12 mesi fino al 9% a 24 mesi. Nello studio ANRS-IPERGAY, non si è osservato un cambiamento, tra l’arruolamento e il follow-up, del numero totale dei rapporti sessuali, del numero di rapporti anali ricettivi non protetti, e della proporzione dei rapporti anali non protetti durante i rapporti sessuali più recenti. Tuttavia, al di fuori degli studi registrativi, come dimostrano i dati di survey della coorte Kaiser Permanente in 143 utilizzatori di PrEP, si è osservata una riduzione dell’uso del profilattico dopo 6 mesi di assunzione della PrEP.

In merito all’incidenza di MST, nella popolazione inclusa negli studi sulla PrEP la prevalenza di MST è in genere elevata, ma non si è osservato un aumento di incidenza associato all’uso della PrEP durante il periodo di studio. Negli studi PROUD e ANRS-IPERGAY, la frequenza di MST batteriche nelle persone randomizzate a ricevere TDF/FTC è risultata rispettivamente del 57% e del 41%, non differente da quanto osservato nei bracci di controllo dei due studi.

Un ulteriore aspetto relativo alla compensazione del rischio è rappresentato da rischio di acquisizione di infezione da HCV nelle persone che ricevono PrEP. L'incidenza di nuove infezioni da HCV negli MSM è stata documentata in aumento a partire dagli anni 2000, con tassi del 4,8/1000 per anno in Francia, 4,8/1000 per anno in Taiwan, 11/1000 per anno in Olanda, 41/1000 per anno in Svizzera, 16/1000 per anno in US. Di recente, una prevalenza più elevata del dato atteso è stata registrata in MSM HIV-negativi arruolati in un programma di PrEP in Olanda, con un tasso del 4.8% [95%CI 2.9%-7.5%]. Il genotipo di HCV era 1b nel 73% dei casi, e tutti gli MSM HCV+ erano parte di HCV clusters MSM-specifici comprendenti MSM sia HIV+ che HIV-. Dati dalla città di Londra indicano che gli MSM HCV+ ma HIV-negativi hanno fattori di rischio simili agli MSM HIV-positivi. L'insieme di tali dati suggerisce di considerare l'infezione da HCV come una vera e propria MST in questa popolazione di MSM ad alto rischio di acquisire HIV.

Beneficio della PrEP a livello di popolazione

Diversi studi randomizzati (vs. placebo e immediate vs. deferred) hanno documentato un'efficacia elevata della PrEP con TDF/FTC nel ridurre il rischio di acquisizione di HIV per via sessuale nelle popolazioni (MSM, uomini e donne eterosessuali) ad alto rischio considerate. Il beneficio a livello individuale è risultato pari a una riduzione del rischio del 62%-86%, che aumenta a >90% nei soggetti con aderenza ottimale ai protocolli di somministrazione.

Oltre al beneficio individuale, è stato ipotizzato, in studi di popolazione e di costo-efficacia, un potenziale impatto della PrEP a livello di popolazione, in particolare nei gruppi a rischio più elevato di trasmissione di HIV. Modelli matematici hanno dimostrato che l'impatto della PrEP a livello di popolazione dipende sia dal grado di copertura della popolazione target, sia dal livello individuale di protezione (dipendente in primo luogo dal grado di aderenza della persona che assume PrEP). In una condizione di elevato grado di copertura della popolazione di alto livello di protezione individuale, è stato dimostrato che la PrEP può avere un impatto rapido e forte sul tasso di incidenza di HIV nella popolazione esposta. Ad esempio, una strategia di erogazione della PrEP che garantisca un coverage di almeno l'80% nella popolazione MSM HIV-negativa ad alto rischio (con >1 partner sessuale nell'ultimo anno), assunta con un'aderenza che garantisca protezione per almeno l'80% dei giorni, potrebbe ridurre l'incidenza di HIV nella popolazione target del 50% entro 1 anno. In Francia, nel primo anno di introduzione della PrEP mediante RTU, circa 3.500 persone ad alto rischio sono entrate nel programma di somministrazione. Tale numero,

pur consistente, non è in grado di garantire un coverage dell'intera popolazione a rischio che permetta di ottenere benefici a breve termine sull'incidenza di nuove infezioni da HIV nella popolazione target. Con un'assunzione più realistica, sia in termini di coverage che di aderenza alla PrEP, va enfatizzato che l'introduzione della PrEP non può essere distinta da un più complessivo e integrato intervento di prevenzione. In ogni caso, i dati di popolazione al momento disponibili, essenzialmente derivati da modelli matematici, suggeriscono di includere le misure di beneficio a livello di popolazione come indicatori di outcome degli interventi o programmi di implementazione della PrEP, e di considerare il monitoraggio e il supporto dell'aderenza alla PrEP come componenti essenziali dell'attuazione dei programmi di intervento.

