

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI ELVITEGRAVIR – COBICISTAT – EMTICITRABINA – TEFONOVIR DISOPROXIL J05AR09 (STRIBILD®)

Richiesta da: Prof.ssa M.S. Mura – Dir. Malattie infettive e tropicali AOU SS

In data: maggio 2014

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

“Gli Inibitori dell’Integrasi sono raccomandati da tutte le linee guida; la formulazione in STR (Single Tablet Regimen) favorisce l’aderenza al trattamento e conseguentemente l’efficacia a lungo termine”.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Il virus dell'HIV, virus dell'Immunodeficienza Umana, è un retrovirus del genere lentivirus, caratterizzato cioè dal dare origine a infezioni croniche, che sono scarsamente sensibili alla risposta immunitaria ed evolvono lentamente ma progressivamente, infettando principalmente le cellule del Sistema Immunitario, (CD4+, linfociti T, macrofagi) causandone una progressiva distruzione.

In base alle conoscenze attuali, l'HIV è suddiviso in due ceppi: HIV-1 e HIV-2. Il primo dei due è prevalentemente localizzato in Europa, America e Africa centrale. HIV-2, invece, si trova per lo più in Africa occidentale e Asia e determina una sindrome clinicamente più moderata rispetto al ceppo precedente.

Si stima che l'infezione primaria da HIV possa determinare la comparsa di una sintomatologia clinica nel 40-90% dei casi. Tuttavia, essa è in un primo momento così modesta da non condurre il paziente all'attenzione medica. Tale sintomatologia, che configura il quadro della infezione acuta o sindrome retrovirale acuta, è più spesso rappresentata da febbre, linfadenopatia, mialgie, *rash*, sudorazioni notturne, faringodinia ed artralgie; altri sintomi possono essere presenti con frequenza variabile.

Anche la gravità e la durata di questi sintomi possono essere molto variabili; i sintomi si manifestano a 2-6 settimane dal momento del contagio.

Da un punto di vista di laboratorio il quadro dell'infezione acuta è caratterizzato dalla positività dei test virologici per HIV (antigene p24 rilevabile e/o HIV RNA sovente > 10.000 copie/mL) con negatività dei test sierologici o con un quadro di *Western Blot* indeterminato. Va ricordato che è sempre necessario confermare l'avvenuta sieroconversione seguendo nel tempo l'evoluzione del *Western Blot*.

La diagnosi di infezione acuta è importante da un punto di vista epidemiologico per limitare il rischio che il paziente che si trova in uno stato di elevata contagiosità (circa 12 volte maggiore rispetto a pazienti nella fase cronica) possa trasmettere ad altri l'infezione. E' stato in particolare osservato che l'infezione acuta in gravidanza o durante l'allattamento si associa ad un alto tasso di trasmissione verticale/neonatale.

Viene definita invece infezione recente l'infezione da HIV diagnosticata in seguito a riscontro di positività sierologica in un paziente asintomatico con un test negativo documentato eseguito non più di 6-12 mesi prima

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

del primo test risultato positivo o nel quale sia stata osservata una siero conversione (ad esempio con il riscontro di una evoluzione del profilo del *Western Blot*) nei sei mesi precedenti in assenza di sintomatologia clinica.

La diagnosi di infezione cronica da HIV-1 è definita dalla presenza di anticorpi anti HIV-1 in associazione ad antigeni virali, confermata da metodica in immuno blotting e/o determinazione di acidi nucleici virali, con le modalità previste dal documento di consenso sulle politiche di offerta e le modalità di esecuzione del test per HIV in Italia (Rep. N. 134/CSR del 27 luglio 2011) (11A11001) (G.U. Serie Generale n. 191 del 18 agosto 2011).

La concentrazione di HIV-RNA nel plasma (viremia o carica virale) si pone come marcatore surrogato e consente di predire il rischio di progressione clinica dell'infezione (marcatore prognostico) e di valutare l'entità della risposta terapeutica (marcatore di efficacia). In particolare, la viremia dovrebbe essere misurata ad intervalli regolari in tutti i pazienti HIV infetti dal momento in cui entrano in cura, soprattutto nei pazienti che iniziano una terapia antiretrovirale, in quanto la viremia è l'indicatore più importante di risposta terapeutica.

