

# Tendenze

*nuove*

Numero Speciale - 2020

Materiali di lavoro  
su sanità e salute  
della Fondazione  
Smith Kline

Con il patrocinio di



## POSITION PAPER

*Misurare il valore delle nuove terapie attraverso  
i Patient Reported Outcomes (PROs):  
il caso dell'infezione cronica da HIV*

*Prefazione*

*Executive Summary*

**Introduzione:**

**Gli abilitanti delle innovazioni terapeutiche**

**L'evoluzione dell'*outcome research*  
nella cura dei tumori**

***Value Based Healthcare* e accesso alle cure**

***Core outcome set* per la valutazione  
e la valorizzazione di nuove terapie  
e gli esiti riferiti dai pazienti: PROs e PROMs**

**Evoluzione dell'*outcome research* nell'HIV**

**PRO, la visione del clinico: l'esigenza odierna  
dei PROs nella valutazione clinica del paziente**

***Horizon Scanning* sullo sviluppo di nuove terapie  
per il trattamento dell'infezione da HIV**

**Utilizzo degli esiti riportati dal paziente (PROs)  
negli studi comparativi di differenti regimi  
antiretrovirali nel trattamento dell'infezione da HIV**

**I bisogni e le preferenze delle persone con HIV**

**Conclusioni**

*Passoni*  
EDITORE

---

## **Tendenze nuove**

**Rivista semestrale online**

**Issn: 2239-2378**

---

### **Direttore Responsabile**

Giuseppe Recchia

---

### **Comitato Editoriale**

Alfredo Cesario, Lucio Da Ros, Alberto Malva,  
Francesca Maria Quaglia

---

### **Comitato Scientifico**

Elio Borgonovi, Ovidio Brignoli, Sebastiano Filetti,  
Cristina Masella, Francesco Scaglione,  
Antonio G. Spagnolo, Giuseppe Turchetti,  
Mauro Zamboni

---

### **Direzione e Redazione**

Fondazione Smith Kline  
Via A. Fleming 2, 37135 Verona - Italia  
Tel. ++39 045.505199  
[www.fsk.it](http://www.fsk.it) - [info@fsk.it](mailto:info@fsk.it)

---

*Tendenze Nuove*

[www.tendenzenuove.it](http://www.tendenzenuove.it)

---

Personalità giuridica riconosciuta  
(D.P.R. 917 del 9. 9. 1982)

Registrazione al Tribunale di Bologna  
numero 7150 del 14-08-2001

---

Per le opere presenti in questo sito si sono assolti  
gli obblighi dalla normativa sul diritto d'autore  
[http://www.mulino.it/legale/dl72\\_04.htm](http://www.mulino.it/legale/dl72_04.htm)  
e sui diritti connessi

<http://www.tendenzenuove.mulino.it/main/info>

---

### **Per collaborare alla rivista**

“Tendenze nuove” pubblica articoli inviati  
alla Redazione [info@fsk.it](mailto:info@fsk.it) sia su invito  
del Comitato Editoriale che spontaneamente.  
Il contenuto degli articoli dovrà essere coerente  
con le finalità e la missione di Fondazione Smith Kline

---

### **Editore**

Passoni Editore srl  
Via Boscovich 61, 20124 Milano  
Tel. (+39) 02 2022941 - Fax (+39) 02 29513121  
[info@passonieditore.it](mailto:info@passonieditore.it)

---

# Tendenze *nuove*

## Numero Speciale 2020

---

### Indice

#### POSITION PAPER

#### **Misurare il valore delle nuove terapie attraverso i *Patient Reported Outcomes* (PROs): il caso dell'infezione cronica da HIV**

- Massimo Andreoni, Università Tor Vergata, Roma;
- Andrea Antinori, IRCCS Spallanzani, Roma;
- Giovanni Apolone, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano;
- Elio Borgonovi, CERGAS, SDA Bocconi e Fondazione Smith Kline;
- Cinzia Brunelli, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano;
- Oriana Ciani, CERGAS, SDA Bocconi;
- Antonella Cingolani, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico "A. Gemelli", Roma;
- Lucio Da Ros, Fondazione Smith Kline;
- Claudio Jommi, CERGAS, SDA Bocconi;
- Simone Marcotullio, Consulente Socio Sanitario;
- Paolo Rizzini, Fondazione Smith Kline;
- Stefano Vella, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

- *Prefazione*

- *Executive Summary*

1. Introduzione: Gli abilitanti delle innovazioni terapeutiche

2. L'evoluzione dell'*outcome research* nella cura dei tumori

3. *Value Based Healthcare* e accesso alle cure
4. *Core outcome set* per la valutazione e la valorizzazione di nuove terapie e gli esiti riferiti dai pazienti: PROs e PROMs
5. Evoluzione dell'*outcome research* nell'HIV
6. PRO, la visione del clinico: l'esigenza odierna dei PROs nella valutazione clinica del paziente
7. *Horizon Scanning* sullo sviluppo di nuove terapie per il trattamento dell'infezione da HIV
8. Utilizzo degli esiti riportati dal paziente (PROs) negli studi comparativi di differenti regimi antiretrovirali nel trattamento dell'infezione da HIV
9. I bisogni e le preferenze delle persone con HIV
10. Conclusioni

---

## Prefazione

Il secolo scorso è stato dominato dalla quantità.

Gli indicatori di ricchezza e dei tassi di crescita sono stati correlati a quantità di beni e servizi valorizzati ai prezzi di mercato (per la componente privata) o valorizzati al prezzo dei fattori produttivi impiegati (per i beni pubblici o comunque non ceduti tramite scambi di mercato). È stato così anche per i sistemi di tutela della salute nei quali sono stati utilizzati prevalentemente misurazioni dei fattori produttivi, input, volumi di prestazioni e servizi erogati, output, risultati di salute, outcome, espressi da indicatori basati su evidenze cliniche.

Da alcuni anni è iniziata l'epoca della qualità.

In economia sono emersi concetti di benessere e qualità della vita non strettamente correlati alla quantità di beni e servizi consumati. Per la tutela della salute è sempre più diffusa l'idea/principio secondo cui “finora la scienza ha consentito di aggiungere gli anni alla vita, da ora in avanti dovrà occuparsi di aggiungere qualità agli anni”. Oltre all'indicatore di aspettativa di vita alla nascita o a 60 anni, sono stati aggiunti indicatori di aspettativa di vita in buona salute.

Il secolo scorso è stato dominato dalla oggettività, collegata alle “evidenze scientifiche”. Anche le discipline sociali, tra cui l'economia, l'economia sanitaria e il *management* declinato nei vari settori, compreso quello della salute, hanno cercato di legittimarsi come “scienze” ricorrendo a principi e sistemi concettuali mutuati dalle scienze naturali o dalle cosiddette scienze dure, il cui pilastro è l'oggettività delle evidenze. Ciò ha fatto dimenticare che tutte le conoscenze che riguardano le persone non possono prescindere dalla soggettività che sta ritornando prepotentemente al centro dell'attenzione. Nel campo della salute, il principio di “oggettività”, seppur relativa, è stata di una elevata utilità per gli interventi che riguardano la lotta alle malattie, gli interventi chirurgici, il recupero funzionale tramite la riabilitazione, mentre è apparso sempre

più inadeguato, o addirittura controproducente, per i problemi riguardanti la presa in carico di persone con disabilità o cronicità e, in generale, il principio di considerazione olistica della persona.

Il secolo scorso è stato dominato dalla ricerca dei vantaggi collegati alla standardizzazione e all'individuazione di uniformità: nel campo dell'economia con le produzioni "di massa", le economie di "dimensioni", tecniche di comunicazione e di *marketing* finalizzate a diffondere e imporre comportamenti uniformi dei consumatori; nei sistemi di tutela della salute con la diffusione dei livelli o dei *range* "di normalità" degli indicatori di salute (glicemia, colesterolo, globuli rossi e bianchi, Antigene Prostatico Specifico - PSA, ecc.). Da alcuni anni si è aperta l'epoca della personalizzazione che non riguarda solo le cosiddette "omiche" (genomica, proteomica, trascrittomica), la nutraceutica, la rigenerazione dei tessuti e altre *advanced life science*, ma anche l'approccio al paziente e l'adattamento di terapie tradizionali alle specifiche condizioni biofisiche, socioeconomiche, ambientali di ogni persona.

La seconda metà del secolo scorso è stata dominata dal mantra del *management* secondo cui "non si può migliorare ciò che non si può misurare" a sostegno dell'introduzione di metodi e tecniche sempre più sofisticate di misurazione delle *performance* a tutti i livelli. Un mantra che, come tutte le cose del genere umano, contiene solo una parte di verità. Infatti, il senso del dovere e di servizio, la motivazione intrinseca che ad esempio muove l'operatore qualificato, il piccolo imprenditore, il ricercatore, possono essere un forte stimolo alla ricerca di un continuo miglioramento, anche in assenza di misure esplicite. La parte di verità consiste nel fatto che, nelle grandi organizzazioni, la presenza di misure esplicite agevola il confronto e rende più facile il miglioramento. Ad esempio, nel settore di tutela della salute, misure esplicite di appropriatezza, efficacia, efficienza rendono più facile i confronti nel tempo o tra realtà simili e possono aiutare il miglioramento tramite l'accumulo di conoscenze condivise. Tuttavia è stato dimenticato che il concetto di misura può essere di tipo cardinale (che si applica alle quantità) o di tipo ordinale (che si applica alle qualità).

L'evoluzione di questi principi ben si applica al contenuto di questa pubblicazione che affronta il tema di una malattia virale, quale l'HIV, che per molti anni è stata mortale, per la quale non è stato trovato un vaccino preventivo, ma per la quale, da molti anni, esistono terapie che consentono di evitare la morte e determinano la cronicizzazione. Fino a quando la malattia portava alla morte hanno prevalso misure di tipo quantitativo, quali numero di persone infette, durata media della vita prima della mor-

te, numero di morti, anni di vita persi o evitabili con misure atte a prevenire la diffusione dell'epidemia, anche quantificazione economiche degli anni di vita persi.

Con la cronicizzazione, diventa essenziale introdurre anche considerazioni riguardanti la qualità della vita. Infatti la durata media di vita dalla contrazione dell'infezione alla morte standardizza le persone, mentre la cronicizzazione mette in evidenza le differenze poiché le persone vivono in condizioni diverse, meno uniformi e standardizzate rispetto a quelle che passavano nel periodo in attesa della morte. Come sempre accade per tutti gli ambiti della conoscenza umana, i successi ottenuti spostano i confini della complessità. Nel caso dell'HIV e, in generale, di tutte le condizioni di cronicità, nasce l'esigenza di aggiungere a indicatori di risultato clinico anche indicatori di percezione soggettiva della qualità della vita da parte dei pazienti. È un principio presente nelle teorie economico-aziendali che distinguono i concetti di valore prodotto (utilità di un bene a soddisfare un bisogno), valore comunicato, valore percepito. Ad esempio il valore di una automobile può essere legato alla velocità, stabilità, sicurezza misurata con *crash test*; questi elementi possono essere comunicati in modo più o meno chiaro dai produttori e i consumatori possono percepire in modo diverso questo valore in rapporto a propri criteri soggettivi. I giovani possono preferire la velocità e la ripresa, i genitori possono preferire la sicurezza, gli anziani la stabilità e la comodità, altri ancora possono considerare lo *status symbol* derivante dal possesso di una certa vettura.

Coerentemente con queste premesse, il presente documento ha l'obiettivo di sensibilizzare gli *stakeholder* della Sanità all'inclusione estensiva e sistematica della prospettiva dei pazienti nei processi di valutazione delle tecnologie e di pianificazione dei percorsi assistenziali.