Costo-efficacia della PrEP

L'aspetto relativo i costi è fondamentale nella decisione di implementare la PrEP come strumento di prevenzione di HIV. Il costo della PrEP è al momento stimato intorno ai €5.000/anno, in base al costo attuale della terapia con TDF/FTC a livello di spesa ospedaliera, in base ai costi di detta terapia nel trattamento dei pazienti con infezione da HIV. Tale costo, a livello individuale, è comunque minimo, se paragonato ai costi sociali del trattamento e follow-up di un soggetto infetto life-time, stimato intorno a 1 milione di €. In tal senso, la costo-efficacia di un intervento di PrEP dipende strettamente dal numero di soggetti HIV-negativi ad alto rischio da trattare per evitare 1 infezione da HIV. E il numero di soggetti da trattare per prevenire 1 nuova infezione dipende, oltre che dal grado di efficacia della PrEP dalla prevalenza dell'infezione da HIV nella popolazione target dell'intervento preventivo. Dai dati dello studio PROUD, si evince che in un contesto di prevalenza di HIV del 9% nella popolazione target, è necessario trattare 13 persone a rischio per evitare una sierconversione da HIV. Se la prevalenza della popolazione target, pur elevata è inferiore, ad esempio pari al 2%, il numero di persone che devono essere trattate con PrEP per prevenire 1 nuova infezione è più elevato, pari a 58 persone. E' evidente che il costo della PrEP (e, conseguentemente, la sua costo-efficacia) dipende dal costo della combinazione e dalla possibilità, vista l'imminente scadenza del brevetto di TDF, di impiegare per la PrEP la formulazione generica del farmaco.

In base a dati da studi su MSM in Nord America, è stato stimato che la introduzione della PrEP in MSM che vivono in US dovrebbe avere un costo annuale di \$ 160.000 per QALY (quality adjusted life years) guadagnato in uno scenario life-time. Questo, assumendo un tasso di efficacia della PrEP in MSM del 44% (in base ai risultati dello studio iPrex).

Considerando scenari alternativi, in cui l'efficacia può aumentare in base al miglioramento dell'aderenza al protocollo (92%, sempre dai dati dell'iPrx corretti per aderenza >90%), la PrEP risulta cost-saving, con un ICER che arriva a \$ 800/QALY guadagnato.

In Europa, dati da uno studio di costo-efficacia recentemente effettuato in Olanda stimano la CE della PrEP, assumendo un'efficacia protettiva dell'80% e al costo attuale di TDF/FTC, pari a €11.000 per QALY guadagnato quando la strategia è somministrata quotidianamente, mentre la CE scende a €2.000 per QALY guadagnato se somministrata "on-demand". Di recente, è stato anche stimata la costo-efficacia della PrEP "on-demand" (protocollo impiegato nello studio ANRS-IPERGAY), e la PrEP è risultata cost-saving. Studi recenti dimostrano che il costo della PrEP dovrebbe essere ridotto al fine di risultare costo-efficace (in base alla soglia di costo-efficacia di <\$100.000/QALY evitato), in un eterogeneo e variabile tasso di prevalenza di background nella popolazione target candidabile a tale intervento.

Posizione delle Linee-guida sulla PrEP

Diverse linee guida raccomandano oggi la PrEP come strumento di prevenzione della trasmissione di HIV in soggetti a rischio. Tra queste, le linee-guida WHO 2016, quelle US dei CDC 2014, quelle EACS 2017, quelle BHIVA/BASHH 2016, e quelle Italiane della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) 2016 in collaborazione con il Ministero della Salute (Tabella 3). In tutti i documenti le popolazioni target sono indicate in MSM, TGW (donne transgender che fanno sesso con uomini) e uomini e donne eterosessuali ad alto rischio. Non tutti i documenti raccomandano la PrEP nelle persone che fanno uso di sostanze per via iniettiva (PWID), mentre le linee-guida italiane raccomandano tale strategia anche, oltre che nei partner di soggetti HIV-positivi (limitatamente alle fasi di replicazione virale attiva del partner positivo), anche nelle donne HIV-negative in coppie HIV sierodiscordanti al momento del concepimento. Tutti i documenti raccomandano di utilizzare la PrEP in combinazione con altre strategie preventive. I soggetti che accedono a un programma PrEP devono seguire un piano di monitoraggio, sia del test HIV che dei parametri di laboratorio validi al fine di controllare eventuali effetti tossici, che del livello di aderenza alla PrEP durante il trattamento.

Tabella 3 – Indicazioni alla PrEP e raccomandazioni per il monitoraggio nelle principali linee-guida.

