

Valutazione economica della combinazione nevirapina/raltegravir quale terapia antiretrovirale di mantenimento nei pazienti con infezione da HIV-1 in soppressione virologica

Roberto Ravasio¹, Fabio Rigo², Emanuela Lattuada², Ercole Concia², Massimiliano Lanzafame²

¹ Health Publishing & Services, Milano - Italy

² Unità Operativa di Malattie Infettive, Ospedale "G.B. Rossi", Verona - Italy

Economic evaluation of nevirapine plus raltegravir as maintenance antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1 infected patients

Background: A one-year cost analysis was conducted to estimate the impact on the Italian National Health Service (NHS) of nevirapine plus raltegravir administration as maintenance antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1 infected patients.

Methods: Patient data were retrieved from the electronic medical record system in use (year 2014) in a reference HIV centre in Northern Italy. The analysis considered patients with long-term (more than one year) virological suppression (HIV-1 RNA <50 copies/ml) on Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) and no prior exposure to integrase inhibitors (INIs). To estimate the total HAART expenditure, we calculated the annual treatment cost for each enrolled patients. Subsequently, to estimate the dual therapy hypothetical expenditure, we assumed to treat the same patients with nevirapine (400 mg) and raltegravir (400 mg twice daily). We took into account only drug costs (ex-factory prices, included all discounts and VAT) from the perspective of the Italian NHS.

Results: In 2014, the total expenditure for the 103 enrolled HIV-1 patients treated with HAART was €814,543. The mean treatment cost per patient was €7,908. If all patients were treated with the dual therapy (nevirapine and raltegravir), the total expenditure would be €573,298 (-29.6%) with a mean treatment cost per patient of €5,566.

Conclusions: From the Italian NHS perspective, nevirapine/raltegravir represent a cost-saving option as maintenance antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1 infected patients.

Keywords: Antiretroviral therapy, Cost, Nevirapine, Raltegravir

Introduzione

Secondo quanto indicato dall'ultimo aggiornamento delle linee guida italiane, la combinazione di due NRTI (inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa) con un NNRTI (inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa) o con un PI (inibitore della proteasi) con booster di ritonavir o con un INI (inibitore dell'integrasi) rappresenta lo standard di trattamento per i pazienti con infezione da HIV-1 (1). Questi regimi costituiscono la HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*), contenente almeno tre farmaci antiretrovirali (regime complesso) che

permettono di ottenere una risposta prolungata nel tempo, riducendo al minimo il rischio di fallimento terapeutico (1). Tuttavia, a causa dello sviluppo di tossicità nel lungo periodo, della crescente disponibilità di farmaci più innovativi e meno tossici, nonché del costo di tali trattamenti che ne potrebbe limitare la sostenibilità a lungo termine, si sta esplorando la possibilità di utilizzare nuovi regimi (*NRTI- e PI-sparing regimens*) che escludano l'utilizzo del *backbone* nucleosidico (due NRTI) e degli inibitori delle proteasi (2, 3). Tali strategie sembrerebbero presentare i migliori vantaggi, soprattutto nel contesto di pazienti a elevato rischio cardiovascolare, metabolico e con alterazione della funzionalità renale.

In questo scenario, assumono interesse i risultati di due recenti studi clinici condotti entrambi con l'obiettivo di valutare l'efficacia di una duplice terapia (regime semplificato) costituita da un NNRTI e un INI in sostituzione dei regimi HAART nel trattamento di mantenimento in pazienti HIV-1 positivi in soppressione virologica (4, 5). Nel primo studio, condotto in Francia, i ricercatori hanno riportato la propria esperienza sull'utilizzo del regime semplificato nevirapina (NNRTI) e raltegravir (INI) nel trattamento di mantenimento in pazienti

Accepted: December 28, 2015

Published online: January 18, 2016

Indirizzo per la corrispondenza:

Roberto Ravasio
Health Publishing & Services Srl
Piazza Duca d'Aosta 12
20124 Milano, Italy
rravasio@aboutpharma.com