Soppressione virologica indica il raggiungimento della viremia a valori non misurabili. L'obiettivo principale della terapia antiretrovirale di combinazione, in tutte le classi di pazienti, consiste nel ridurre la viremia a valori non misurabili (non rilevabilità, undetectability), e di mantenere la soppressione virologica per il maggior tempo possibile. Per convenzione, e nonostante la disponibilità di test ad altissima sensibilità, si indica attualmente il valore di viremia inferiore a 50 copie/mL come soglia di non rilevabilità con un riconosciuto rilievo clinico. Studi sono in corso al fine di verificare se valori di viremia ancora più bassi siano predittivi di outcome clinico (marcatore prognostico) o terapeutico (marcatore di efficacia).

E' stato suggerito che i livelli di viremia tra 40-49 copie/mL e < 40 copie/mL siano predittori indipendenti di rebound > 50 e > 400 copie/mL, e di fallimento nei successivi 12 mesi. La soglia di 50 copie/mL potrebbe quindi nel futuro essere riconsiderata. La scelta di un metodo di monitoraggio robusto e sensibile è critica.

Al momento, le linee guida suggeriscono di attenersi nei criteri di considerare come fallimento virologico valori di viremia ≥ 50 copie/mL.

La quantificazione della conta linfocitaria CD4+ è un marcatore prognostico essenziale. Essa consente di determinare l'indicazione all'inizio della terapia antiretrovirale e all'inizio o alla sospensione delle profilassi delle infezioni opportunistiche.

La conta dei CD4+ rappresenta l'indicatore migliore di un rischio di sviluppare patologie AIDS correlate, più attendibile della determinazione di HIV-RNA in pazienti in trattamento con antiretrovirali. In soggetti non trattati con terapia antiretrovirale, i CD4+ si riducono approssimativamente del 4%/anno. In risposta alla terapia, l'incremento è variabile tra le 50-100 cellule/ μ L/anno in quei pazienti con sostenuta risposta virologica. In una quota considerevole di soggetti (25% ca.), questo incremento può non essere osservato del tutto o può essere di entità inferiore o fluttuante.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Il principale obiettivo della terapia antiretrovirale nel paziente è quello di ridurre la morbosità e la mortalità correlata ad HIV e migliorare la qualità della vita. Al fine di raggiungere tale obiettivo è necessario ottenere in corso di terapia una soppressione massimale e durevole della carica virale plasmatica, fino a livelli di non

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

rilevabilità e 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 ad essa associate, e ridurre la trasmissione del virus dal soggetto trattato ad altri.

Al fine del raggiungimento dell'obiettivo, viene scelta un'associazione di farmaci antiretrovirali (regime terapeutico), tenendo in considerazione i dati disponibili derivanti non solo dalle caratteristiche dei singoli farmaci, ma principalmente anche dalle loro combinazioni, in quanto in sostanza è su queste ultime che si basano gli studi clinici presenti in letteratura.

Attualmente il trattamento dell'HIV è basato sulla terapia antiretrovirale altamente attiva (Highly Active Antiretroviral Therapy – HAART) che ha come obiettivo quello di ridurre la viremia a valori non misurabili con i test ultrasensibili (non rilevabilità, undetectability) per il maggior periodo di tempo possibile.

Il trattamento prevede l'associazione di almeno 3 antiretrovirali di diverse classi terapeutiche.

La terapia di prima scelta si basa su due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) più un altro farmaco che viene differenziato nella maggior parte dei casi in base alla carica virale plasmatica al basale (HIV-RNA): inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) o un inibitore delle proteasi (IP), o un inibitore dell'integrasi (IN). Le combinazioni rappresentano i cosiddetti "regimi terapeutici".

Sulla base di dati provenienti da studi che evidenziano il ruolo della HAART anche nella riduzione della trasmissibilità dell'infezione stessa e, quindi, nel contenimento dell'epidemia. In conseguenza, si riconosce che gli obiettivi della cART trascendono il solo controllo clinico e immuno-virologico dell'infezione nel singolo paziente in trattamento.

Gli endpoint, surrogati usati per monitorare l'efficacia della terapia sono l'incremento della conta delle cellule CD4 (un aumento di 100-150 cellule/mm³/anno è indice di un'adeguata soppressione virale) e la riduzione della carica virale <50-80 copie/ml, a seconda dei saggi, entro 16-24 settimane di terapia.

Il successo clinico della terapia antiretrovirale è costituito dal mantenimento nel tempo della carica virale a livelli minimi di non rilevabilità.