	WHO 2016 ¹	EACS 2017 ²	US CDC 2014 ³	BHIVA– BASHH 2016 ⁴	SIMIT-MdS 2016 ⁵
Popolazioni con indicazione alla PrEP groups	MSM, TGW MSM, eterosessuali, PWID	MSM, TGW MSM, eterosessuali	MSM, PWID, eterosessuali	MSM, TGW MSM, eterosessuali	MSM, eterosessuali, sex workers, PWID, partners HIV+, donne in coppie sierodiscordanti al concepimento
Prima della PrEP					
HIV test	3° generazione	4° generazione	Si	4° generazione	4° generazione
HBV test	Si	Si	Si	–	Si
Test di funzionalità renale	Creatinina sierica	In accordo con le raccomandazioni sull'uso di TDF	Creatinina sierica	–	Creatinina sierica (con e-GFR sec. CG)
Regime					
Quotidiano	–	Si	Si	Si	Si
On-demand	–	Si	–	Si	Si
Follow-up					
Aderenza	Si	Si	Ogni 3 mesi	Entro 1 mese	Si
HIV test	Regolare	Ogni 3 mesi	Ogni 3 mesi	Ogni 3 mesi	Ogni 3 mesi
Test di funzionalità renale	Al 3° mese e poi annualmente	In accordo con le raccomandazioni sull'uso di TDF	Al 3° mese e poi ogni 6 mesi	Ogni 3 mesi	Al 3° mese e poi ogni 6 mesi
Densità minerale ossea	–	In accordo con le raccomandazioni sull'uso di TDF	–	–	
MST screening	–	Regolarmente (incluso HCV)	Ogni 3 mesi	Ogni 3 mesi	Ogni 6 mesi

MSM=uomini che fanno sesso con uomini; TGW MSM=donne transgender che fanno sesso con uomini; PWID=persone che fanno uso di sostanze iniettive; MST=malattie sessualmente trasmissibili; TDF=tenofovor disoproxil fumarato.

1. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach - Second edition, June 2016: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/> (accessed September 2016); 2. EACS Guidelines 2017: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.2-english.pdf; 3. US Public Health Services. Preexposure Prophylaxis For The Prevention of HIV Infection In The United States, 2014. <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/guidelines/PrEPguidelines2014.pdf> (accessed May 2016); 4. BHIVA–BASHH Position Statement on PrEP in UK. Second Update May 2016: <http://www.bhiva.org/documents/Publications/BHIVA-BASHH-Position-Statement-on-PrEP-in-UK-May-2016.pdf> (accessed May 2016)

Elementi di criticità per l'introduzione della PrEP in Italia

Dopo la estensione di indicazione europea dei farmaci tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (profilassi pre-esposizione in combinazione con altre misure per ridurre il rischio di trasmissione di HIV-1 per via sessuale), rimangono aperte questioni quali la rimborsabilità e le modalità prescrittive, che EMA comunque vincola a medici con esperienza nel management dell'infezione da HIV.

La trasferibilità alla situazione epidemiologica italiana dei dati acquisiti con gli studi finora condotti non è del tutto definita. In primo luogo, nessuno degli studi di cui siano disponibili i risultati è stato condotto in Italia, e quindi non vi sono dati di efficacia specifici per il contesto epidemiologico e sociale dell'infezione da HIV nel nostro paese. Inoltre, in Italia non sono disponibili dati consistenti relativi alla numerosità della popolazione destinataria dell'intervento, della capacità di raggiungerla, dell'accettabilità e fattibilità dell'offerta.

Sulla base delle evidenze conosciute sono state emanate dagli organismi internazionali e dalle società scientifiche linee guida per l'utilizzo della PrEP. Lo scenario di raccomandazioni è comunque in continua potenziale evoluzione.

Per quanto riguarda la situazione italiana, permangono una serie di domande circa il modo migliore per implementare la PrEP, incluso a chi offrirla, come raggiungere il target, dove erogarla e come stimolarne la richiesta e favorire l'aderenza al trattamento.

Un'ulteriore criticità è rappresentata dalla necessità di contrastare il possibile progressivo ricorso alla automedicazione, al fine di evitare un percorso di somministrazione incontrollata, senza una valutazione di esiti

Definizione della popolazione target per la PrEP in Italia

Le linee-guida WHO 2016, raccomandano che la PrEP dovrebbe essere offerta come uno strumento preventivo aggiuntivo nelle persone che abbiano un rischio "sostanziale" di acquisire l'infezione da HIV, nell'ambito di un approccio preventivo combinato.

Una persona a rischio "sostanziale" di infezione da HIV è definibile come facente parte di una popolazione con un'incidenza di HIV superiore al 3x100 anni-persona (3%PY), in assenza di un intervento di PrEP. Il rischio individuale, all'interno di una popolazione a rischio "sostanziale" di trasmissione di HIV è variabile, e dipende dai comportamenti individuali e dalle caratteristiche del partner sessuale. Le persone a rischio sostanziale di acquisire HIV sono presenti nella maggior parte dei paesi, e comprendono alcune popolazioni vulnerabili e anche persone non identificate come target.

A supporto della valutazione individuale del rischio può essere utilizzato il seguente score (score per la valutazione del rischio per esposizione sessuale, *adattato da Smith DK*). In caso di score ≥ 10 , la persona è candidabile alla prEP e ad altri interventi intensivi di prevenzione. In caso di score ≤ 9 , la persona è candidabile a interventi preventivi standard.