In un contesto in cui mortalità e infettività per HIV non sono più questioni sul tavolo, ossia laddove le terapie sono di fatto universalmente disponibili e le persone con HIV sono adeguatamente prese in carico dal *welfare*, la scelta di focalizzare l'attenzione sulle *PLWH* (*People Living With HIV*) si spiega con l'evoluzione paradigmatica di una patologia, in origine ineluttabilmente fatale, oggi divenuta cronica grazie alla disponibilità di *standard* terapeutici difficilmente superabili da un punto di vista strettamente clinico.

La scoperta e l'utilizzo di marcatori surrogati di malattia, quali la conta dei linfociti T CD4+ circolanti e la rilevazione di carica virale plasmatici

ca, hanno infatti condotto alla produzione di farmaci efficaci per il controllo dei principali parametri di sopravvivenza e di infettività, sino a raggiungere la nota equazione *Undetectable=Untransmittable* (U=U) che, nella sua essenziale chiarezza, rende conto dei progressi conseguiti in quest'ambito. Tuttavia come accade anche in altre patologie, nella percezione del soggetto con infezione HIV, non è solo un miglioramento dei tradizionali *outcome* clinici a tradursi in un aumentato stato di benessere, che appare invece minacciato da bisogni "non clinici" insoddisfatti e, talora, incomunicabili. Le comorbilità non infettive legate all'invecchiamento, la stanchezza cronica, la compromissione funzionale, l'elevata prevalenza di ansia e depressione, la paura di essere o di venire percepito un pericolo per gli altri, la difficoltà a progettarsi oltre lo stato di malattia, il conseguente scarso interesse per il futuro che si alterna o convive con la preoccupazione per il domani, costituiscono nuovi bisogni, cogenti come quelli di sopravvivenza, a oggi spesso e sempre meglio soddisfatti.

Quello farmacologico è soltanto un momento, per quanto indispensabile, lungo il percorso di cura da cui oggi si attende un miglioramento concreto della qualità della vita, sia essa rilevata tramite misure di funzionalità psico-fisica (dai disturbi del sonno alla salute sessuale) o attraverso indicatori di salvaguardia del senso di sé. Per la persona con HIV, il bisogno di nascondere la propria condizione, la preoccupazione quotidiana della terapia, lo stigma reale o immaginario, fanno sì che, a prescindere dalla sua storia e dalle sue prospettive, dalle sue consapevolezza e dall'ambiente in cui è inserito, essa si percepisca come annullata dalla e nella malattia.

Per questo si raccomanda che la valutazione dell'innovatività e/o del valore comparativo per il SSN di nuovi approcci terapeutici in quest'ambito non sia più esclusivamente fondata sul superamento delle classiche prove di efficacia e sicurezza farmacologiche, ma misuri il valore inteso come incremento di benessere percepito che, per la sua natura multidimensionale, soggettiva e mutevole, sfugge a definizioni statiche e onnicomprensive.

D'altro canto, affinché la ricerca possa misurare in modo rigoroso le determinanti di una buona qualità della vita, servono strumenti standardizzati, affidabili e sensibili, in grado di rendere accessibile l'esperienza concreta delle *PLWH*, alla quale non si può giungere semplicemente con uno "slancio dell'immaginazione".

I *patient reported outcomes* (PROs) costituiscono dunque una fonte di informazione privilegiata, per clinici, regolatori e decisori, chiamati a di-



---

sinvestire da pratiche obsolete, superflue o dannose e a co-costruire un percorso di cura che risponda a esigenze reali e, sul versante della sostenibilità, sottragga margine allo spreco.

Il parallelo istituito con l'oncologia, a cui il documento riserva una sezione, serve da supporto argomentativo all'adozione dei *PROs* nel trattamento di condizioni analoghe, ossia cronicizzate, gravate da comorbidità e ricadute psichiche spesso considerate secondarie rispetto al controllo dei sintomi *target*, essendo invece queste, per il paziente, il punto di vista da cui guarda il mondo. Numerosi studi clinici e osservazionali in quest'ambito dimostrano infatti che la valutazione di misure di qualità della vita correlate alla salute non solo migliora la relazione medico-paziente, incidendo positivamente su aderenza alla terapia, intercettazione tempestiva di eventi avversi e comunicazione trasparente di vissuti dolorosi e ansiogeni, ma fa registrare oggettivi vantaggi anche in relazione alle tradizionali misure di sopravvivenza, di ospedalizzazione e di recidiva, tutti *endpoint* di consolidata dignità scientifica. Poiché il rapporto tra parametri clinici e benessere della persona va considerato in termini sinergici, e non semplicemente additivi, la valorizzazione di un fattore a scapito dell'altro può comportare una contrazione di entrambi. Le agenzie regolatorie del farmaco statunitense ed europea, dopo una prima iniziale resistenza, hanno espresso un parere favorevole alla possibilità di includere la prospettiva del paziente nei processi decisionali a fini registrativi, pur non scalfendo il primato di *endpoint* rigorosi e "assoluti" nei quali spesso, però, il paziente stenta a riconoscersi.

In un contesto in cui mortalità e infettività (per HIV) sono questioni risolte e i nuovi trattamenti a disposizione potranno migliorare solo marginalmente, per efficacia, sicurezza e tollerabilità, diventano critiche le seguenti domande: cosa manca alla persona con HIV? Su quali bisogni insiste la malattia? Su quali mancanze i protocolli tradizionali non conseguono alcun successo? Quali sono e come possono essere controllati gli effetti in termini di fragilità, innanzitutto fisica e mentale, correlate a condizioni cliniche concomitanti (cardiovascolari, ossee, metaboliche, renali)?

Ad esempio, una disponibilità di terapie a lento rilascio consentirebbe di liberare la persona dal ricordo quotidiano della malattia e dalla necessità di assumere, a volte anche di nascosto, numerose compresse al giorno, come testimoniano le rilevazioni di numerose associazioni *patient based*.

I sistemi sanitari attuali sono interessati da una serie di trasformazioni che impongono un radicale cambiamento di prospettiva, una nuova defi-

nizione di salute, nuovi modelli assistenziali fondati sulla centralità del paziente anziché della malattia, sulla condivisione multidisciplinare dei processi anziché sul primato specialistico, sulla considerazione olistica della persona anziché sulla messa a fuoco di specifici disturbi. Tali principi incorporano l'essenza della *Value based healthcare* (*Vbhc*) e sono realizzati attraverso precisi corsi d'azione: quantificare le risorse da impiegare nell'assistenza sanitaria; decidere dove allocarle e a che scopi; selezionare le tecnologie sanitarie costo-efficaci disinvestendo da opzioni a basso valore, che non rispondono adeguatamente alle esigenze dei pazienti o non si traducono in veri successi terapeutici e quindi costituiscono "spreco"; ottenere *outcome* di salute rilevanti per la singola persona, anziché privilegiare il rispetto formale di procedure e raccomandazioni validate a monte e uguali per tutti; realizzare il bene più alto per la società, in termini di produttività economica, vitalità socio-culturale, libertà di autodeterminarsi e garantire equità di accesso ai trattamenti. Perché tale modello assistenziale esca dal regno speculativo, non servono più risorse, ma più evidenze, come dimostrano alcune *best practice* nazionali e internazionali. La voce dei pazienti è fonte di informazioni preziose e insostituibili, quando si tratti di decidere cosa serve e a chi, cosa costituisca sovra o sotto-trattamento, quali siano i costi evitabili e quelli da sostenere. Quindi dovrebbe essere tenuta presente in tutte le decisioni che riguardino l'adozione o la dismissione di un trattamento, superando concessioni paternalistiche del passato, nella prospettiva di processi di interdipendenza paritaria in cui scienza ed esperienza si informino reciprocamente in un rapporto sinergico di competenza.

---

## *Executive Summary*

**1. Per molte patologie non è disponibile una cura definitiva.** È il caso, ad esempio, di molti **tumori** e dell'**infezione da HIV**. Tuttavia, entrambe le patologie **sono state cronicizzate**, grazie ai progressi della terapia. I nuovi trattamenti sono stati sviluppati non soltanto basandosi sulla loro efficacia nel controllo della patologia, ma anche valutando la trasformazione dei bisogni terapeutici dei pazienti. Quindi, accanto a misure di sopravvivenza ed efficacia (anche surrogate, com'è il caso della carica virale nell'infezione da HIV), sono sempre più presi in considerazione **endpoint patient-centered**, che valutano il miglioramento delle condizioni e della qualità di vita del paziente.

**2. La patologia oncologica** è il caso più consolidato di malattia cronicizzata, per cui l'impiego di evidenza scientifica e dell'**outcome based research** ha consentito enormi progressi nella terapia. Poiché questa tuttavia richiede interventi tossici di lunga durata, oltre ai necessari *endpoint* di efficacia, si è ritenuto che la prospettiva del paziente fornisca informazioni preziose sul *burden of disease* legato anche agli effetti del trattamento. Si è così colmato il *gap* esistente tra valutazione dell'impatto clinico della terapia sulla patologia e di quello sulla sofferenza del paziente, attraverso misurazione di *outcome* in grado di informare i decisori del valore complessivo di un nuovo trattamento, non solo con riferimento ai parametri clinici tradizionali, ma anche alla prospettiva del paziente.

**3.** Date queste premesse, per analogia con il caso oncologico il presente documento focalizza l'attenzione sulle **persone con HIV (o PLWH, People living with HIV)** in quanto portatrici di una condizione resa cronica dalla disponibilità di terapie antiretrovirali efficaci, sicure e tollerabili, che consentono il controllo della replicazione virale e un buon recupero immunologico in più del 90% dei casi trattati, garantendo un'aspettati-

va di vita sovente assimilabile a quella della popolazione generale. Per le persone in cui le terapie esistenti consentono il controllo dell'infezione (oltre il 95% dei casi) emergono nuovi bisogni di salute ascrivibili alla presenza della sofferenza complessiva che la convivenza con la malattia e una sua quotidiana gestione terapeutica comportano per tutta la vita.

**4. L'attenzione al paziente** rappresenta uno dei pilastri fondamentali della moderna **Value based healthcare (VBH)** e dell'*Health Technology Assessment (HTA)*, ormai consolidate da un punto di vista teorico, ma ancora variamente applicate nella ricerca di massimizzare gli obiettivi di salute e rilevare il valore dell'investimento in sanità, raccogliendo evidenze che non solo supportino l'uso corretto di risorse scarse, ma anche la valutazione della coerenza tra risorse disponibili e bisogni di salute. La *Value based healthcare* si sta affermando come paradigma assistenziale fondato su 4 pilastri: utilizzo consapevole e appropriato delle risorse per percorsi di cura e sottogruppi di popolazione (**dimensione allocativa**); selezione puntuale delle tecnologie sanitarie, eventuale dismissione di pratiche obsolete, valutazione dei rischi che conducono a *over- e under-treatment* (**dimensione tecnologica**); realizzazione del valore per il paziente, inteso come portatore di bisogni unici a cui dare risposte mirate (**dimensione personale**); distribuzione degli interventi equa e universale, che derivi da decisioni politiche inclusive ma non frutto di generalizzazioni (**dimensione sociale**). Affinché un tale modello sia realizzabile, è necessario che le informazioni su cui si fondano le decisioni in sanità (cliniche, amministrative, politiche) vengano anche direttamente dal paziente, la cui prospettiva (sulle conseguenze cliniche e non di una malattia, di un trattamento e di un percorso di cura) è irreperibile altrove.