HIV-1 positivi in soppressione virologica con HAART (4). Tra settembre 2009 e gennaio 2012, in tutti i pazienti afferenti ai centri ospedalieri di Besançon e Nantes con HIV-1, carica virale <50 copie/ml per più di 6 mesi, in trattamento con un regime a base di nevirapina (NVP) e senza una precedente esposizione agli INI, è stato sostituito il regime HAART in atto con la combinazione nevirapina (400 mg/die) e raltegravir [400 mg due volte al giorno (BID)] (4). In totale 36 pazienti, avendo soddisfatto i requisiti di arruolamento, sono stati valutati a intervalli di 3 mesi e seguiti per un periodo complessivo fino a un massimo di 3 anni, con l'obiettivo di valutare l'efficacia del regime semplificato (4). Tutti i pazienti al follow-up (22 soggetti con follow-up a 24 mesi e 12 con follow-up a 36 mesi) hanno riportato una carica virale <50 copie/ml e nessun evento avverso di grado 3 o 4 (4). Il secondo studio, condotto in Italia, ha sostanzialmente replicato e validato l'esperienza francese (5). È stata condotta un'analisi retrospettiva in sei Centri HIV italiani considerando tutti i pazienti in trattamento con il regime combinato nevirapina e raltegravir. Da questi sono stati scartati tutti i soggetti che in precedenza avevano avuto un fallimento terapeutico con NNRTI o raltegravir, ricevuto la somministrazione di terapie concomitanti che potessero avere interazioni con il regime semplificato, o con diagnosi di epatite B. Dall'inizio della terapia, per ogni paziente, a intervalli di 3 mesi, è stata valutata la soppressione virologica fino a un tempo massimo (mediana) di 32 mesi. Il fallimento virologico era stato definito come il riscontro di due valori consecutivi di HIV-RNA superiori alle 50 copie/ml (5). Sono stati valutati complessivamente 77 soggetti (età media 52 anni; 76,6% maschi). Dopo un tempio mediano di 32 mesi, l'89,6% dei pazienti si manteneva in soppressione virologica, mentre il 6,5% presentava un fallimento virologico e il 3,9% aveva interrotto il trattamento per eventi avversi (rash cutaneo o tossicità epatica) (5). Veniva rilevato inoltre un miglioramento significativo dei livelli di trigliceridi e della funzionalità renale.

I risultati di queste esperienze mostrano come, in una ben definita casistica di pazienti, il passaggio a una duplice terapia con nevirapina e raltegravir permetta di mantenere nel lungo periodo un'adeguata soppressione virologica.

All'interno di un sistema sanitario vincolato da risorse definite e limitate come quello italiano, dove è sempre più determinante individuare percorsi terapeutici alternativi che, pur mantenendo lo stesso livello di cura del paziente, ne possano ridurre il costo di trattamento, si è ritenuto opportuno stimare eventuali differenze di costo a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) conseguenti l'utilizzo della duplice terapia nevirapina più raltegravir rispetto ai regimi HAART nel trattamento di mantenimento dei pazienti con infezione da HIV-1 in soppressione virologica.

Metodi

Disegno dell'analisi

A fronte di specifiche caratteristiche cliniche (più avanti descritte nel testo) che rispecchiano i criteri di inclusione dei due studi clinici sopra citati (4, 5), *in primis* è stato identificato, in riferimento a uno specifico orizzonte temporale (1 anno), un gruppo di pazienti HIV-1 positivi in soppressione virologica

e in trattamento con HAART. Successivamente, con la finalità di stimare la spesa per la terapia antiretrovirale indotta da questi pazienti, è stato rilevato per ognuno di essi il costo annuo generato dal regime HAART ricevuto. In accordo con i risultati clinici degli studi francese e italiano è stato poi ipotizzato che gli stessi pazienti avrebbero potuto ricevere, in sostituzione ai regimi HAART, la combinazione nevirapina 400 mg/die e raltegravir 400 mg BID, permettendo così di ricostruire "a tavolino" la spesa farmaceutica potenzialmente riconducibile a tale regime semplificato.

Fonte dei dati e definizione del campione

È stata quindi condotta un'analisi osservazionale retrospettiva non interventistica presso l'Unità Operativa di Malattie Infettive dell'Ospedale "G.B. Rossi" di Verona (d'ora in poi identificata nel testo come "Centro"). In particolare, sono stati considerati tutti i soggetti con infezione da HIV-1 che a gennaio 2014 afferivano al Centro. Tra questi sono stati individuati quelli in trattamento con HAART, in soppressione virologica da almeno 1 anno e senza una precedente esposizione al trattamento con un INI. Infine, quale ulteriore criterio clinico giustificativo della sostituzione di un regime complesso con uno semplificato, sono stati considerati solo i pazienti che all'inizio del periodo di osservazione presentavano una tossicità (dislipidemia e/o insufficienza renale cronica) correlabile alla terapia ricevuta (2, 3). Tutti i soggetti che a gennaio 2014 soddisfacevano tali requisiti sono stati considerati nell'analisi e seguiti per i 12 mesi successivi (fino a dicembre 2014) con la finalità di determinare per ognuno di essi il costo annuo associato alla terapia HAART ricevuta. Sono state considerate come HAART le seguenti combinazioni di farmaci antiretrovirali:

- due NRTI + PI/rit
- due NRTI + NNRTI
- tre NRTI.