Età:	<input type="radio"/> 5 18-28	<input type="radio"/> 8 29-40	<input type="radio"/> 2 41-48	<input type="radio"/> 0 >49	<input type="checkbox"/>
Negli ultimi 3 mesi, numero partner:	<input type="radio"/> 7 >10	<input type="radio"/> 4 6-10	<input type="radio"/> 0 0-5		<input type="checkbox"/>
Negli ultimi 3 mesi, partner sessuali HIV+ noti*	<input type="radio"/> 8 >1	<input type="radio"/> 4 1			<input type="checkbox"/>
Negli ultimi 3 mesi, RR senza condom	<input type="radio"/> 10 1 o più	<input type="radio"/> 0 mai			<input type="checkbox"/>
<i>(Per gli uomini)</i> Negli ultimi 3 mesi, RI senza condom con HIV+ noti *	<input type="radio"/> 6 5 o più	<input type="radio"/> 0 0-4			<input type="checkbox"/>
Negli ultimi 3 mesi, uso di meta-anfetamine/cocaina/LSD /cristalli	<input type="radio"/> 6 sì	<input type="radio"/> 0 no			<input type="checkbox"/>
Negli ultimi 3 mesi, ti è stata diagnosticata una IST	<input type="radio"/> 6 sì	<input type="radio"/> 0 no			<input type="checkbox"/>
Quale? <u>clamidia</u> <u>sifilide</u> <u>gonorrea</u> HPV					<input type="checkbox"/>

Totale					<input type="checkbox"/>
Se il punteggio è 10 o superiore proporre la PrEP.					

* NB: lo score è stato calcolato su persone arruolate in studi condotti fra il 1998 ed il 2001; pertanto non è stato valutato il ruolo della terapia cART o della carica virale, ma si può supporre che l'esposizione fosse a partner non in soppressione virologica.

RR: rapporto recettivo; RI: rapporto insertivo; IST: infezione sessualmente trasmissibile.

Programma Italiano di accesso alla PrEP

Si propone che la PrEP venga introdotta in Italia attraverso un Programma prospettico, promosso dal Ministero della Salute, gestito dalla Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) in collaborazione con le Associazioni di lotta all'HIV, e con il coordinamento scientifico dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani IRCCS.

I soggetti aventi accesso al Programma sono persone adulte (>18 anni), HIV-negative, senza esposizione recente ad HIV, e ad alto rischio di acquisire infezione da HIV per via sessuale, in particolare:

- Uomini che fanno sesso con uomini (MSM);
- Donne transgender che fanno sesso con uomini (TGW);
- Sex workers;
- Uomini e donne eterosessuali;

- Uomini o donne partners di persone HIV positive

La condizione di *alto rischio di acquisizione di HIV per via sessuale* è definita dalla presenza di comportamenti o di fattori recenti (ultimi 3 mesi) che comportino un elevato rischio di acquisizione dell'infezione da HIV, in particolare:

- MSM e TGW
 - Almeno un rapporto anale senza l'uso del preservativo con partner occasionale HIV-positivo o di siero-stato HIV ignoto (storia di uso inconsistente o non uso del profilattico);
 - Trattamento di una malattia sessualmente trasmissibile (MST);
 - Precedente utilizzo di profilassi post-esposizione (PEP);
 - Uso di droghe (cocaina, metamfetamina, GHB, MDMA, mefedrone, ketamina) durante i rapporti sessuali (*chemsex*).
- Eterosessuali
 - Uso inconsistente del profilattico e rapporti occasionali o con partner a rischio per HIV, e:
 - ✓ Almeno un rapporto anale senza l'uso del preservativo;
 - ✓ Trattamento di una malattia sessualmente trasmissibile (MST);
 - ✓ Precedente utilizzo di profilassi post-esposizione (PEP)
- Sex workers
- Partner sessuali di persona HIV-positiva viremica
 - Non in terapia (rifiuto, scarsa aderenza);
 - Inizio terapia, fino a raggiunta soppressione virologica.

A supporto della valutazione del rischio può essere utilizzato lo score di DK Smith [*J Acquir Immune Defic Syndr 2012;60:421-427*] sulla valutazione del rischio per esposizione sessuale, considerando idonee all'arruolamento le persone con score ≥ 10 .

In relazione alle popolazioni target da inserire nel progetto pilota si rimanda al Documento specifico B sulle PrEP Units.

Obbiettivi del Programma

Obbiettivo Primario

- Valutazione della fattibilità di un Programma di somministrazione della PrEP in Italia, in termini di mantenimento in follow-up >85%, rispetto al totale degli anni persona di follow-up, per una durata totale dello studio di 1 anno dall'arruolamento dell'ultimo paziente.