**5.** Il presente lavoro propone l'uso di **nuovi strumenti** come i **Core Outcome Set (COS)**, la cui corretta implementazione produce informazioni confrontabili e cruciali a fini decisionali, sia in un contesto clinico di ricerca sia nella pratica medica. Numerose iniziative internazionali (tra cui ICHOM, COMET, COSMIN, COS-STAD) incentivano lo sviluppo e l'applicazione dei **COS**, fornendo risorse utili e supporto multidisciplinare alla selezione degli *outcome* essenziali al *decision making*.

**6.** Analogamente si raccomanda che i **Patient Reported Outcomes (PROs)** raccolti mediante **PROMs** (*PRO Measures*), vengano presi in considerazione anche nelle valutazioni di valore, prezzo e scelta nell'uso

clinico di alternative terapeutiche, nella convinzione che, divenuti strumenti sempre più robusti metodologicamente, siano sempre più importanti per differenziare nuovi trattamenti disponibili che soddisfino bisogni non ancora risolti dei pazienti. Come per l'oncologia, anche nel caso dell'infezione da HIV è importante venga riconosciuto il valore aggiunto apportato da nuove terapie, mentre la ricerca procede sulla ancor lunga e incerta strada della scoperta di un trattamento risolutivo della malattia. A tal proposito viene riportato un esercizio di **Horizon Scanning** per terapie farmacologiche per HIV.

7. Successivamente il documento esamina **l'evoluzione degli endpoint clinici utilizzati** nella storia della scoperta di nuove terapie dell'infezione da HIV, segnalando come gli *outcome* surrogati della sopravvivenza individuati (carica virale e conta CD4) non siano più sensibili per discriminare i trattamenti di nuova generazione.

8. Nel capitolo sulla pratica clinica viene riconosciuta **la rilevanza dei PROs quali fattori estremamente utili per la gestione della malattia**, mentre in quello successivo si raccomanda che, prima ancora che la pratica medica, i **PROs informino le decisioni di HTA attraverso studi clinici che confrontino le alternative terapeutiche disponibili**, puntando a premiare come innovative quelle che consentono un allentamento del vincolo di malattia in virtù di regimi semplificati e compatibili con la gestione quotidiana di impegni e relazioni.

9. Negli ultimi capitoli si vuole fornire al lettore un riferimento sullo **stato dell'arte dell'uso sistematico dei PROs negli studi comparativi di trattamenti farmacologici contro l'infezione HIV** ed esplicitare finalmente il significato di **"bisogno" dal punto di vista delle persone con HIV**, sottolineando che le associazioni *patient based* si impegnano a comunicarlo non perché sia fatto oggetto di compassionevole attenzione, ma **per raccomandare e indirizzare un uso delle risorse efficiente e appropriato** nell'ambito della patologia che vivono in prima persona e al posto di quanti, decisori o pazienti meno consapevoli, non abbiano informazioni sufficienti a porre le giuste domande e a discriminare tra palliativi e risposte.



## 1. Introduzione: Gli abilitanti delle innovazioni terapeutiche

Le delibere AIFA (519-2017 e 1535-2017), con l’approvazione dei criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei medicinali oncologici innovativi, hanno inteso fornire un modello condiviso di valutazione dell’innovatività. In particolare, il CTS (Comitato tecnico scientifico) tiene conto dei seguenti elementi, ritenendo che il giudizio di innovatività richieda una valutazione multidimensionale: bisogno terapeutico (totale assenza o presenza di alternative terapeutiche), valore terapeutico aggiunto (efficacia e beneficio clinico), qualità delle prove/robustezza degli studi (la valutazione della qualità delle evidenze è effettuata applicando il metodo GRADE: qualità alta, moderata, bassa o molto bassa). In questa sede si prende atto delle opportunità concesse dal contesto regolatorio, come anche delle difficoltà di includere in maniera sistematica la valutazione di nuovi benefici in relazione a nuove categorie di bisogni, ancora considerati un’eccezione (vd. testo originale “se non appositamente posta in eccezione nelle delibere stesse”) (si veda il caso dell’oncologia) nell’*iter* di approvazione di un farmaco. Per contro, pare di senso menzionare un modello noto come *Value based healthcare* (VBHC), nel quale la valutazione dell’intervento sanitario o trattamento farmacologico è basata sul valore, ossia sulla relazione concreta tra *outcome* clinici e *patient experience*<sup>1</sup>.

Gli *outcome* clinici tradizionalmente utilizzati per misurare il successo del trattamento farmacologico dell’infezione da HIV-1, ossia le variazioni dei parametri viro-immunologici quali il rapido abbattimento della carica virale plasmatica e il recupero della competenza immunologica dell’individuo, hanno raggiunto negli ultimi studi registrativi uno standard difficilmente superabile<sup>2-4</sup>.

La compensazione di tali parametri, tuttavia, non si traduce in un automatico "stato di benessere" della persona che riceve la terapia: la presenza di infiammazione persistente<sup>5</sup>, l'aumento dell'incidenza di comorbidità non infettive età-correlate<sup>6</sup>, la stanchezza cronica e la scarsa salute mentale e sessuale rimangono elementi "clinicamente distintivi" della patologia<sup>7-9</sup>. A questi si aggiungono il rischio di solitudine<sup>10</sup>, l'assenza di serenità, lo scarso interesse per la pianificazione del futuro e del proprio benessere a lungo termine nonostante la preoccupazione per lo stesso<sup>11</sup>, la presenza persistente del *vulnus* di malattia riscontrabile non solo nelle relazioni verso l'altro/a (es. il tentativo di nascondere la propria condizione, il rischio di stigma e di discriminazione, il timore che non si conosca o non sia compresa l'equazione U=U, cioè *Undetectable = Untransmittable*, ovvero che non si è infettivi se la viremia non è rilevabile), ma anche e soprattutto nei confronti di se stessi (es. l'auto-stigma, il peso della condizione di HIV positività, l'interiorizzazione del contrario di U=U, il legame imprescindibile con la malattia tenuto vivo dall'assunzione quotidiana di medicinali): tutti elementi non clinici, ma certamente caratteristici del malessere dell'individuo, e quindi suscettibili di influenzare gli *outcome* di salute<sup>12</sup>.

Emergono dunque bisogni nuovi, comuni a molte condizioni di cronicità, ma anche specifici per patologia. Tali bisogni, ancora da soddisfare, afferiscono tanto all'area clinico-farmacologica<sup>13</sup>, su cui si auspica ci sia ancora spazio per indagare, quanto a quella socio-culturale<sup>14</sup>. Molti studi clinici registrativi odierni superano la sola misura dei classici *endpoint* viro-immunologici, sia essa diretta o condotta tramite algoritmi *ad hoc*<sup>15-17</sup>. Servono invece nuove misure per nuovi bisogni, che spesso per ragioni metodologiche non sono adeguatamente riconosciuti dalle autorità regolatorie, ma restano potenzialmente risolutivi di alcune delle problematiche descritte<sup>16</sup>. Inoltre, una serie di studi condotti in quest'ambito, sia (e per lo più) randomizzati che osservazionali, mostra come oggi le misure di soddisfazione per il trattamento, di qualità della vita e di *outcome* riportati direttamente dal paziente siano anche clinicamente rilevanti<sup>18</sup>.

---

## Bibliografia

1. Pinto C, Pappagallo G, Normanno N, et al. Schema per la preparazione del *dossier* di richiesta di innovatività dei farmaci. Economia Politica del farmaco e delle tecnologie sanitarie. Giugno 2018.



2. Li-Li Yang, Qi li, Ki-Bo Zhiu, Shu-Qing Chen. Meta-analysis and systematic review of the efficacy and resistance for human immunodeficiency virus type 1 integrase strand transfer inhibitors. *Int J Antimicrob Agents*. 2019. pii: S0924-8579(19)30219-5. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.08.008.
3. Stellbrink HJ, Arribas JR, Stephens JL, et al. Co-formulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2019; 6: e364-e372. doi: 10.1016/S2352-3018(19)30080-3.
4. Barber TJ. Bictegravir and dolutegravir: head to head at 96 weeks. *Lancet HIV* 2019; 6: e342-e343. doi: 10.1016/S2352-3018(19)30135-3.
5. Nasi M, Pinti M, Mussini C, Cossarizza A. Persistent inflammation in HIV infection: established concepts, new perspectives. *Immunol Lett* 2014; 161: 184–8. doi: 10.1016/j.imlet.2014.01.008.
6. De Francesco D, Sabin CA, Reiss P. Multimorbidity patterns in people with HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2019; doi: 10.1097/COH.0000000000000595.
7. Perazzo JD, Webel AR, Voss JG, Prince-Paul M. Fatigue Symptom Management in People Living With Human Immunodeficiency Virus. *J Hosp Palliat Nurs* 2017 ;19: 122–7. doi:10.1097/NJH.0000000000000329.
8. Shapiro K, Rayb S. Sexual Health for People Living with HIV. *Reproductive Health Matters* 2007; 15 (29 Suppl): 67-92. DOI:10.1016/S0968-8080(07)29034-2.
9. Remiena RH, Stirrattb MJ, Nguyena N, et al. Mental health and HIV/AIDS: the need for an integrated response. *AIDS* 2019; 33: 1411–20. DOI:10.1097/QAD.0000000000002227.
10. Yoo-Jeong M, Hepburn K, Holstad M, et al. Correlates of loneliness in older persons living with HIV. *AIDS Care* 2020; 32: 869-76. doi: 10.1080/09540121.2019.1659919.
11. HIV IS: EXPECTATIONS FROM LIFE - <http://www.hivisjustapartofme.eu/expectations-from-life?location=country-eu>
12. Eisinger RW, Dieffenbach CW, Fauci AS. HIV Viral Load and Transmissibility of HIV Infection: Undetectable Equals Untransmittable. *JAMA* 2019; 321: 451-2. doi:10.1001/jama.2018.21167.
13. POSITIVE PERSPECTIVE STUDY - <http://www.livlife.com>.
14. LONG TERM HEALTH PERSPECTIVES OF PEOPLE LIVING WITH HIV IN EUROPE - <http://www.eatg.org/news/what-is-on-the-minds-of-plhiv-in-europe-in-terms-of-their-long-term-health/>.
15. Wohl D, Clarke A, Maggiolo F, et al. Patient-Reported Symptoms Over 48 Weeks Among Participants in Randomized, Double-Blind, Phase III Non-inferiority Trials of Adults with HIV on Co-formulated Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide versus Co-formulated Abacavir, Dolutegravir, and Lamivudine. *Patient* 2018; 11: 561-73. doi.org/10.1007/s40271-018-0322-8.
16. Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink H-J, et al. Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week

results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 390: 1499-510. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31917-7.

17. Murray M, Antela A, Mills A, et al. Patient Views on Long-Acting HIV Treatment: Cabotegravir + Rilpivirine as Maintenance Therapy (ATLAS 48-Week Results). IAS 2019; Mexico City, Mexico. Oral MOAB0103.
18. Murray M, Bernal E, Chounta V, et al. Patient reported outcomes on long-acting cabotegravir + rilpivirine as maintenance therapy: FLAIR 48 Week results. IAS 2019; Mexico City, Mexico. Oral MOPEB258.

## 2. L'evoluzione dell'*outcome research* nella cura dei tumori

---

### L'evoluzione della *outcome research* nella cura dei tumori

Il mandato di coniugare qualità e sostenibilità, il progressivo coinvolgimento del paziente nei percorsi di cura, la disponibilità crescente di farmaci ad alto costo, la rivoluzione dei paradigmi assistenziali sempre più centrati su invecchiamento, condizioni croniche e comorbidità, impongono agli *stakeholder* a diverso titolo coinvolti nei processi decisionali di mettere in campo politiche e soluzioni in grado di:

- Discriminare tra alternative terapeutiche;
- Distinguere innovazione e novità;
- Testare la reale efficacia delle terapie in contesti diversi da quelli controllati negli studi clinici randomizzati (RCTs).