Quest'ultimo regime, comprendente tre NRTI, non è più raccomandato dalle linee guida, sebbene nella pratica clinica sia ancora presente. La soppressione virologica, in accordo con quanto indicato nei due studi clinici (4, 5), è stata definita come il mantenimento nel corso dell'anno di una carica virale <50 copie/ml. In via conservativa, rispetto ai 6 mesi indicati nello studio francese (4), i pazienti all'arruolamento (gennaio 2014) dovevano essere in soppressione virologica da almeno 1 anno.

Costo di trattamento

I prezzi dei farmaci antiretrovirali sono riferiti all'anno 2014. Per ogni singolo paziente è stato rilevato l'effettivo costo annuo sostenuto dalla farmacia ospedaliera del Centro. Per ogni farmaco antiretrovirale è stato quindi considerato il relativo prezzo di acquisto al netto di tutti gli sconti (obbligatori e no) e comprensivo di Iva.

Analisi dei costi

Sulla base dei dati raccolti (analisi osservazionale) e delle ipotesi adottate (*switch* al regime semplificato) è stata

condotta infine un'analisi dei costi che ha confrontato due differenti scenari: uno reale, nel quale la spesa antiretrovirale corrisponde agli effettivi costi generati dai regimi HAART, e uno ipotetico, nel quale la spesa antiretrovirale è stata costruita considerando, quale unica opzione terapeutica, il regime semplificato nevirapina/raltegravir. In quest'ultimo scenario la spesa farmaceutica è stata costruita considerando per ogni paziente un costo medio annuo pari a €5.566. Tale costo è stato calcolato sulla base del costo di acquisto dei due antiretrovirali a carico della farmacia ospedaliera del Centro (€0,36 per una compressa di nevirapina da 400 mg ed €7,37 per ogni compressa di raltegravir da 400 mg) e dei relativi dosaggi giornalieri di somministrazione (nevirapina 400 mg/die, raltegravir 400 mg BID) (4, 5).

Analisi dei dati

Le variabili quantitative sono state descritte come valore medio (\pm deviazione standard), mentre quelle categoriche come valore numerico (percentuale). La significatività delle differenze tra i dati rilevati/elaborati è stata verificata applicando il test *t* di Student (a due code) o il Chi-square test. L'analisi è stata supportata dai programmi Microsoft® Excel® per Windows® (Microsoft Corporation, Seattle, WA, USA) e SPSS® versione 13.0 per Windows® (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Risultati

Caratteristiche del campione

In totale, a gennaio 2014, afferiscono al centro 667 pazienti con diagnosi di HIV, dei quali 330 (49,5%) in soppressione virologica con HAART. Di questi, 103 pazienti (15,4% del totale) (età media 49,4 anni; maschi 69,9%) hanno soddisfatto i criteri di inclusione; le principali caratteristiche demografiche di tali pazienti sono presentate nella Tabella I. Il tempo medio in soppressione virologica all'arruolamento (gennaio 2014) era di 5,3 (\pm 3,3) anni; 10 (9,7%) pazienti erano in soppressione virologica da un solo anno.

Durante l'anno di osservazione il 49,5% (n = 51) dei pazienti ha ricevuto un regime HAART costituito da due NRTI +

un PI, il 47,6% (n = 49) un regime costituito da due NRTI + un NNRTI e il 2,9% (n = 3) un regime composto da tre NRTI.

La Tabella II riporta le principali caratteristiche cliniche dei pazienti al termine del periodo di osservazione (dicembre 2014). Tutti i pazienti hanno evidenziato una carica virale inferiore alle 50 copie/ml. In nessun caso sono state riscontrate mutazioni di resistenza associate a NNRTI o INI. Infine, il 95,1% (n = 98) dei pazienti presentava una tossicità per dislipidemia, mentre molto più bassa (8,7%; n = 9) era la presenza di insufficienza renale cronica; quattro pazienti presentano entrambe le tossicità.