Obbiettivi secondari

- Valutazione dell'incidenza di sier conversionsi da HIV nei partecipanti allo studio, in termini di riduzione >85% dell'incidenza di sier conversionsi, rispetto a un dato atteso nella popolazione arruolata di non meno di 6.0 eventi/100 anni-persona di follow-up;
- Valutazione dell'incidenza di sier conversionsi da HIV nei 12 mesi successivi alla fine dello studio, e scostamento rispetto al dato atteso nella popolazione;
- Valutazione del tasso di accettazione del Programma Ita-PrEP nelle persone risultate allo screening come ad alto rischio di acquisizione di HIV (eleggibili al Protocollo);
- Determinazione del tasso di aderenza ai farmaci somministrati nel protocollo di PrEP;
- Valutazione degli eventi avversi ai farmaci somministrati per la PrEP tra i partecipanti allo studio sia causa di interruzione che non causa di interruzione dello studio stesso;
- Valutazione delle modifiche comportamentali associate alla somministrazione della PrEP, in particolare:
 - Grado di consapevolezza e di percezione del rischio di trasmissione di HIV;
 - Frequenza auto-riportata di comportamenti sessuali a rischio durante lo studio;
 - Frequenza auto-riportata di mancato utilizzo del profilattico durante lo studio;
 - Frequenza auto-riportata di comportamenti sessuali a rischio e di mancato utilizzo di profilattico nei 12 mesi successivi alla fine dello studio;
- Valutazione dell'incidenza di nuove malattie a trasmissione sessuale (chlamydia; gonorrea; sifilide; epatite B, epatite C) durante lo studio;
- Valutazione della costo-efficacia della PrEP.

Soggetti non inclusi nel programma di accesso

- Persone con infezione da HIV-1;
- Persone che presentino sintomi o segni compatibili con un'infezione acuta da HIV;
- Persone con esposizione recente (<1 mese) ad HIV;
- Persone con un filtrato glomerulare stimato come ≤ 50 mL/min;
- Contemporanea assunzione di farmaci nefrotossici;

- Infezione cronica da HBV se la PrEP è utilizzata “*on demand*”;
- Persone con un quadro clinico suggestivo di acidosi lattica o di marcata epatotossicità;
- Dimostrata allergia a tenofovir disoproxil fumarato (TDF) e/o emtricitabina;
- Presenza di condizioni che possano compromettere un’adeguata aderenza alla PrEP da parte dei partecipanti;
- Mancata volontà ad aderire alle procedure e ai controlli richiesti;
- Gravidanza o allattamento in corso.

Siti di screening, di arruolamento e di gestione della somministrazione della PrEP

I siti di screening sono costituiti dai Centri di Promozione e di Offerta di opzioni per la Prevenzione di HIV (“PrEP Units”) (Vedi Documento specifico B sulle PrEP Units).

Screening dei partecipanti

Lo screening verrà effettuato sulla base di:

- Dati comportamentali (anamnesi e calcolo dello score di rischio di esposizione sessuale secondo calcolatore di Smith)
- Dati demografici e clinici (età, anamnesi clinica per criteri di esclusione)

Le modalità di screening dei partecipanti permetterà di integrare la PrEP in un percorso di prevenzione per gli adulti a rischio sostanziale di esposizione ricorrente ad HIV sulla base dei loro comportamenti sessuali. A questo fine, in occasione dello screening, verrà offerto un *percorso di counselling complessivo sulle strategie di prevenzione per HIV*, effettuato preferibilmente “tra pari”, ossia da parte di *counselor* della community (associazioni di pazienti e/o comunità colpite dall’infezione), opportunamente formati, che illustrino le varie strategie di riduzione del rischio di acquisizione sessuale (e/o per stili di vita) dell’infezione da HIV, oltre alle opportunità e ai rischi legati alle varie strategie preventive (vedi Documento specifico B sulle PrEP Units).

Valutazione clinica all’arruolamento

- Visita clinica generale con raccolta dati demografici, clinici e sui comportamenti sessuali, mediante questionario comportamentale standardizzato;
- Test HIV Ab/Ag (4° generazione o superiore) per escludere la presenza dell’infezione ed una visita con raccolta accurata dell’anamnesi per identificare presenza o storia recente di eventuali segni o sintomi di infezione acuta;

- Test per HBV (HBsAg, HBsAb e HBcAb). In caso di negatività sierologica verrà proposta la vaccinazione contro epatite B. In caso di positività solo HBcAb, ricerca di HBV DNA per epatite occulta. In caso di infezione da HBV, valutare le indicazioni al trattamento;
- Sierologia per epatite C (HCV Ab). Verrà eseguito HCV-RNA in caso di sospetto di infezione acuta da HCV.
- Sierologia per epatite A (HAV Ab). In caso di negatività sierologica per HAV, verrà proposta la vaccinazione contro epatite A;
- Screening per MST (sierologia per sifilide; tampone oro-faringeo, ano-rettale e uretrale per Chlamydia, Neisseria gonorrhoeae);
- Tampone oro-faringeo e ano-rettale per HPV, con genotipizzazione. Verrà proposta la vaccinazione per HPV laddove indicata;
- Determinazione della creatinina sierica e calcolo della clearance della creatinina stimata mediante formula CKD-EPI ($CrCl > 50$ mL/min).
- Dipstick urinario per glicosuria e proteinuria
- Test di gravidanza;
- Consenso informato scritto (a tutti i partecipanti allo studio, verrà chiesto dal clinico sperimentatore di sottoscrivere consenso informato scritto per l'arruolamento nello studio)

Prescrizione

La prescrizione dei farmaci antiretrovirali verrà effettuata dallo specialista infettivologo all'interno della PrEP Unit.