Nonostante i progressi in ambito preventivo, diagnostico e terapeutico, i tumori, in Italia, sono la principale causa di morte (29% di tutti i decessi), seconda solo alle malattie cardiocircolatorie (37%). Se per alcuni tumori la percentuale di sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è una conquista consolidata (tiroide 93%, prostata 92%, testicolo 91%, mammella e melanoma 87%), per altri a cattiva prognosi le percentuali calano drasticamente: è il caso del tumore del polmone (15% per gli uomini e 19% per le donne), del pancreas (7% e 9%) e della colecisti (17% e 15%)<sup>1</sup>. Ne consegue che le misure di sopravvivenza, in ambito oncologico, sono ancora da considerarsi l'*outcome* principale. L'accelerazione dei processi di *drugs approval*, inoltre, nel tentativo di dare al cittadino accesso a terapie salvavita in tempi brevi, apre il mercato a farmaci dal profilo di tossicità ed efficacia clinica incerto, purché abbiano registrato, in studi di fase I e II, qualche variazione nel tasso di risposta, nel tempo medio alla progressione o nella sopravvivenza libera da progressione, ovvero su *endpoint* che in-

dicano, nella migliore delle ipotesi, una qualche attività antitumorale, ma non costituiscono *marker* surrogati giustificati a beneficio clinico<sup>2</sup>. Nella gestione di malattie croniche e incurabili, dunque, che richiedono interventi potenzialmente tossici e conseguenze a lunga durata, la prospettiva del paziente non può che fornire informazioni preziose, irreperibili altrimenti, su *burden of disease* ed efficacia reale (*effectiveness*) dei trattamenti, laddove l'interruzione precoce dell'*iter* sperimentale rischi di compromettere anziché promuovere la salute del cittadino.

Il *gap* esistente tra studi sperimentali e *real world practice* da un lato, e tra conoscenza clinica di una patologia e sofferenza del paziente dall'altro, può così essere colmato dalla misurazione di *outcome* che informino i decisori del valore effettivo di un intervento sanitario, con riferimento ai parametri clinici tradizionali (controllo dei sintomi, durata della risposta, progressione della malattia, sopravvivenza), alle risorse consumate (costi diretti e indiretti), e alla prospettiva dell'utente (cioè il paziente). In virtù della variabilità di significati di volta in volta attribuiti alle determinanti di una patologia, tuttavia, il concetto di *outcome research* è stato spesso utilizzato per indicare *set* di indicatori eterogenei, ma trattati come intercambiabili, con la conseguenza di confondere i confini di una sua precisa definizione. Tra i primi ricercatori ad affrontare il tema in maniera sistematica, Donabedian utilizza il termine *outcome* per indicare un «cambiamento nello stato di salute di un paziente in risposta a un intervento sanitario», intendendo con ciò un'ampia gamma di risultati, alcuni dei quali facili da misurare (la mortalità per esempio) e altri più difficili da inquadrare (soddisfazione del paziente, reinserimento sociale, benessere psicologico, recupero funzionale), che costituiscono «i validatori finali dell'efficacia reale e della qualità di un trattamento»<sup>3</sup>. Nonostante il ricorso a *endpoint* tipici della *outcome research* (misure della qualità della vita e dei costi di salute) sia ampiamente documentato in letteratura, il loro utilizzo nei processi di *decision making* ha incontrato, almeno inizialmente, numerose resistenze, da una parte per la reticenza delle agenzie regolatorie a considerare questi *outcome* al pari di quelli clinici, dall'altra per i problemi di standardizzazione degli strumenti di rilevazione che, anche quando siano validi (misurano ciò che intendono misurare), affidabili (il più possibile indipendenti da variazioni accidentali) e sensibili (capaci di registrare differenze significative nella popolazione o trend di variazione nel tempo), presentano comunque problemi di interpretazione e non sempre generano azioni concrete in risposta ai bisogni espressi.

Se i valori di PSA o i livelli di colesterolo nel sangue sono dati facilmente trasformabili in informazione, cosa significa uno scarto di quattro punti su una scala di qualità della vita che ne misura cento? E i quattro punti di scarto in questione hanno per un paziente lo stesso significato che per un altro<sup>4</sup>? Quando si parla di *Patient Reported Outcomes* (PROs) e *Patient Reported Outcome Measures* (PROMs), dunque, è fondamentale delimitare il campo di applicazione a una tipologia ben definita di *endpoint* misurabili. Tuttavia, il livello di astrazione di concetti come qualità della vita, percezione soggettiva dello stato di salute e qualità della vita correlata alla salute, e i *bias* relativi alla modalità di registrazione del dato (validità dello strumento, *timing* di somministrazione, capacità cognitive del paziente), possono incidere sulla natura delle risposte e invalidarne l'utilizzo a scopi trasformativi. La percezione del benessere del paziente, infatti, dipende da una serie di variabili che prescindono dalla presenza o meno di manifestazioni cliniche della patologia e possono correlare con fattori contingenti scarsamente predittivi del valore effettivo di un intervento.

---

### L'utilizzo dei PROs negli studi clinici randomizzati (RCTs)

Al fine di arginare l'utilizzo improprio dei PROMs e riconoscere loro dignità scientifica, FDA<sup>5</sup> ed EMA<sup>6</sup> hanno prodotto documenti guida per la loro implementazione nel contesto degli studi clinici randomizzati. Entrambe le agenzie, pur con le dovute differenze, attribuiscono la fortuna incerta dei PROMs nell'*iter* di approvazione di un farmaco a ben precisi vizi formali e sostanziali:

- Assenza di reali differenze tra i due bracci della ricerca;
- Obiettivi scarsamente definiti (miglioramento, mantenimento, ecc);
- Scarsa validità, attendibilità e sensibilità degli strumenti di rilevazione;
- Poca chiarezza sul processo di costruzione dello strumento e relativa interpretazione;
- Utilizzo di *item* non adeguati (non rilevanti, ridondanti, poco sensibili alle variazioni, incoerenti, ecc);
- Scarsa adattabilità alle caratteristiche di popolazioni specifiche (pazienti pediatrici, gravemente malati, pazienti con capacità cognitive limitate);
- Impossibilità di attribuire esclusivamente al farmaco sperimentale variazioni sensibili nei valori di HR-QoL.

Tuttavia, nonostante il numero di *position paper* pubblicati dal regola-

tore nel corso dell'ultimo decennio, e il supporto fornito alla ricerca nella costruzione di strumenti validi e accettabili a fini decisionali, alcuni studiosi accolgono con scetticismo tali raccomandazioni, ritenendole da una parte iper-prescrittive, ovvero focalizzate su tecnicismi non dirimenti, dall'altra non sufficientemente rigorose nel pretendere che la prospettiva del paziente sia inclusa nel disegno sperimentale<sup>7</sup>. La comunità scientifica ritiene, infatti, che il coinvolgimento del paziente nelle decisioni che riguardano la sua salute dovrebbe guidare le fasi pre e post autorizzazione di un farmaco, secondo il motto «*nothing about me without me*»<sup>8</sup>. Agenzie regolatorie e industria farmaceutica potrebbero dunque avanzare a grandi passi in direzione del *patient centered drug development* attraverso: identificazione dei PROs in base ai *feedback* dei pazienti; selezione concordata degli *outcome* da utilizzare; strategie condivise di rilevazione del dato; e, infine, inclusione sistematica dei risultati negli RCP a beneficio di prescrittori e cittadini<sup>9</sup>.

---

## L'utilizzo dei PROs nella pratica clinica

È ampiamente riconosciuto che la rilevazione di parametri di HR-QoL nella pratica clinica influisce positivamente su pianificazione, monitoraggio e gestione della terapia, consentendo l'emersione di problematiche altrimenti sconosciute e la rilevazione di eventuali effetti collaterali, favorendo aderenza e risposta al trattamento e facendo registrare, in altri termini, tutti quei vantaggi che derivano da una buona comunicazione medico-paziente<sup>10</sup>. Eppure le organizzazioni sanitarie riportano esperienze contrastanti circa la loro facilità di impiego nel *management* routinario della malattia. Una revisione sistematica di 6 *review* condotte complessivamente su 118 studi pubblicati prima del febbraio 2017 mette in luce barriere e facilitatori dell'incorporazione dei PROs nella *routine* medica lungo le diverse fasi del processo. Ne emerge che, in assenza di: coinvolgimento del clinico nelle fasi di progettazione, *training* adeguato di operatori e pazienti, utilizzo di piattaforme elettroniche in grado di restituire il dato in maniera chiara e tempestiva, e valorizzazione del *feedback* delle parti coinvolte, i PROs faticano a entrare nella *routine* clinica a supporto di un modello assistenziale cucito sulle necessità del paziente<sup>11</sup>.

Tuttavia, anche quando clinici, organizzazioni e pazienti siano sufficientemente motivati all'impiego sistematico dei PROMs, rimane aperta la

questione della corretta modalità di rilevazione, analisi, e interpretazione del dato a fini decisionali. A tal proposito, l'*International Society for Quality of Life Research* (ISOQOL) raccomanda le seguenti misure<sup>12</sup>:

1. Identificare obiettivi chiari, *key outcome* ed eventuali barriere al loro impiego;
2. Fare considerazioni diversificate in base a gruppi di pazienti e *setting* assistenziali;
3. Selezionare il tipo di questionario da utilizzare (generico vs patologia-specifico; unidimensionale vs multidimensionale; statico vs dinamico);
4. Determinare frequenza e modalità di compilazione del questionario (singola o ripetuta; in occasione della visita o nell'intervallo di tempo tra due visite);
5. Stabilire modalità di somministrazione e assegnazione dei punteggi;
6. Identificare criteri di interpretazione e i punteggi soglia al di sopra/sotto dei quali è richiesto l'intervento dell'operatore;
7. Stabilire modalità di discussione dei risultati con il paziente (durante o dopo la visita), modalità di comunicazione dei risultati (in forma grafica, numerica, puntuale o *trend* nel tempo) e i destinatari di tale comunicazione;
8. Stabilire corsi di azione in linea con i dati raccolti;
9. Valutare l'impatto degli interventi PROs sulla pratica clinica e sul paziente.

Una *review* del 2018 ha messo a confronto 36 pubblicazioni sull'utilizzo dei PROs nella pratica oncologica medica per osservare in che misura si attenessero ai criteri indicati dalla guida ISOQOL<sup>13</sup>. Dei 36 studi, 17 (47%) non riportavano informazioni circa la modalità di interpretazione del dato; poco più della metà degli studi (n=19, 53%) riportava informazioni sui valori soglia e metteva in relazione punteggi e gradi di severità; di questi, soltanto 3 (8%) forniva indicazioni esaurienti di lettura del dato. La maggior parte degli studi non forniva istruzioni per il *follow-up* quando i punteggi raggiungevano i valori soglia (36%) o le forniva in parte (50%); discussione dei risultati, *report* di eventi avversi e formazione al paziente riguardavano solo il restante 14% (n=5). Soltanto 19 studi indicavano gli effetti della valutazione degli *outcome* sulla salute del paziente. Di questi, 11 riportavano effetti positivi sul controllo dei sintomi, sullo stato funzionale e sulla qualità della vita; 5 riportavano variazioni di alcuni, ma non tutti gli *outcome* valutati; 3 non riportavano al-

cun miglioramento. Del totale delle esperienze esaminate solo 3 (8%) mostravano un'adeguata implementazione dei PROs nella pratica clinica, pur in misura non proporzionata alla quantità di informazioni ottenute. Lo studio dimostra come i vantaggi di un tale strumento rimangono spesso poco più che un esercizio accademico quando siano somministrati senza un'intenzione forte di accogliere la prospettiva del paziente tra le risorse a disposizione delle organizzazioni. Una tale intenzione si fonda e risulta, a un tempo, da un rigoroso lavoro di progettazione lungo tutte le fasi del processo.