Il fallimento terapeutico determina frequentemente la formazione di mutazioni nel genoma virale con la conseguente necessità terapeutica di cambiare il regime di trattamento andando a utilizzare principi attivi di nuove classi di farmaci e/o aggiungendo componenti addizionali al regime in triplice determinando normalmente un aggravio del carico terapeutico (tollerabilità e complessità dello schema terapeutico) oltre che ad un aggravio dei costi della terapia cronica.

Le principali ragioni di fallimento clinico della terapia o di necessità di cambio di terapia sono da ascrivere a una non ottimale aderenza del paziente al trattamento.

Molti pazienti manifestano scarsa aderenza ai regimi antiretrovirali e ciò può avere conseguenze negative per l'esito virologico, la progressione della malattia e la qualità di vita.

Per queste ragioni l'evoluzione della HAART è sempre andata verso la semplificazione della terapia (oltre che verso una migliore efficacia e tollerabilità) attraverso la riduzione delle somministrazioni giornaliere e la concentrazione di più principi attivi in singole somministrazioni.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni Terapeutiche: è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana 1 (HIV-1) negli adulti di età pari o superiore ai 18 anni naïve al trattamento con antiretrovirali o infetti da HIV-1 senza mutazioni note associate a resistenza a uno qualsiasi dei tre agenti antiretrovirali.

Stribild contiene quattro principi attivi. Elvitegravir è un tipo di agente antivirale, denominato "inibitore dell'integrasi". Blocca l'integrasi, un enzima coinvolto nel processo di replicazione del virus HIV-1, riducendo così la capacità del virus di replicarsi normalmente e rallentando la diffusione dell'infezione.

Cobicistat serve a potenziare gli effetti di elvitegravir, prolungandone il tempo di azione nell'organismo. Tenofovir disoproxil è un "profarmaco", il che significa che viene convertito nel principio attivo tenofovir nell'organismo. Tenofovir e emtricitabina sono tipi di agenti antivirali strettamente correlati, inibitori della trascrittasi inversa, un enzima prodotto dall'HIV-1 che consente a quest'ultimo di replicarsi nelle cellule infette.

Attraverso il blocco della trascrittasi inversa, Stribild riduce la quantità di HIV-1 nel sangue, mantenendola a un livello basso

Classificazione ai fini della rimborsabilità

Classe di rimborsabilità: <<H>>.

Posologia: La dose raccomandata di STRIBILD® è di una compressa, assunta per via orale, una volta al giorno, con del cibo.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Efficacia nei pazienti adulti naïve al trattamento

L'efficacia di Stribild è basata sull'analisi dei dati a 144 settimane dei 2 studi randomizzati di non inferiorità di fase 3 in doppio cieco, GS-US-236-0102 e GS-US-236-0103, con controllo attivo in pazienti infetti da HIV-1 naïve al trattamento (n = 1.422).

Nello studio GS-US-236-0102, 707 pazienti adulti infetti da HIV-1 naïve al trattamento con terapia antiretrovirale hanno ricevuto una volta al giorno Stribild oppure l'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (EFV/FTC/TDF). Nello studio GS-US-236-0103, 715 pazienti adulti infetti da HIV-1 naïve al trattamento con terapia antiretrovirale hanno ricevuto una volta al giorno Stribild oppure atazanavir potenziato con ritonavir (ATV/r) più un'associazione a dose fissa di emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (FTC/TDF). Per entrambi gli studi, a 48 settimane è stata determinata la percentuale di risposta virologica in entrambi i bracci di trattamento. La risposta virologica è stata definita come il raggiungimento di una carica virale non rilevabile (< 50 HIV-1 RNA copie/ml, analisi snapshot).

Stribild ha soddisfatto i criteri di non inferiorità nel raggiungimento di un HIV-1 RNA < 50 copie/ml sia nel confronto con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, dove circa l'88% dei pazienti trattati con Stribild (305 su 348) ha evidenziato una risposta al trattamento, rispetto a circa l'84% dei pazienti sottoposti al trattamento di confronto (296 su 352), che in quello con atazanavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

fumarato, dove circa il 90% dei pazienti trattati con Stribild (316 su 353) ha evidenziato una risposta al trattamento, rispetto a circa l'87% dei pazienti sottoposti al trattamento di confronto (308 su 355).