Verrà consegnata una quantità sufficiente di TDF/FTC per un periodo di 1 mese, con una delle seguenti schedule di somministrazione:

- **Schedula Continua** – Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) 300 mg/Emtricitabina 200 mg (Truvada®) 1 compressa/die,
- **Schedula "On demand"** – Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) 300 mg/Emtricitabina 200 mg (Truvada®), 2 compresse a stomaco pieno da 2 a 24 ore prima dei rapporti sessuali, seguite da una terza 24 ore dopo la prima assunzione e una quarta dose 24 ore dopo. In caso di più rapporti in giorni consecutivi o con pause inferiori ai tre giorni, una compressa/die fino all'ultimo rapporto seguita dalle due dosi post-esposizione.

Monitoraggio e follow-up della persona in PrEP

A ciascuna visita di follow-up i partecipanti saranno valutati per una conferma di eleggibilità al Programma e verrà contestualmente determinata la volontà di continuare nella somministrazione della PrEP.

Prima visita di follow-up

La prima visita di follow-up sarà *1 mese dopo l'arruolamento*, e prevede:

- Test HIV Ab/Ag;
- Valutazione degli eventi avversi;
- Misurazione dell'aderenza alla PrEP, mediante *pill count* e questionario self-report;
- Intervento per aumentare l'aderenza al protocollo complessivo di prevenzione (continuum of prevention).

Alla prima visita i partecipanti riceveranno un numero di compresse di Truvada® sufficiente a coprire il fabbisogno per 3 mesi.

Visite di follow-up successive alla prima

Ad ogni visita successiva alla prima, ad intervalli di *3 mesi*, verrà effettuato:

- Test HIV Ab/Ag;
- Test di gravidanza;
- Valutazione degli eventi avversi;
- Test di funzionalità renale (determinazione della creatinina sierica, e stima del filtrato glomerulare mediante formula CKD-EPI) ed epatica;
- Dipstick urinario per glicosuria e proteinuria;
- Valutazione mediante questionario comportamentale;
- Misurazione dell'aderenza alla PrEP, mediante questionario self-report;
- Intervento per aumentare l'aderenza al protocollo complessivo di prevenzione (continuum of prevention).

Ad ogni visita trimestrale i partecipanti riceveranno un numero di compresse di Truvada® sufficiente a coprire il fabbisogno per 3 mesi.

A ciascuna visita trimestrale a ogni partecipante verrà anche fornito un *Pacchetto Integrato di Servizi di Prevenzione*, costituito da:

- Materiale informativo sui rischi di trasmissione sessuale di HIV;
- Profilattici;
- Counselling sui metodi atti a ridurre il rischio di trasmissione sessuale e sulla necessità di mantenere un'aderenza elevata al continuum di prevenzione, effettuati da un peer counselor della Community.

Ogni 6 mesi verranno effettuati, in aggiunta alle valutazioni trimestrali:

- Determinazione dei livelli plasmatici e intracellulari (PBMC) di tenofovir ed emtricitabina (in un sottogruppo di 100 partecipanti);
- Screening delle infezioni sessualmente trasmissibili (MST), compresa l'infezione da HCV (test HCV-Ab).

Aderenza alla PrEP

Verrà effettuato un intervento per rinforzare l'aderenza alla PrEP mediante Short Messages Service (SMS) come reminders inviati su smartphone o analoga procedura. La misurazione dell'aderenza alla PrEP verrà effettuata a ciascuna visita, ogni 3 mesi, mediante *pill count*, questionario self-reported e TDM dei farmaci antiretrovirali (solo in un sottogruppo di 100 partecipanti), come riportato in precedenza.

Protocollo clinico per i soggetti con sieroconversione da HIV (*breakthrough infections*)

Ai partecipanti che durante il Programma, o nel periodo di 12 mesi successivo al termine dello stesso, abbiano una sieroconversione documentata da HIV (*breakthrough infection*), definita come reattività al test HIV Ab/Ag di 4° generazione con rilevabilità di HIV-RNA al test PCR *real time*, verrà offerto l'accesso a protocollo clinico che prevede:

- Counselling post-test e supporto psicologico;
- Test di resistenza genotipico con analisi di sequenza del gene pol, in particolare sequenziamento del gene della trascrittasi inversa (in particolare mutazioni ai codoni 184, 65 e 70), della proteasi, dell'integrasi, al fine di determinare fallimenti legati alla presenza di isolato resistente o multi-resistente;

- Protocollo clinico-laboratoristico di valutazione iniziale del paziente HIV, in accordo con le Linee-Guida Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1, della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT);
- Accesso immediato al trattamento antiretrovirale, secondo standard of care in base alle citate Linee-Guida Italiane.