Costo di trattamento

Il costo medio annuo a carico del Centro per trattare i 103 pazienti in regime HAART è stato di €7.908 (\pm 1.989). La Tabella III riporta tale costo suddiviso per tipologia di regime HAART ricevuto. La combinazione due NRTI + un PI ha determinato il costo medio più alto (€9.439 \pm 1.440). Le differenze di costo rispetto alle combinazioni due NRTI più un NNRTI (€3.007) o tre NNRTI (€3.434) sono risultate statisticamente significative ($p < 0,0001$). Anche la differenza (€427), seppur minima, tra il costo medio della combinazione con due NRTI e un NNRTI (€6.432 \pm 1.144) e quello del regime con tre NRTI (€6.005 \pm 0) è risultata significativa ($p = 0,012$).

TABELLA II - Principali caratteristiche cliniche del campione

Caratteristiche	Valori
Pazienti, n	103
HIV-RNA \leq 50 copie/ml, n (%)	103 (100)
Linfociti T CD4+, cell/ μ l (\pm DS)	698 (\pm 272)
Linfociti T CD4+, % (\pm DS)	30,9 (\pm 8,3)
Resistenze, n (%)	
- resistenza/resistenza parziale NRTI	2 (1,9)
- resistenza/resistenza parziale PI	10 (9,7)
Dislipidemia, n (%)	98 (95,1)
IRC, n (%)	9 (8,7)
Dislipidemia e IRC, n (%)	4 (3,9)

IRC = insufficienza renale cronica; NRTI = inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa; PI = inibitore della proteasi.

TABELLA I - Principali caratteristiche demografiche del campione

Caratteristiche	Valori
Pazienti, n	103
Età media, anni (\pm DS)	49,4 (\pm 9,2)
Maschi, n (%)	72 (69,9)
Fattori di rischio acquisizione HIV, n (%)	
- omosessuale	41 (39,8)
- eterosessuale	26 (25,2)
- bisessuale	19 (18,4)
- tossicodipendente	17 (16,5)
Nazionalità, n (%)	
- italiana	87 (84,5)
- non italiana	16 (15,5)

TABELLA III - Costo medio annuo (€ 2014) per paziente trattato e HAART ricevuta

Regime HAART	N. paz.	Costo di trattamento	
		Media	DS
2 NRTI + 1 PI	51	€ 9.439	€ 1.440
2 NRTI + 1 NNRTI	49	€ 6.432	€ 1.144
3 NRTI	3	€ 6.005	€ 0
Totale	103	€ 7.908	€ 1.989

HAART = terapia antiretrovirale altamente attiva; NNRTI = inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa; NRTI = inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa; PI = inibitore della proteasi.



TABELLA IV - Analisi dei costi: HAART vs nevirapina (Nev)/raltegravir (Ral)

Regime HAART	N. paz.	Costo di trattamento		Differenza	
		HAART	Nev/Ral	v.a.	%
2 NRTI + 1 PI	51	€ 481.369	€ 283.866	-€ 197.503	-41,0
2 NRTI + 1 NNRTI	49	€ 315.160	€ 272.734	-€ 42.426	-13,5
3 NRTI	3	€ 18.014	€ 16.698	-€ 1.316	-7,3
Totale	103	€ 814.543	€ 573.298	-€ 241.245	-29,6

HAART = terapia antiretrovirale altamente attiva; NNRTI = inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa; NRTI = inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa; PI = inibitore della proteasi.

Analisi dei costi

In riferimento alla HAART, il costo complessivo a carico del Centro per trattare i pazienti arruolati è risultato pari a €814.543. Nel caso in cui tutti questi soggetti venissero trattati con il regime semplificato nevirapina/raltegravir, la spesa complessiva a carico del Centro diminuirebbe del 29,6% (-€241.245) (Tab. IV). È interessante notare come si compone tale differenziale. Data l'elevata numerosità ($n = 51$) rispetto ai pazienti arruolati e soprattutto la maggiore differenza tra i costi medi annui di trattamento (-€3.873), la principale componente di riduzione della spesa verrebbe generata dallo *switch* al regime semplificato dei pazienti attualmente in trattamento con due NRTI e un PI (-41%; -€197.503). Nonostante l'elevata numerosità ($n = 49$), ma a causa di una minore differenza tra i costi medi di trattamento (-€866), più contenuto risulterebbe invece il risparmio conseguente l'adozione di nevirapina/raltegravir rispetto al regime due NRTI e un NNRTI (-13,5%; -€42.426). Infine, in virtù del minore numero di pazienti trattati ($n = 3$) e del minore differenziale di costo (-€439), sarebbe minima la componente di risparmio generata dalla sostituzione del regime contenente tre NRTI (-7,3%; -€1.316).