Inoltre nello studio GS-US-236-0102, l'aumento medio dal basale della conta di cellule CD4+ alla settimana 48 è stato di 239 cellule/mm³ nei pazienti trattati con Stribild e di 206 cellule/mm³ nei pazienti trattati con EFV/FTC/TDF. Alla settimana 144, l'aumento medio dal basale della conta di cellule CD4+ è stato di 321 cellule/mm³ nei pazienti trattati con Stribild e di 300 cellule/mm³ nei pazienti trattati con EFV/FTC/TDF. Nello studio GS-US-236-0103, l'aumento medio dal basale della conta di cellule CD4+ alla settimana 48 è stato di 207 cellule/mm³ nei pazienti trattati con Stribild e di 211 cellule/mm³ nei pazienti trattati con ATV/r+FTC/TDF. Alla settimana 144, l'aumento medio dal basale della conta di cellule CD4+ è stato di 280 cellule/mm³ nei pazienti trattati con Stribild e di 293 cellule/mm³ nei pazienti trattati con ATV/r+FTC/TDF.

Tollerabilità

Gli effetti indesiderati più comuni associati a Stribild sono nausea e diarrea, osservate in più di 1 persona su 10. Nei pazienti che assumono alcuni dei componenti di Stribild, sono stati osservati alcuni effetti indesiderati rari ma gravi, tra cui acidosi lattica e gravi problemi renali.

Stribild non deve essere usato in pazienti che in precedenza hanno interrotto il trattamento con tenofovir disoproxil a causa di tossicità renale.

Va evitata anche l'associazione con lamivudina o adefovir dipivoxil, utilizzati nel trattamento dell'infezione da virus dell'epatite B.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSIE INDICAZIONI

L'associazione di elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil (STRIBILD®) nella terapia antiretrovirale ha dimostrato non inferiorità verso i gold standard TDF/FTC/EFV e TDF/FTC+ATV/r in pazienti mai trattati in precedenza, un profilo di sicurezza complessivo favorevole e un numero limitato di interruzioni del trattamento dovute a EA. Inoltre è il primo regime terapeutico contenente un inibitore dell'Integrasi in un'unica compressa (STR-Single Tablet Regimen).

L'introduzione di STRIBILD® non determina un aumento del numero di pazienti trattabili a carico del SSN in quanto destinato a pazienti che comunque sarebbero trattati con un'altra opzione terapeutica

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

STRIBILD® è il primo regime terapeutico con Inibitore dell'integrasi in monocompressa (STR – Single Tablet Regimen), approvato per il paziente naive, da assumere una volta al giorno con del cibo. In quanto Single Tablet Regimen (STR), da un punto di vista farmacoeconomico, STRIBILD® offre, rispetto ai regimi multicompressa (MPR), i vantaggi della somministrazione giornaliera con un'unica compressa, elimina il rischio di aderenza selettiva (mancata assunzione di parte della terapia) e le mutazioni virali ad essa correlate che sono causa di resistenza e fallimento terapeutico. Diversi studi internazionali e italiani hanno messo in evidenza come i pazienti sottoposti a regimi MPR siano meno aderenti alle terapie rispetto ai pazienti

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

trattati con STR. Tale minore aderenza alla terapia è stata addirittura messa in relazione con un aumentato rischio di ospedalizzazione per HIV.

E' raccomandato A1 dalle Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 (Novembre 2013).

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Costi di trattamento per STRIBILD®:

Confezione	Prezzo ex-factory*	Prezzo massimo di cessione alle strutture pubbliche **
STRIBILD® Ogni compressa contiene 150 mg di elvitegravir, 150 mg di cobicistat, 200 mg di emtricitabina e 245 mg di tenofovir disoproxil (equivalente a 300 mg di tenofovir disoproxil fumarato - Compresse rivestite con film - Uso orale - flacone (HDPE) - 30 compresse.	€ 1059,50	€ 822,33

* prezzo GU (IVA esclusa);

** Fonte AIFA (IVA esclusa)

Assumendo lo schema di trattamento indicato per STRIBILD® di una compressa al giorno e considerando il prezzo al netto degli sconti di legge del farmaco (€ 822,33), il costo complessivo annuale del trattamento con STRIBILD® è di € 10.005,02.