Misure di outcome del Programma

- Tasso di mantenimento in follow-up espresso in anni-persona di follow-up in studio in proporzione rispetto al totale degli anni persona di follow-up previsti per la durata totale dello studio di 1 anno dall'arruolamento dell'ultimo paziente.
- Incidenza di sier conversionsi da HIV nei partecipanti allo studio, quale proporzione rispetto al dato atteso nella popolazione arruolata (almeno 6.0 eventi/100 anni-persona di follow-up). La sier conversione da HIV verrà definita come reattività al test Ab/Ag di 4° generazione con rilevabilità di HIV-RNA plasmatico al test PCR *real time*;
- Incidenza di sier conversionsi da HIV nei 12 mesi successivi alla fine dello studio, quale proporzione rispetto al dato atteso nella popolazione;
- Tasso di accettazione del Programma di PrEP nelle persone risultate allo screening come ad alto rischio di acquisizione di HIV (eleggibili al Protocollo);
- Tasso di aderenza ai farmaci somministrati nel protocollo di PrEP, misurata mediante:
 - pill count;
 - livello di aderenza auto-riportato mediante questionario (proporzione dosi non assunte rispetto alle dosi prescritte; pattern di mancata aderenza);
 - probabilità di interruzione in base tempo (time-to-discontinuation) del protocollo di PrEP

In un sottogruppo di 100 persone arruolate, verrà effettuata una determinazione delle concentrazioni di TDF ed emtricitabina, su plasma e su cellule mononucleate da sangue periferico (PBMCs), a intervalli di 1, 6, e 12 mesi dall'arruolamento.

- Frequenza degli eventi avversi ai farmaci somministrati per la PrEP tra i partecipanti allo studio sia causa di interruzione che non causa di interruzione dello studio stesso;
- Incidenza delle modifiche comportamentali associate alla somministrazione della PrEP, in particolare:
 - Riduzione del grado di consapevolezza e di percezione del rischio di trasmissione di HIV;

- Aumento della frequenza auto-riportata di comportamenti sessuali a rischio durante lo studio;
- Aumento della frequenza auto-riportata di mancato utilizzo del profilattico durante lo studio;
- Aumento della frequenza auto-riportata di comportamenti sessuali a rischio e di mancato utilizzo di profilattico nei 12 mesi successivi alla fine dello studio;
- Incidenza di nuove malattie a trasmissione sessuale (chlamydia; gonorrea; sifilide; epatite B, epatite C) durante lo studio.

Indicatori di esito del Programma

- Numero di persone correttamente identificate come ad alto rischio/numero di persone screenate;
- Numero di trattamenti in PrEP erogati a persone ad alto rischio di trasmissione/anno;
- Riduzione dell'incidenza di nuove infezioni in soggetti che hanno accesso ai programmi di PrEP;
- Numero di persone aderenti al programma di PrEP/persone incluse nel programma di somministrazione;
- Incremento del livello di consapevolezza e di informazione sulla PrEP prima e dopo attivazione del programma;
- Numero di casi incidenti/anno con STI in soggetti inclusi in programmi di somministrazione della PrEP.

Analisi di costo-efficacia della somministrazione della PrEP

Verrà effettuata analisi di costo-efficacia dell'impiego della PrEP nella popolazione target individuata nello studio. Il *base case scenario* si basa sull'assunzione di un prezzo di TDF/emtricitabina pari al prezzo corrente del farmaco originator (Truvada®), su un tasso di nuove infezioni invariato nel tempo, e su una prevalenza di comportamenti a rischio invariati rispetto al dato attuale. Verranno effettuate delle analisi di sensibilità per valutare se la PrEP sia cost-saving o cost-effective in uno scenario di riduzione del costo di TDF/emtricitabina fino al 10% del costo attuale, come effetto dell'introduzione dei generici, e in una condizione di variazione del tasso di nuove infezioni (low incidence) e della prevalenza di comportamenti a rischio (higher risk), rispetto allo scenario base case. Nell'analisi di costo-efficacia verranno considerati, oltre al costo del farmaco e al costo

della terapia life-time per i soggetti con sieroconversione, anche i costi indiretti del monitoraggio della PrEP (test HIV, creatinina, visite cliniche) e gli eventuali costi aggiuntivi legati alla tossicità.