---

## Dal *disease management* al beneficio clinico

Le prime evidenze della capacità dei PROMs di apportare un beneficio clinico oltreché gestionale della malattia oncologica provengono da uno studio che ha confrontato le variazioni a 6 mesi dei valori di HR-QoL (*endpoint* primario) in due gruppi di pazienti oncologici: uno a cui veniva richiesto di compilare durante e tra le visite un'autovalutazione di 12 sintomi estratti dal *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) del *National Cancer Institute* (gruppo sperimentale) e uno sottoposto ai controlli di *routine*. I dati sono stati raccolti tra il settembre 2007 e il gennaio 2011 su un totale di 766 pazienti. Le misure di HR-QoL sono migliorate nel 34% dei pazienti assegnati al gruppo sperimentale contro il 18% del gruppo di controllo. I pazienti sottoposti a intervento sono stati meno frequentemente ricoverati al pronto soccorso (34% contro 41%) o in ospedale (45% contro 49%) e sono rimasti mediamente più a lungo in chemioterapia (8,2 contro 6,3 mesi). Lo studio è inoltre riuscito a dimostrare, in una valutazione di *overall survival* condotta nel 2016<sup>14</sup>, dopo che il 67% dei pazienti arruolati era deceduto, che il gruppo PRO viveva mediamente 5 mesi più a lungo del gruppo di controllo. Le ragioni del vantaggio clinico andrebbero ricercate, secondo gli autori, nella prontezza di risposta di medici e infermieri alle segnalazioni di complicanze o eventi avversi, e nell'immediata attivazione delle opportune contromosse (*counselling* telefonico, modificazione del regime chemioterapico, supporto multidisciplinare, ecc).

Il primo studio sull'utilizzo dei PROMs nella pratica clinica avente come **outcome primario** le misure di sopravvivenza è stato condotto su 133 pazienti con tumore al polmone in stadio avanzato. Di questi, 66 so-



no stati assegnati a *follow-up standard* e tomografie computerizzate ogni 3-6 mesi in base allo stadio della malattia (braccio di controllo) e 67 a un *web mediated follow-up* basato sull'autovalutazione di 12 sintomi da trasmettere al clinico settimanalmente. I dati sono stati rilevati tra giugno 2014 e gennaio 2016. Nel braccio sperimentale, l'oncologo riceveva una *e-mail* di notifica quando la valutazione dei sintomi corrispondeva a criteri predefiniti<sup>15</sup>. La sopravvivenza nel gruppo sperimentale a un anno era del 74.9% contro il 48.5% di quello di controllo. I valori di QoL a 6 mesi erano stabili o migliorati nell'80.6% della popolazione sperimentale contro il 58.6% di quella di controllo. Il tasso di recidiva nel gruppo di controllo era del 50.8% contro il 48.3% di quello sperimentale. Lo studio suggerisce inoltre che l'approccio routinario basato su valutazioni cliniche regolari, con o senza *imaging*, finalizzate a rilevare variazioni nell'attività tumorale è fonte di ansia per il paziente già a partire da alcune settimane precedenti la visita pianificata. Inoltre, il *follow-up* di *routine* può ritardare diagnosi e trattamento delle recidive qualora queste si presentino nell'intervallo tra due valutazioni. Se si aggiunge che le tecniche di *imaging*, oltre a essere costose, rischiano di non rilevare una recidiva asintomatica, si comprende come i *self reported outcomes* possano influire su sopravvivenza e qualità della vita del paziente, che diviene parte attiva del percorso di cura e acquisisce progressiva consapevolezza della propria risposta alla malattia e al trattamento.

---

### ***PATIENT VOICES Project: Integration of Systematic Assessment of Patient Reported Outcomes Within Clinical Oncology Practice***

Ascoltare la voce dei pazienti è l'obiettivo del progetto finanziato dalla Direzione Scientifica della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano e capitanato da Cinzia Brunelli della Struttura Complessa di Cure Palliative, Terapia del Dolore e Riabilitazione. La ricerca, ancora in fase iniziale, mira a integrare l'utilizzo dei PROMs rilevati attraverso strumenti elettronici (**ePROMs**) nella pratica clinica come fonte di informazione privilegiata proveniente direttamente dal paziente riguardo a sintomi fisici, benessere psicologico, soddisfazione nei confronti del trattamento e percezione della qualità della vita.

Il progetto, della durata di 2 anni, includerà studi longitudinali e tra-

sversali con l'obiettivo di valutare conformità, accettabilità e usabilità degli ePROM in diversi *setting* assistenziali. I pazienti arruolati proveranno, per la valutazione dei sintomi fisici, da tre cliniche ambulatoriali; per la valutazione dello *stress* psicologico, da tre reparti ospedalieri; infine, per la valutazione della soddisfazione nei confronti del trattamento, da 5 gruppi di trattamento multidisciplinare. In aggiunta alla metodologia quantitativa di ricerca, un'indagine qualitativa identificherà, attraverso interviste semi-strutturate e *focus group*, le resistenze di medici e pazienti all'utilizzo degli ePROMs allo scopo di individuare strategie di implementazione sistematica di questi strumenti nei percorsi assistenziali, a supporto del monitoraggio dei trattamenti e delle scelte cliniche che ne scaturiscono.

---

## Conclusioni

In patologie cronicizzate a elevato impatto bio-psico-sociale, la gestione dei sintomi, ovvero delle manifestazioni della malattia percepite da chi ne è affetto, rimangono una pietra angolare lungo i percorsi assistenziali. Eppure accade di frequente che tanto i sintomi quanto i danni riportati sul piano fisico, mentale e sociale non siano prontamente intercettati dal *team* di cura soprattutto quando si manifestano nell'intervallo di tempo che separa le visite pianificate<sup>16</sup>. Fornire al paziente strumenti che lo supportino nella condivisione della sofferenza e lo guidino verso atteggiamenti più consapevoli nei riguardi del proprio stato di salute instaura un circolo virtuoso che coinvolge organizzazioni sanitarie e *caregiver* nell'individuazione di interventi costo-efficaci. Rimangono tuttavia alcune barriere da aggirare:

- Senza un'adeguata inclusione dei PROMs nelle cartelle cliniche informatizzate del paziente, la valutazione da parte del clinico risulterà parziale al pari del grado di opportunità raccolte;
- Senza un lavoro adeguato di *training* delle organizzazioni e dei pazienti, l'accordo circa l'utilità della rilevazione dei PROs non andrà oltre l'adesione formale;
- Senza il ricorso a tecnologie *web-based* che registrino, elaborino e incrocino i dati, il carico di lavoro ricadente su clinici e amministrazioni scoraggerà l'adozione sistematica di tali strumenti;
- Senza un'adeguata standardizzazione degli strumenti di rilevazio-

ne, i dati non potranno essere utili al di fuori del contesto di origine e il potenziale racchiuso nella condivisione delle informazioni rimarrà inesplorato.

---

## Bibliografia

1. I numeri del cancro in Italia 2019. Gruppo di lavoro AIOM, AIRTUM, Fondazione AIOM, PASSI, PASSI D'Argento, SIAPEC-IAP. I numeri del cancro in Italia. Intermedia EDITORE.
2. Apolone G, Joppi R, Bertelè V, et al. Ten years of marketing approvals of anticancer drugs in Europe: regulatory policy and guidance documents need to find a balance between different pressures. *Br J Cancer* 2005; 93: 504-9.
3. Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. *Milbank Mem Fund Q* 1966; 44: Suppl:166-206.
4. Epstein RS, Sherwood LM. From outcome research to disease management: a guide for the perplexed. *Ann Intern Med* 1996; 124: 832-7.
5. US Food and Drug Administration. Guidance for industry. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labelling claims. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration, 2009.
6. European Medicines Agency. Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. London: European Medicines Agency, 2016.
7. Basch E. Patient-reported outcomes: an essential component of oncology drug development and regulatory review. *Lancet* 2018; 19: 595-7.
8. Sacristán JA, Aguarón A, Avendaño-Solá C, et al. Patient involvement in clinical research: why, when, and how. *Patient Prefer Adherence* 2016; 10: 631-40.
9. Basch E. Toward Patient-Centered Drug Development in Oncology. *N Eng J Med* 2013; 369: 397-400. doi:10.1056/nejmp1114649.
10. Lipscomb J, Gotay CC, Snyder CF. Patient-reported Outcomes in Cancer: A Review of Recent Research and Policy Initiatives. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:278-300.
11. Foster A, Croot L, Brazier J, et al. The facilitators and barriers to implementing patient reported outcome measures in organisations delivering health related services: a systematic review of reviews. *J Patient Rep Outcomes* 2018; 2: 46.
12. Aaronson N ET, Greenhalgh J, Halyard M, et al. International Society for Quality of Life Research. User's guide to implementing patient-reported outcomes assessment in clinical practice, Version: 2015.
13. Anatchkova M, Donelson S, Skalicky A, et al. Exploring the implementation of patient reported outcome measures in cancer care: need for more real-world evidence results in the peer reviewed literature. *J Patient Rep Outcomes* 2018; 2: 64. doi: 10.1186/s41687-018-0091-0.

14. Basch E, Deal AM, Kris MG, et al. Symptom Monitoring With Patient-reported outcomes during routine cancer treatment: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 557-65.
15. Denis F, Lethrosne C, Pourel N, et al. Randomized Trial Comparing a Web-Mediated Follow-up With Routine Surveillance in Lung Cancer Patients. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2017; 109. doi: 10.1093/jnci/djx029.
16. Pakhomov SV, Jacobsen SJ, Chute CG, Roger VL. Agreement between patient-reported symptoms and their documentation in the medical record. *Am J Manag Care* 2008; 14: 530-9.

### 3. Value Based Healthcare e accesso alle cure

*Tempesta perfetta* è la locuzione a cui si ricorre per indicare l'esplosione di un fenomeno che eccede la nostra capacità di controllo, essendo alimentato da forze opposte e concomitanti, alcune delle quali in sé innocue, ossia tali da non imporre preventive corse ai ripari. Allorché queste forze convergono tutte insieme, ecco la tempesta perfetta.

Questa metafora, oggi, esprime con successo la condizione dei servizi sanitari caratterizzati dal drastico innalzamento del bisogno assistenziale a fronte di risorse gestionali, tecniche e umane limitate. L'invecchiamento della popolazione, la progressiva tendenza alla cronicizzazione di patologie un tempo fatali, l'aumento dei costi associati all'innovazione, aspettative crescenti da parte dei consumatori, la recente diffusione di entità nosologiche per le quali ancora non si possiedono opzioni terapeutiche definitive, sono solo alcuni dei fattori che incidono sulla domanda di salute e sulle relative strategie di risposta. Mutano, così, in relazione agli scenari, i paradigmi concettuali di riferimento: la tradizionale verifica di efficacia, qualità e sicurezza di un trattamento esige ormai di trovare naturale compimento nel **valore** di interventi multidisciplinari, misurabili e coerenti, tarati sulle esigenze del cittadino, che cessa di essere il terminale passivo dell'offerta di cura per diventare co-costruttore del percorso di salute. Si espande di conseguenza anche il raggio d'azione dell'*Health technology assessment* (HTA) che, da valutazione multi-prospettica finalizzata all'adozione di una nuova tecnologia, diviene *re-assessment* dei beni sanitari già a disposizione diretto a discriminare tra pratiche buone, superflue e dannose. È infatti opinione diffusa, tra gli analisti dei sistemi sanitari, che il primo passo nella costruzione di una medicina basata sul valore sia disinvestire da pratiche inefficaci, il cui beneficio non valga il costo sostenuto.