Costo del trattamento con STRIBILD® (dosaggio 1 compressa/die)

	Prezzo ex-factory*	Prezzo di cessione alle strutture pubbliche **
Costo Terapia per die	€ 35,32	€ 27,41
Costo Terapia 30 giorni	€ 1059,50	€ 822,33
Costo Terapia 12 mesi	€ 12.714	€ 9867,96
Costo Terapia 365 giorni	€ 12.890,58	€ 10.005,02

* prezzo GU IVA esclusa;

** prezzo al netto degli sconti di legge e negoziati, IVA esclusa

Il costo annuale del regime completo è calcolato moltiplicando il costo giornaliero del trattamento per 365 giorni.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Differenza di costo del trattamento con STRIBILD® (dosaggio 1 compressa/die) rispetto a Truvada® + Isentress® (dosaggio 3 compresse/die)

	STRIBILD®	Truvada®+Isentress®	DIFFERENZE
Costo ex factory*	€ 1.059,50	€ 1.059,50	€ -
Costo die IVA esclusa**	€ 27,41	€ 29,09	-€ 1,68
Costo confezione IVA esclusa**	€ 822,33	€ 872,84	-€ 50,51
Costo 365 gg IVA esclusa**	€ 10.005,02	€ 10.619,55	-€ 614,54

* prezzo GU IVA esclusa; ** prezzo al netto degli sconti di legge e negoziati, IVA esclusa

Il costo annuale del regime completo è calcolato moltiplicando il costo giornaliero del trattamento per 365 giorni.

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta**
☐ proposta di inserimento **non accolta**
☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

E' il primo regime terapeutico contenente un inibitore dell'Integrasi in un'unica compressa (STR-Single Tablet Regimen) e offre, rispetto ai regimi multicompressa (MPR), i vantaggi della somministrazione giornaliera con un'unica compressa, eliminando il rischio di aderenza selettiva (mancata assunzione di parte della terapia) e le mutazioni virali ad essa correlate che possono essere causa di resistenza e fallimento terapeutico. Il costo è inferiore.

9. BIBLIOGRAFIA

- *Stribild®- EPAR Sintesi destinata al pubblico EMA/332263/2013, 21 marzo 2013*
- Stribild® - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Opinion EMA/CHMP/158160/2013, 21 marzo 2013.
- Kumar, V., et al., Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 2009: Elsevier Saunders.
- <http://www.who.int/hiv/en/>.
- http://www.who.int/hiv/data/2012_epi_core_en.png.
- Notiziario Istituto Superiore di Sanità 2012; 25 (10, Suppl. 1): 3-47.
- Demberg, T. and M. Robert-Guroff, Controlling the HIV/AIDS epidemic: current status and global challenges. Front Immunol, 2012. **3**: p. 250.
- Cohen, M.S., et al., Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. N Engl J Med, 2011. **365**(6): p. 493-505.
- DeJesus, E., et al., 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**(9835): p. 2429-38.
- Sax, P.E., et al., 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**(9835): p. 2439-48.
- Ministero della Salute. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 1 luglio 2012. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1793_allegato.pdf.
- U.S. Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. September 2012.
- Molina, J.M., et al., Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. Lancet Infect Dis, 2012. **12**(1): p.2735.
- Gallant, J.E., et al., Cobicistat versus ritonavir as a pharmacoenhancer of atazanavir plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV type 1-infected patients: week 48 results. J Infect Dis, 2013. **208**(1): p. 32-9.
- Antinori, A., et al., Adherence in HIV-positive patients treated with single-tablet regimens and multi-pill regimens: findings from the COMPACT study. Journal of the International AIDS Society, 2012. **15**(Suppl 4): p. 18098.
- Charpentier, C., et al., Evolution of the K65R, K103N and M184V/I reverse transcriptase mutations in HIV-1-infected patients experiencing virological failure between 2005 and 2010. J Antimicrob Chemother, 2013. **68**(10): p. 2197-8.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

- Cohen, C.J., J.L. Meyers, and K.L. Davis, Association between daily antiretroviral pill burden and treatment adherence, hospitalisation risk, and other healthcare utilisation and costs in a US medicaid population with HIV. *BMJ Open*, 2013. **3**(8).
- Colombo, G.L., et al., Cost-effectiveness analysis of initial HIV treatment under Italian guidelines. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2011. **3**: p. 197-205.
- Castagna, A., et al., Cost-effectiveness evaluation of initial HAART regimens for managing HIV-infected patients according to real clinical practice. *Journal of the International AIDS Society*, 2012. **15**(Suppl 4): p. 18386.
- Maggiolo, F., et al., Cost-effectiveness analysis of first-line HAART. *Journal of the International AIDS Society*, 2012. **15**(Suppl 4): p. 18377.