Bibliografia

1. BHIVA–BASHH Position Statement on PrEP in UK. Second Update May 2016. <http://www.bhiva.org/documents/Publications/BHIVA-BASHH-Position-Statement-on-PrEP-in-UK-May-2016.pdf>
2. Cambiano V. Brief overview of cost-effectiveness of PrEP. Abstracts of the International Congress of Drug Therapy in HIV Infection, 23-26 October 2016, Glasgow, UK. Journal of the International AIDS Society 2016, 19 (Suppl 7): O312.
3. Cambiano V, Miners A, Phillips A. What do we know about the cost-effectiveness of HIV preexposure prophylaxis, and is it affordable? Curr Opin HIV AIDS. 2016 Jan;11(1):56-66.
4. Eshleman SH, Hudelson SE, Redd AD, et al. Treatment as Prevention: Characterization of partner infections in the HIV Prevention Trials Network 052 trial. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016 Aug 16. [Epub ahead of print]
5. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Version 8.2. January 2017. http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.2-english.pdf.
6. Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. AIDS. 2016 Jul 31;30(12):1973-83.
7. Fonsart J, Saragosti S, Taouk M, et al. Single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral tenofovir and emtricitabine in blood, saliva and rectal tissue: a sub-study of the ANRS IPERGAY trial. J Antimicrob Chemother. 2017 Feb;72(2):478-485.
8. Gandhi M, Glidden DV, Mayer K, et al. Association of age, baseline kidney function, and medication exposure with declines in creatinine clearance on pre-exposure prophylaxis: an observational cohort study. Lancet HIV. 2016 Nov;3(11):e521-e528.
9. Grant RM, Lama JL, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. New Engl J Med 2010; 363:2587-99Hanscom B, Janes HE, Guarino PD, et al. Preventing HIV-1 Infection in Women using Oral Pre-Exposure Prophylaxis: A Meta-analysis of Current Evidence. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016 Aug 1
10. Hanscom B, Janes HE, Guarino PD, et al. Preventing HIV-1 Infection in Women using Oral Pre-Exposure Prophylaxis: A Meta-analysis of Current Evidence. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016 Aug 16.
11. Hoorneborg E, Achterbergh RCA, Schim Van Der Loeff MF, et al. Men who have sex with men starting pre-exposure prophylaxis (PrEP) are at risk of HCV infection: evidence from the Amsterdam PrEP study. AIDS. 2017 May 1 [Epub ahead of print]
12. Kasaie P, Pennington J, Shah MS, et al. The Impact of Preexposure Prophylaxis Among Men Who Have Sex With Men: An Individual-Based Model. J Acquir Immune Defic Syndr. 2017 Jun 1;75(2):175-183.
13. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Dicembre 2016. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2442_allegato.pdf
14. Mabileau G, Schwarzingler M, Flores J, et al. HIV-serodiscordant couples desiring a child: 'treatment as prevention,' preexposure prophylaxis, or medically assisted procreation? Am J Obstet Gynecol 2015;213:341.e1-12.

15. Marcus JL, Glidden DV, Mayer KH, et al. No evidence of sexual risk compensation in the iPrEx trial of daily oral HIV preexposure prophylaxis. *PLoS One*. 2013 Dec 18;8(12):e81997.
16. McCormack S, Dunn DT, Desai M, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet* 2016;387(10013):53-60. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00056-2.
17. McKenney J, Chen A, Hoover KW, et al. Optimal costs of HIV pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men. *PLoS One*. 2017 Jun 1;12(6):e0178170.
18. Molina J-M, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I. ANRS IPERGAY Study Group. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2015;(23):2237–2246. doi: 10.1056/NEJMoa1506273
19. Nichols BE, Boucher CA, van der Valk M, et al. Cost-effectiveness analysis of pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention in the Netherlands: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Dec;16(12):1423-1429.
20. Puro V, De Carli G, Piselli P, et al. HIV incidence among men who have sex with men prescribed postexposure prophylaxis. *AIDS*. 2012 Jul 31;26(12):1581-3.
21. Sagaon-Teyssier L, Suzan-Monti M, Demoulin B, et al. Uptake of PrEP and condom and sexual risk behavior among MSM during the ANRS IPERGAY trial. *AIDS Care*. 2016;28 Suppl 1:48-55.
22. Sivay MV, Li M, Piwowar-Manning E, et al. Characterization of HIV Seroconverters in a TDF/FTC PrEP Study: HPTN 067/ADAPT. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017 Jul 1;75(3):271-279.
23. Smith DK, Pals SL, Herbst JH, Shinde S, Carey JW. Development of a clinical screening index predictive of incident HIV infection among men who have sex with men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Aug 1;60(4):421-7.
24. Spinner CD, Boesecke C, Zink A, et al. HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): a review of current knowledge of oral systemic HIV PrEP in humans. *Infection*. 2016 Apr;44(2):151-8. doi: 10.1007/s15010-015-0850-2. Epub 2015 Oct 15.
25. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med*. 2012 Aug 2;367(5):423-34.
26. Tsai CC, Follis KE, Sabo A, et al. Prevention of SIV infection in macaques by (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine. *Science*. 1995 Nov 17;270(5239):1197-9.
27. US Public Health Service. Pre-exposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States – 2014. A Clinical Practice Guideline. <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/prepguidelines2014.pdf>.
28. Vaccher S, Grulich A, McAllister J; Protocol for an open-label, single-arm trial of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) among people at high risk of HIV infection: the NSW Demonstration Project PRELUDE. *BMJ Open*. 2016 Jun 20;6(6):e012179. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012179.
29. Walters SM, Rivera AV, Starbuck L, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017 Jul 1;75 Suppl 3:S383-S391.
30. Weiser J, Garg S, Beer L, et al. Prescribing of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Pre-exposure Prophylaxis by HIV Medical Providers in the United States, 2013-2014. *Open Forum Infect Dis*. 2017 Jan 30;4(1):ofx003.
31. Whitlock G, McCormack C, Fearnley J, McOwan A. High HIV incidence in men who have sex with men attending for postexposure prophylaxis: a service evaluation. *Sex Transm Infect* 2016 Jul 13. pii:

sextrans-2016-052623. doi: 10.1136/sextrans-2016-052623.

32. World Health Organization (WHO). Consolidated Guidelines on the Use Of Antiretroviral Drugs For Treating And Preventing HIV Infection Recommendations for a Public Health Approach. Second Edition 2016 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1.