## **Low value care: contro la sostenibilità dei servizi sanitari**

Un rapporto dell'**Organizzazione per la coordinazione e lo sviluppo economico** (OCSE) del 2017<sup>1</sup>, nel tracciare gli sprechi connessi all'erogazione delle cure, considera allarmante che almeno un quinto della spesa sanitaria dei Paesi membri\* non apporti alcun contributo ad *outcome* di salute considerati rilevanti. Stando ai dati pubblicati, più del 10% della spesa ospedaliera servirebbe a correggere errori medici prevenibili o infezioni contratte durante il ricovero; un bambino su tre nascerebbe con taglio cesareo, raccomandato dalle linee guida in non più del 15% dei casi; il ricorso ai farmaci generici, che potrebbe generare guadagni riallocabili altrove, sarebbe ancora estremamente difforme, con un *range* che oscilla tra il 10% e l'80%, da imputare sia alle condotte prescrittive del clinico sia alle preferenze di acquisto del paziente; elevate percentuali di accettazioni nei servizi di emergenza e urgenza riguarderebbero condizioni trattabili sul territorio o dal paziente stesso; evidenti disparità nelle prescrizioni antibiotiche rivelerebbero un eccesso di consumo propizio solo al dilagare della resistenza antimicrobica. Sul versante strettamente clinico, l'erogazione di servizi a "basso valore" è spesso la conseguenza di uno scarso adattamento professionale alle mutate richieste del contesto: ne sono un esempio le resistenze del clinico a modificare pratiche obsolete in linea con le nuove evidenze; la diffusione della medicina difensiva, guidata dalla paura del contenzioso e risultante nell'eccesso di medicalizzazione; le aspettative degli stessi pazienti, per i quali *non fare niente o fare poco* equivarrebbe, in alcuni casi, a non trattare affatto; non ultimi gli incentivi economici premianti sulla base del numero dei pazienti in cura o dei servizi erogati (*fee for services*). Sul piano operativo, il rischio di interventi a "basso valore" aumenta laddove le risorse umane e tecniche (farmaci, dispositivi, dotazioni ospedaliere e ambulatoriali) necessarie alle prestazioni sanitarie siano acquistate a prezzi troppo alti, o in quantità superiore al loro utilizzo o, ancora, al posto di alternative meno costose e ugualmente efficaci. Sul piano gestionale, risorse eccessive sono invece assorbite da procedure duplicate, competenze sovrapposte, e dalla raccolta dati fine a sé stessa, ovvero incapace di tradursi in strumenti di verifica e monitoraggio. Si

---

\*Australia, Austria, Belgio, Canada, Cile, Danimarca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Giappone, Grecia, Irlanda, Islanda, Israele, Italia, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Messico, Norvegia, Nuova Zelanda, Paesi Bassi, Polonia, Portogallo, Repubblica Ceca, Repubblica di Corea, Repubblica Slovacca, Regno Unito, Slovenia, Spagna, Stati Uniti, Svezia, Svizzera, Turchia, Ungheria.

noti come il rapporto OCSE non entri nel merito della quantità di risorse allocate, ma di quelle che potrebbero essere liberate dall'utilizzo appropriato delle tecnologie già a disposizione. In coerenza con la posizione OCSE, il **Rapporto Gimbe sulla sostenibilità del Servizio sanitario nazionale 2016-2025**<sup>2</sup> si spinge oltre, rilevando che la crisi del sistema non è «di natura squisitamente finanziaria, perché un'aumentata disponibilità di risorse non permetterebbe comunque di risolvere alcune criticità ampiamente documentate nei Paesi industrializzati», ovvero:

- estrema variabilità nel ricorso a servizi e prestazioni sanitarie;
- effetti avversi dell'*overtreatment*;
- diseguaglianze nell'accesso a servizi e prestazioni dal valore elevato;
- mancanza di strategie adeguate di prevenzione;
- gli sprechi, che si annidano a tutti i livelli.

Secondo il *report*, i dati relativi al 2015 attestano un'erosione di 24,73 miliardi di euro imputabile a «sovra-utilizzo, frodi e abusi, acquisti a costi eccessivi, sotto-utilizzo, complessità amministrative, inadeguato coordinamento dell'assistenza». Inoltre, non solo non esisterebbe alcuna evidenza in letteratura che metta in correlazione alti investimenti e migliori *outcome*<sup>3</sup>; sembrerebbe, invece, che all'aumentare della disponibilità finanziaria, i benefici, dopo un'iniziale fisiologica impennata, si appiattiscano gradualmente; considerata, invece, la progressione lineare dei rischi, sarebbe spiegato il razionale alla base del detto "*sometimes, less is more*"<sup>4</sup>.

---

## Verso una definizione della *Value based healthcare*

Il termine *value* si fa strada nel dibattito scientifico dei primi anni 2000 con le teorizzazioni di Michael Porter ed Elisabeth Teisburg. Secondo i due autori, le varie proposte di riforma dei sistemi sanitari falliscono per il fatto di poggiare tutte su una falsa premessa che essi criticano e rettificano: lo scopo dei servizi sanitari non è minimizzare i costi, ma offrire valore al paziente, ovvero un incremento di salute in cambio di investimenti (*better health per dollar spent*). È necessario, dunque, uscire da un tipo di competizione a somma zero, in cui il guadagno di una parte si ottiene erodendo il vantaggio delle altre, per passare a un sistema in cui istituzioni, *management*, industria farmaceutica, clinici e reparti ospedalieri, traggano tutti vantaggio dal raggiungimento del medesimo obiettivo<sup>5</sup>. L'obiettivo è appunto il valore per il paziente, desumibile non dall'esattezza delle procedure, dalla fedeltà ai pro-

toccoli e dalla messa in campo dell'intero arsenale tecnologico, ma dalla valutazione degli esiti lungo tutto il ciclo di cura: sopravvivenza, grado di recupero rispetto alle condizioni pregresse, durata del ricovero e tempo impiegato per il ritorno alla normalità, complicazioni dovute al trattamento, numero delle recidive, effetti a lungo termine dei trattamenti<sup>6</sup>.

Un'ulteriore articolazione del concetto di valore è stata proposta da Sir Muir Gray per dare conto dei tre livelli a cui esso può perseguito e realizzato<sup>7</sup>:

- **Dimensione allocativa.** Identifica le modalità di allocazione delle risorse in sanità, considerando il loro impatto sulla salute per sottogruppi di popolazione (individuati, per esempio, in base a età, fattori di rischio, severità della malattia), aree terapeutiche (oncologia, salute mentale, malattie cardiovascolari, ecc.) e specifici bisogni clinici (chirurgia, riabilitazione, assistenza domiciliare, ecc.). Tra gli ostacoli alla valorizzazione delle risorse in questo ambito figurano: allocazione per fattori produttivi (personale, farmaceutica, beni e servizi, ecc.) e non per programmi o percorsi; scelte eterogenee determinate dalle autonomie locali; scarsa implementazione di reti e percorsi interaziendali.

- **Dimensione tecnica.** Identifica il grado di efficienza tecnica di servizi e prestazioni sanitarie, il cui valore può essere aumentato disinvestendo da tecnologie che consumano risorse senza migliorare gli *outcome* (servizi diagnostici invasivi e non necessari, duplicazione dei trattamenti, interazioni farmacologiche, sovra-utilizzo del personale medico e infermieristico). Gli ostacoli all'aumento di valore in questa dimensione sono: carenza di organizzazioni indipendenti preposte sia a sintetizzare le migliori evidenze, «sia a definire il valore delle differenti opzioni diagnostico-terapeutiche, oggi spesso in balia di autoreferenzialità professionali non scevre da conflitti di interesse»<sup>2</sup>; inadeguatezza dei sistemi informatici nella rilevazione sistematica degli *outcome*, in particolare quelli a medio e lungo termine; disomogeneità e parzialità delle politiche di disinvestimento e riallocazione.

- **Dimensione individuale.** Identifica la necessità di integrare le migliori evidenze con le preferenze, i valori e le aspettative del paziente. Gli ostacoli al riconoscimento del valore in questa dimensione sono: resistenze del clinico ad abbandonare il modello paternalistico per favorire il processo decisionale condiviso; assenza di strategie coordinate di *evidence-based patient information*; aspettative irrealistiche dei cittadini che alimentano a dismisura pratiche consumistiche e contenzioso legale.



Ancora più estensiva risulta l'analisi condotta dell'**Expert Panel on effective ways of investing in Health** (EXPH)<sup>8</sup>, istituito nel 2019 dalla Commissione europea per definire corsi di azione e strategie di diffusione della *Value based healthcare*, intesa come concetto multidimensionale costruito su quattro pilastri (*four value pillars*): in aggiunta alle tre dimensioni individuate da Gray, emerge la crucialità di interventi sanitari che contribuiscano alla coesione sociale, facendo leva su partecipazione, solidarietà, rispetto reciproco, equità e riconoscimento della diversità (**societal value**). L'EXPH considera il quarto pilastro la prospettiva dalla quale governare le interrelazioni tra gli altri tre, i quali, attenendo a domini diversi, sono suscettibili di entrare in contraddizione. Sono le visioni su cui si fondano le società, espressione di culture diverse, a stabilire la priorità tra gli obiettivi di salute, siano essi raggiunti attraverso l'eccellenza tecnologica, l'incoraggiamento all'autodeterminazione del singolo o lo sviluppo di politiche solidali<sup>9</sup>. La dimensione sociale dell'assistenza, inoltre, invita a considerare i cittadini come individui in carne ossa anziché astrazioni prive di realtà. È noto per esempio che i pazienti, nella valutazione dei benefici di un trattamento, includono anche aspetti non clinici, quali la durata del trattamento, la percezione di un proprio coinvolgimento nel percorso terapeutico, il ritorno alle attività quotidiane e la recuperata produttività economica. I desideri e le aspettative di un soggetto sano, inoltre, differiscono sensibilmente da quelli di chi è malato, così come la capacità di *empowerment* di chi percepisce un certo reddito non è la stessa di chi vive in stato di deprivazione. Altre differenze sono connesse alla fase della vita in cui l'individuo ha bisogno di assistenza, al tipo di patologia che lo colpisce, alle caratteristiche del territorio in cui è trattato. A livello di *decision making*, dunque, affinché si possano liberare risorse ostaggio di pratiche obsolete e discriminatorie, è richiesto il passaggio da un modello assistenziale "*input driven*", in cui alle innovazioni introdotte non corrisponde alcun sensibile miglioramento degli *outcome*, a un modello "*fit for purpose*", ossia studiato per ripensare ai percorsi in relazione a esiti di salute significativi per il paziente.

---

## **HTA: dall'assessment dell'innovazione alla rivalutazione della pratica medica**

Per disinvestimento sanitario si intende la dismissione, parziale o completa, di una tecnologia, sia essa una procedura, un farmaco, un dispositivo medico, un intervento chirurgico, un protocollo terapeutico, caratteriz-

zata da un rapporto costo-beneficio che la qualifica come inefficace e dispersiva di risorse<sup>10</sup>. Il processo valutativo in base al quale una tecnologia viene adottata o rimossa dall'uso medico costituisce l'essenza "rivisitata" dell'*Health technology assessment*. Nel caso dell'adozione, infatti, l'HTA getta un ponte tra il mondo della ricerca e quello del *policy making*, evidenziando le conseguenze economiche, cliniche, legali, etiche e sociali dell'introduzione di una nuova tecnologia nella pratica clinica; quando invece si tratta di disinvestire, il ponte è gettato tra i *policy maker* e il bisogno "reale" del paziente, in modo che sia l'analisi degli *outcome* di salute a discriminare tra interventi costo-efficaci e *low value care*. Il processo di *re-assessment* di una tecnologia non differisce nei modi e nei principi da quello che conduce alla sua adozione, cambia tuttavia l'insieme di evidenze disponibili da cui attingere per giungere alle relative conclusioni: le mutate caratteristiche del contesto, la disponibilità di nuove prove di efficacia e sicurezza clinica, il confronto con alternative terapeutiche equivalenti o superiori a minor costo, le preferenze dei pazienti, la variabilità clinica nei percorsi di cura per una medesima patologia, lo scostamento tra pratica clinica e linee guida, l'utilizzo di una tecnologia per indicazioni diverse da quelle per cui è raccomandata.