Discussione

L'efficacia del regime semplificato nevirapina/raltegravir nel trattamento di mantenimento della soppressione virologica nei pazienti HIV-1 positivi nella pratica clinica è stata documentata dai risultati di due studi clinici condotti rispettivamente in Francia e in Italia (4, 5). In considerazione della limitatezza delle risorse economiche rispetto al costante incremento della popolazione HIV-1 positiva da porre in trattamento, e in attesa di *trials* clinici randomizzati a più ampia campionatura, ci è sembrato opportuno valutare l'impatto finanziario a carico del SSN derivante dall'impiego di questo regime in pazienti in soppressione virologica. L'utilizzo, infatti, di regimi antiretrovirali semplificati nel trattamento di specifiche coorti di pazienti con HIV-1 potrebbe permettere, a parità di efficacia terapeutica, il raggiungimento di una più efficiente allocazione delle risorse disponibili. È inoltre sempre più frequente la richiesta da parte degli organi regolatori che vengano presentati, oltre ai tradizionali dati clinici, anche quelli economici, soprattutto per quelle aree terapeutiche, come il trattamento dell'infezione da HIV, dove il progresso scientifico è andato di pari passo con l'aumento dei costi.

È stata quindi condotta un'analisi dei costi nell'ipotesi che, in linea con le indicazioni terapeutiche qui considerate, il regime semplificato nevirapina/raltegravir potesse essere utilizzato in sostituzione ai regimi HAART nel trattamento di mantenimento in pazienti HIV-1 positivi in soppressione virologica. L'analisi dei costi si è quindi limitata a fornire una stima dei costi dei farmaci antiretrovirali riferita a due scenari alternativi: uno, nel quale è prevista la somministrazione dei regimi HAART, e l'altro, nel quale è invece ipotizzata per gli stessi pazienti la somministrazione del regime nevirapina/raltegravir.

I risultati di questa analisi hanno evidenziato come l'utilizzo del regime semplificato avrebbe consentito al Centro di risparmiare nel 2014 circa €240.000, rispetto a un importo complessivo di circa €800.000 realmente sostenuto per trattare gli stessi pazienti con i regimi HAART. Questa sensibile differenza è spiegata dal minore costo medio annuo del regime semplificato (€5.566) rispetto a quello stimato per i regimi complessi (€7.908). Se si analizzano i costi a livello del singolo paziente, in soli 10 casi (9,7%) l'utilizzo di un regime complesso ha determinato un costo annuo (*range*: €2.236-5.382) inferiore a quello del regime nevirapina/raltegravir.

Poiché l'analisi ha considerato soltanto i costi dei farmaci antiretrovirali a carico del Centro, non è stata condotta alcuna analisi di sensibilità; è stata però indagata la composizione dei 240.000 euro che costituiscono il differenziale di costo tra i due scenari considerati. Lo *switch* al regime semplificato dei pazienti in trattamento con due NRTI e un PI ha determinato oltre l'80% di questa differenza; ciò è spiegabile per via dell'elevato numero di pazienti in trattamento con questo regime HAART, ma soprattutto a fronte del maggiore differenziale tra i costi medi annui di trattamento (nevirapina/raltegravir: €5.566; due NRTI + un PI: €9.439).

Per quanto il confronto abbia cercato di fornire uno scenario realistico dell'impatto economico conseguente all'utilizzo del regime nevirapina/raltegravir, i risultati qui presentati devono essere letti alla luce di alcune osservazioni, prima fra tutte quella relativa all'ipotesi di somministrazione del regime semplificato agli stessi pazienti trattati con il regime HAART. Questa ipotesi è stata necessaria in quanto, nella conduzione dell'analisi osservazionale retrospettiva, non è stato possibile creare un reale gruppo di pazienti in trattamento con il regime nevirapina/raltegravir. Alla luce di ciò, oltre ai dati di efficacia riportati in letteratura (4, 5), sono stati ricercati ulteriori criteri giustificativi dello *switch* verso un altro regime antiretrovirale differente dalla HAART. Poiché un regime semplificato permette di ridurre il rischio di tossicità nel trattamento di