Una differenza sostanziale, però, esiste ed è data dalle resistenze che la rimozione di uno strumento suscita nei suoi utilizzatori tradizionali:

- **Loss aversion**, traducibile con paura della perdita: è infatti riconosciuto<sup>11</sup> che pazienti e clinici tendono a percepire un maggiore svantaggio dalla rimozione di accesso a una tecnologia esistente che dalla mancata introduzione di una nuova tecnologia di simile valore;

- **Eterogeneità degli outcome**: la determinazione dell'uso ottimale di una tecnologia deve riflettere la molteplicità dei fattori che concorrono a stabilirne il beneficio o l'inutilità per il paziente; tra questi figurano anche le caratteristiche che stanno alla base di diverse risposte individuali, cosicché, anche quando una tecnologia risulti poco efficace per la maggior parte della popolazione, deve continuare a essere garantita nei casi in cui funziona;

- **L'abitudine** a utilizzare una tecnologia può determinare la *formamentis* del clinico che, educato al suo utilizzo, la considera parte integrante della propria pratica e identità professionale;

- **Necessità di evidenze** che provino lo scarso beneficio di una tecnologia o comunque l'assenza di rischio di una sua rimozione dalla pratica clinica. Sembra infatti che servano maggiori prove a supporto del disinvestimento.

stimento che di qualsiasi altra decisione sull'utilizzo di una tecnologia, come se questa, una volta entrata nella pratica clinica, si fosse guadagnata un posto di diritto<sup>12</sup>.

Nell'identificazione delle risorse suscettibili di essere liberate e reinvestite, l'analisi comparativa (*benchmarking*) gioca un ruolo cruciale. Il confronto sistematico tra i rapporti costo-beneficio delle diverse alternative terapeutiche consente, infatti, di superare la sovrapposizione concettuale tra disinvestimento e razionamento, essendo il processo decisionale diretto non a tagliare ma canalizzare la spesa. Uno studio condotto nel 2007 in Regione Toscana, ha dimostrato che il rispetto della *best practice* valutata in base a 11 indicatori di efficienza performativa di ospedali, territorio, servizi farmaceutici, e *management* delle risorse umane, consentiva un recupero del 2-7% del *budget* totale annuo<sup>13</sup>, a dimostrazione di come l'innalzamento dei livelli di qualità determini in molti casi un contenimento dei costi, e la condivisione di strategie di prioritizzazione degli interventi costituisca un *driver* efficace di azioni virtuose e sostenibili.

A oggi, numerose campagne nazionali e internazionali insistono sul fatto che fornire servizi e trattamenti non necessari espone i pazienti e gli operatori a rischi e costi evitabili, riduce le risorse disponibili per altre persone, e genera tutta una serie di complicanze, dalla perdita di produttività all'esperienza di vissuti dolorosi, quantomeno ingiustificate. Tra le più note figurano<sup>14</sup>:

- **Choosing Wisely:** iniziativa dell'*American board of internal medicine* (ABIM) che ha invitato le società scientifiche a indicare cinque prestazioni sanitarie che medici e pazienti dovrebbero mettere in discussione perché a rischio elevato di inappropriately. In Italia un'iniziativa analoga è stata lanciata da *Slow Medicine* con il progetto *Fare di più non significa fare meglio*.

- **Too Much Medicine:** campagna del *British Medical Journal* finalizzata a sensibilizzare professionisti e pazienti sui rischi clinici ed economici dell'eccesso di medicalizzazione; tutti gli articoli pubblicati sulla rivista sono archiviati in una sezione dedicata.

- **Progetto Middir** (*Methods for investments/disinvestments and distribution of health technologies in Italian regions*): finanziata dal Ministero della Salute e coordinata dall'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (Agenas), la ricerca si prefigge di garantire equo accesso alle innovazioni tecnologiche, dismettendo quelle obsolete, attraverso un'attenta analisi delle risorse disponibili, dei bisogni della popolazione, delle pratiche cliniche e organizzative locali.

Garantire l'efficienza dei sistemi sanitari, a livello clinico, gestionale, e produttivo, richiede l'assunzione di grandi responsabilità e il coraggio di operare scelte impopolari per il conseguimento del maggior bene possibile. L'HTA fornisce le evidenze scientifiche a supporto del *decision making* anche in questa nuova fase della medicina, in cui essa prende coscienza dei propri limiti, ma anche delle proprie possibilità di sussistenza, fa chiarezza sui propri obiettivi senza confonderli con quella della politica, dell'economia e del diritto, e si riappropria della vocazione originaria: la tutela della vita e il sollievo dalla sofferenza, nel rispetto della libertà e della dignità della persona, senza discriminazione alcuna<sup>15</sup>.

---

## **Il costo del valore: alcune riflessioni sul *value based pricing* (VBP)**

Il concetto di valore occupa un posto di rilievo anche nelle riflessioni del *payer* chiamato a stabilire il giusto prezzo da sostenere in cambio di benefici aggiuntivi non reperibili altrove. Compito tanto più difficile in un contesto in cui la crescente disponibilità delle cosiddette *me too drugs* testimonia del rischio di confusione tra reale innovazione e prodotti che aggiungono minimi, se non nulli, benefici alle opzioni già acquisite. Esistono diverse strategie di *pricing* cui le industrie farmaceutiche possono ricorrere in ottemperanza alle normative dei Paesi acquirenti. Quelle basate sulla somma dei costi di produzione e del margine, sulla valutazione dell'efficacia clinica e del rapporto costo-efficacia, e sul *benchmarking* internazionale, sono le più diffuse. Negli ultimi anni, in linea con la rivoluzione concettuale che ha investito i servizi sanitari, si è cominciato a parlare di *Value based pricing*, strategia commerciale che collega il prezzo di un farmaco al valore che promette di realizzare. Il principio economico sotteso è l'incentivo, per i produttori, a investire in reale innovazione in cambio di maggiori guadagni. I teorici concordano sull'importanza di stabilire tecniche di *pricing* che garantiscano un riconoscimento economico al lavoro dell'industria e riflettano la prospettiva del paziente, il cui interesse precipuo è il miglioramento del proprio stato di salute. Ma la distorsione alla base dei meccanismi di remunerazione in quest'ambito, essendo la *willingness to pay* situata in un terzo pagatore, non nel paziente, rende necessario stabilire criteri condivisi su cosa si intenda per valore e su come si valuti l'opportunità di investire in un servizio sacrificandone altri<sup>8</sup>. Non tanto di negoziazione dei prezzi si dovrebbe parlare, dunque, quanto di deliberazioni scientifiche condotte tra le imprese, le agenzie di HTA e gli *stakeholder*

coinvolti, su cosa sia davvero innovativo, quali e quanti pazienti ne possano beneficiare, e dove si trovi il giusto compromesso tra il profitto spettante ai produttori e il guadagno per la società<sup>16</sup>. Come sottolineato dalla *Lancet Commission on essential medicines*, la *affordability* (accessibilità) di un prodotto o un servizio è talmente distinta dal suo valore intrinseco che un farmaco innovativo che si dimostrasse superiore a tutte le alternative considerate, anche in termini di *cost-effectiveness*, potrebbe comunque rimanere inaccessibile, perché il prezzo è troppo alto in relazione alle risorse disponibili<sup>17</sup>. Un sistema di *Value based pricing* che volesse idealmente affermare, sul lato del mercato, i principi essenziali della *Value based healthcare* dovrebbe poggiare anch'esso sui medesimi pilastri e consentire alla dimensione sociale di una tecnologia (maggiore salute per la comunità) di moderare i costi connessi all'innalzamento di valore conseguito in quella personale (valore per il paziente), allocativa (investimento in ricerca e sviluppo) e tecnica (valore performativo della tecnologia), in modo tale che il profitto, legittimamente esigibile per gli sforzi profusi, non comprometta proprio quel valore che intende realizzare.

---

## Conclusioni

La crisi di sostenibilità che affligge i servizi sanitari globali, spesso imputata a pressioni di carattere eminentemente economico, è invece il frutto di una serie di distorsioni impresse alla pratica clinica da eccesso di burocrazia, pendenze legali, sovraccarico di responsabilità, conseguente assottigliamento dell'autonomia professionale, dispersione delle risorse, e sistemi di *procurement* non competitivi, a testimonianza di come i processi di aziendalizzazione, anziché riformare i servizi nell'ottica di efficienza, efficacia e qualità, abbiano più che altro alterato l'originaria connessione tra bisogno assistenziale, erogazione di cura e risultato per il paziente. Mettere in discussione un sistema coartato, più che guidato, da norme, vincoli, linee guida e raccomandazioni non sempre in accordo tra loro, non significa affatto consegnarlo all'anarchia procedurale, ma restituirgli un'identità fatta di evidenze scientifiche da una parte e di esigenze individuali dall'altra. Il recupero della dimensione valoriale dell'assistenza riporta allora su un terreno comune le diverse istanze da cui è essa attraversata e le connessioni interdisciplinari su cui si sostiene, impedendo che tecnica, diritto, economia e politica si contendano il primato fondativo dell'intero comparto e subordinino a obiettivi parziali la realizzazione del maggior bene conseguibile per l'individuo e collettività.

## Bibliografia

1. Oecd 2017. Tackling Wasteful Spending on Health, Oecd Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264266414-en>.
2. Rapporto sulla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale 2016-2025. Fondazione Gimbe: Bologna, giugno 2016. Disponibile a: [www.rapportogimbe.it](http://www.rapportogimbe.it). Ultimo accesso: 26 aprile 2020.
3. Hussey PS, Wertheimer S, Mehrotra A. The association between health care quality and cost: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013; 158: 27-34.
4. Donabedian A. Definition of Quality and Approaches to Its Assessment. Ann Arbor: Health Administration Press, 1980.
5. Porter ME, Teisburg EO. How Physicians Can Change the Future of Health Care. *JAMA* 2007; 297: 1103-11.
6. Porter ME. What is value in healthcare? *N Engl J Med* 2010; 363: 2477-81. doi: 10.1056/NEJMp1011024.
7. Gray M, Jani A. Promoting Triple Value Healthcare in Countries with Universal Healthcare. *Healthcarepapers* 2016; 15: 42-8.
8. Expert panel on effective ways of investing in health (Exph). Opinion on Defining value in "value-based healthcare", 2019.
9. Atun R on behalf of the working group on "Creating Value in European Healthcare". Incorporating Value in Investment Decisions in Health across Europe. 2019. [https://www.medtecheurope.org/wp-content/uploads/2019/06/2019\\_MTE\\_incorporating-value-in-investment-decisions-in-health-across-Europe.pdf](https://www.medtecheurope.org/wp-content/uploads/2019/06/2019_MTE_incorporating-value-in-investment-decisions-in-health-across-Europe.pdf)
10. Elshaug AG, Hiller JE, Moss JR. Exploring policy-makers' perspectives on disinvestment from ineffective healthcare practices. Published online by Cambridge University Press: 24 January 2008.
11. Kahneman D. Prospect theory. In: Thinking, fast and slow. New York: Farrar, Krause, and Giroux; 2011: 278-88.
12. Hensall C, Schuller T. Using Health Technology Assessment to support optimal use of technologies in current practice: the challenge of "disinvestment". *Int J Technol Assess Health Care* 2012; 28: 203-10. doi: 10.1017/S0266462312000372.
13. Nuti S, Vainieri M, Bonin A. Disinvestment for reallocation: a process to identify priorities in healthcare. *Health Policy* 2010; 95: 137- 43.
14. Entradi C, Magnani L. La valutazione delle tecnologie e le scelte di disinvestimento e di riallocazione. In: Salute e territorio n. 213, 2007.
15. Codice di deontologia medica, 2018.
16. Claxton K, Briggs A, Buxton MJ, et al. Value based pricing for NHS drugs: an opportunity not to be missed? *BMJ* 2008; 336: 251-4.
17. Wirtz VJ, Hogerzeil HV, Gray AL, et al. Essential medicines for universal health coverage. *Lancet* 2017; 389: 403-76.