lungo periodo (6-10), si è stabilito che all'arruolamento i pazienti, oltre a essere in soppressione virologica, dovessero riportare anche una tossicità associata alla terapia HAART. Un secondo aspetto di criticità potrebbe essere rappresentato dal costo medio considerato per i pazienti in trattamento con nevirapina/raltegravir. Tale stima non deriva, come fatto per i regimi HAART, da *real data*, ma si basa sul costo di acquisto delle due molecole a carico della farmacia del Centro e sui relativi dosaggi indicati in letteratura (1, 4, 5). Tale scelta, in realtà, potrebbe avere sovrastimato o sottostimato i risultati qui trovati, in quanto adottando tale schema di somministrazione è stata ipotizzata una totale *compliance* al trattamento somministrato, escludendo quindi la presenza di casi di *over- o underconsumption*. Si ritiene che tale *bias*, per quanto non stimabile, non sarebbe comunque in grado di controvertere il risultato dell'analisi qui presentata, vista l'ampia differenza di costo esistente tra i due scenari confrontati.

Conclusioni

La presente analisi è stata condotta con l'obiettivo di mettere in luce gli eventuali risparmi associati alla spesa farmaceutica a carico del SSN che si potrebbero ottenere con l'utilizzo del regime nevirapina e raltegravir nel trattamento di mantenimento in pazienti con HIV-1 in soppressione virologica. Prendendo spunto da una specifica casistica di pazienti HIV-1 positivi afferenti a un Centro del Nord Italia, si è potuto verificare come il passaggio da un regime HAART a uno semplificato determinerebbe la riduzione di un terzo degli attuali costi per i farmaci antiretrovirali a carico della farmacia ospedaliera.

Alla luce di questi primi risultati ci sembra quindi possibile affermare che il regime semplificato nevirapina e raltegravir costituisca una valida opzione terapeutica nel trattamento di mantenimento dei pazienti HIV-1 soppressi, in quanto in grado di ridurre gli attuali costi di trattamento a carico del SSN, pur garantendo il mantenimento di adeguati livelli di efficacia e sicurezza.

Disclosures

Financial support: No financial support was received for this submission.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Bibliografia

1. Antinori A, Marcotullio S, Andreoni M, et al. Italian HIV Guidelines Working Group. Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons. Update December 2014. *New Microbiol.* 2015;38(3):299-328.
2. Negredo E, Bonjoch A, Clotet B. Benefits and concerns of simplification strategies in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58(2):235-42.
3. Margolis AM, Heverling H, Pham PA, Stolbach A. A review of the toxicity of HIV medications. *J Med Toxicol.* 2014;10(1): 26-39.
4. Reliquet V, Chirouze C, Allavena C, et al. Nevirapine-raltegravir combination, an NRTI and PI/r sparing regimen, as maintenance antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *Antivir Ther.* 2014;19(1):117-23.
5. Calcagno A, Montrucchio C, Capetti A, et al. Raltegravir plus nevirapine as maintenance antiretroviral therapy in HIV-positive patients: safety, efficacy and pharmacokinetics. *Curr HIV Res.* 2016;14(1):54-60.
6. Reynes J, Trinh R, Pulido F, et al. Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: 96-week results of the PROGRESS study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013;29(2):256-65.
7. Nozza S, Galli L, Antinori A, et al. Maraviroc 150 mg QD plus lopinavir/ritonavir, a NRTIs-sparing regimen for naïve patients: preliminary 48-weeks results. Presented at the 6th International AIDS Society Conference, Rome, Italy. 2011, July 17-20: abstract CDB325.
8. Calcagno A, Nozza S, Gonzalez de Requena D, et al. Pharmacokinetics of maraviroc administered at 150 mg once daily in association with lopinavir/ritonavir in HIV-positive treatment-naïve patients. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(7): 1686-8.
9. Boyd MA, Kumarasamy N, Moore CL, et al. Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard first-line ART regimen (SECOND-LINE): a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet.* 2013; 381(9883):2091-9.
10. Reliquet V, Allavena C, Morineau-Le Houssine P, et al. Twelve-year experience of nevirapine use: benefits and convenience for long-term management in a French cohort of HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials.* 2010;11:110-117.