## 4. Core outcome set per la valutazione e la valorizzazione di nuove terapie e gli esiti riferiti dai pazienti: PROs e PROMs

L'affermazione del paradigma della medicina basata sulle evidenze (*evidence based medicine*) ha favorito la diffusione di studi clinici, prevalentemente randomizzati, finalizzati alla valutazione di efficacia e sicurezza delle nuove terapie, farmacologiche e non, sulla base di specifici indicatori di esito. Ne consegue l'importanza di una selezione adeguata di tali indicatori a supporto di decisioni informate che orientino i trattamenti, la pratica clinica e la politica sanitaria in generale.

Alcuni studi hanno recentemente dimostrato, tra diverse aree terapeutiche, un diverso approccio ai processi di selezione, definizione, misurazione e comunicazione di *outcome* effettivamente rappresentativi della popolazione *target*<sup>1,2</sup>. La mancanza di accuratezza nella scelta degli *endpoint* genera infatti sprechi ampiamente evitabili nella ricerca, nel momento in cui i risultati prodotti non sono considerati rilevanti dai principali soggetti interessati (pazienti, decisori, professionisti della salute)<sup>3</sup>. Altre volte, gli *outcome* possono essere definiti e misurati in modo eterogeneo, rendendo così difficile o impossibile sintetizzare i risultati di diversi studi di ricerca in una meta-analisi e applicarli in modo significativo per informare le *policy* e la pratica clinica.

Ne deriva una chiara necessità di selezionare, misurare, riportare esiti di salute in maniera coerente e appropriata alla finalità di orientare la ricerca, la pratica clinica e le scelte di politica sanitaria.

Le incoerenze e le distorsioni dovute a dati incomparabili o poco rilevanti sugli effetti di nuove terapie possono essere affrontate con lo sviluppo e l'applicazione di *set* di esiti standardizzati e concordati dagli *stakeholder* di riferimento, noti come **core outcome set (COS)**, da misurare e riportare come requisiti minimi per una specifica area terapeutica.



La corretta implementazione di un COS può informare la raccolta dei dati in un contesto di studio clinico e pratica clinica (*real world*) garantendo la confrontabilità delle informazioni ottenute e soprattutto la rilevanza di queste a fini decisionali<sup>4</sup>.

Un COS può essere sviluppato per coprire tutti gli aspetti di una malattia o condizione di salute, ma può anche concentrarsi solo su un particolare tipo di trattamento (es. approccio chirurgico vs terapie farmacologiche), una specifica fascia di età (es. pediatrica vs adulta) o stadio della malattia (es. avanzato vs precoce). Secondo una recente tassonomia per la classificazione degli *outcome* clinici, ne esistono 38 categorie che vanno da misure di sopravvivenza/mortalità a eventi clinici, eventi avversi, funzionalità, erogazione delle cure, qualità della vita, circostanze personali e uso delle risorse<sup>5</sup>. In molti casi questi risultati sono valutati come risultati riportati dal paziente (PROs). Questi possono essere definiti come una misurazione di qualsiasi aspetto dello stato di salute di un paziente che proviene direttamente dal paziente, senza l'interpretazione delle risposte da parte di un medico o di chiunque altro<sup>6</sup>.

Il consorzio internazionale per la misurazione degli *outcome* sanitari (ICHOM) ha pubblicato, a oggi, 28 *set standard* composti da esiti standardizzati, relativi strumenti e tempi di misurazione, e fattori di aggiustamento del rischio che riguardano diverse condizioni e specifiche popolazioni di pazienti (<https://www.ichom.org/standard-sets/>). L'iniziativa COMET (*Core Outcome Measures in Effectiveness Trials*) punta a raccogliere e incentivare lo sviluppo, l'applicazione e la promozione dei COS, fornendo risorse utili e supporto metodologico. A tal proposito è disponibile in rete una piattaforma accessibile al pubblico (<http://www.comet-initiative.org/>) che archivia studi pubblicati sullo sviluppo di COS, nonché lavori pianificati e in corso<sup>7</sup>.

Il primo passo nello sviluppo di un COS consiste in genere nel chiarire "cosa misurare", ovvero il dominio da indagare nella ricerca o nella pratica clinica. Seguono poi raccomandazioni su "quando" e "come", ovvero quali strumenti di misurazione (*outcome measurement instruments*, OMI) utilizzare. Gargon e collaboratori stimano che solo il 38% degli studi COS contengano raccomandazioni su come misurare gli esiti<sup>8</sup>. Esistono in realtà delle linee guida sviluppate per la selezione degli strumenti di misurazione degli esiti di salute (*consensus-based standards for the selection of health measurement instruments*, COSMIN) (<http://www.cosmin.nl/>). COSMIN raccomanda un ordine di importanza predefinito per la valutazione delle proprietà di uno strumento di misurazione (OMI) da includere po-



tenzialmente in un COS: (1) validità del contenuto, (2) validità strutturale e coerenza interna, (3) altre proprietà di misurazione ovvero affidabilità, errore di misurazione, validità interculturale, responsività<sup>9</sup>.

Più in generale, nel 2017 il progetto *Core Outcome Set-STAndards for Development* (COS-STAD) ha stabilito alcuni principi guida per la progettazione di uno studio volto a definire un COS<sup>10</sup>. Sono stati identificati 11 requisiti essenziali che riguardano 3 aspetti del processo di sviluppo del COS: ambito di applicazione, parti interessate e processo di generazione del consenso. Rispetto al primo punto, vanno chiariti l'ambito di utilizzo (ricerca, pratica, entrambe), la condizione di salute, la popolazione *target* e l'intervento di interesse. Tre gruppi di *stakeholder* sono stati identificati come essenziali nello sviluppo di COS: utilizzatori, operatori sanitari, pazienti o loro rappresentanti. Rispetto al processo di generazione del consenso, la trasparenza è un requisito importante e include il riconoscimento delle opinioni di tutte le parti interessate, la predeterminazione dei criteri, i metodi e il sistema di *scoring*, e un linguaggio inequivocabile.

Gli esiti riferiti dai pazienti (PROs) sono una preziosa fonte di informazione in vari ambiti, dalla ricerca clinica alla gestione dell'assistenza sanitaria, passando per le attività regolatorie e decisionali sui nuovi trattamenti. Negli ultimi anni la crescente disponibilità di PROs e la loro integrazione con altre banche dati ha facilitato notevolmente la loro diffusione, tanto che è ormai affermato l'imperativo della necessità di misurare questa tipologia di esiti, essendo i pazienti osservatori privilegiati di limiti e risorse del percorso di assistenza e cura.

Un PRO è una rilevazione dello stato di salute di un paziente che proviene dal paziente stesso, senza interpretazione da parte del medico o di chiunque altro<sup>11</sup>. Si tratta di un termine generico che classifica una gamma di concetti diversi, come valutazioni dello stato funzionale, sintomi e qualità della vita correlata alla salute.

Un PROM (*patient reported outcome measure*) è uno strumento, una scala o una misura utilizzata per valutare un esito di salute come percepito dal paziente, ottenuto chiedendo direttamente al paziente<sup>12</sup>. Le misure di esito riportate dai pazienti completano le informazioni biologiche, genetiche, cliniche e gli esami fisici esistenti fornendo valutazioni standardizzate su come i pazienti funzionano o si sentono rispetto alla loro salute, qualità della vita, benessere mentale o soddisfazione rispetto all'assistenza sanitaria ricevuta<sup>13</sup>. L'idea di base è che la combinazione di dati clinici, genomi-

ci, proteomici e PROM fornisca un quadro più completo dello stato di salute dei pazienti e arricchisca le conversazioni tra questi, i clinici e i decisori per attuare scelte condivise e cure personalizzate.

Esistono diversi tipi di PROMs. Alcuni forniscono punteggi multipli per una serie di domini valutati, altri stimano un punteggio di sintesi utilizzando un algoritmo predefinito che riflette le preferenze della popolazione generale per le diverse combinazioni di stati di salute. Inoltre i PROMs possono essere specifici per malattia o generici. Le misure specifiche servono a descrivere con precisione i sintomi e l'impatto sulla funzionalità, sulla qualità di vita, sullo stato di salute di una condizione specifica. Le misure generiche considerano invece aspetti generali come le attività quotidiane, la cura di sé e la mobilità che assumono rilevanza indipendentemente dall'aver sviluppato una specifica patologia. In effetti, i primi possono essere più sensibili ai sintomi specifici riscontrati dai pazienti, ma possono non riuscire a fornire un quadro generale della qualità della vita, mentre i secondi sono meno sensibili, ma possono fornire informazioni su domini sanitari che consentono confronti tra patologie diverse.

Negli ultimi anni l'utilizzo dei PROs negli studi clinici è aumentato notevolmente mentre l'uso nella pratica clinica è documentato in pochissime esperienze "di eccellenza". A livello individuale, alcuni PROs possono avere un valore prognostico che spiega l'utilità della compilazione dei questionari prima delle visite cliniche. A un livello più ampio, l'uso dei PROs può essere esteso ai meccanismi di negoziazione o rimborso, all'approvazione di nuove terapie o alla valutazione delle tecnologie sanitarie. Il nome PRO è stato infatti originariamente introdotto dalla *Food and Drug Administration* (FDA) in un contesto normativo. A causa del loro ruolo sempre più significativo nello sviluppo e nella valutazione di nuovi medicinali, la FDA, in collaborazione con esperti del settore e accademici, nel 2009 ha pubblicato una guida, *Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims*<sup>14</sup>, per descrivere come esaminerà e valuterà gli strumenti PRO esistenti, modificati o di nuova creazione a sostegno delle nuove indicazioni approvate. La *European Medicines Agency* (EMA) nel 2016 ha pubblicato un'appendice alle linee guida sulla valutazione dei medicinali antitumorali, illustrando la sua posizione sull'uso dei PROs negli studi clinici in oncologia<sup>15</sup>. Le due agenzie hanno mostrato nel tempo un approccio diverso a questa tipologia di dati<sup>16</sup>.

I PROs possono essere raccolti in vari modi (questionari cartacei, interviste telefoniche, e sempre più spesso con dispositivi elettronici dedicati o *onli-*

ne). L'equivalenza delle varie modalità di somministrazione è ormai ampiamente accettata<sup>17</sup>. Un buon PRO è facile da somministrare, interpretare e usare per informare le decisioni in ambito clinico o sanitario<sup>18</sup>. Alcune delle criticità più diffuse riguardano l'analisi di queste valutazioni a causa di *missing data*, misure ripetute, definizione di differenze o soglie clinicamente significative.

Nella selezione di un PROM è importante considerare le preferenze del paziente, del medico, dei decisori riguardo al tipo di informazione da raccogliere contro l'onere della compilazione dei questionari assegnato al paziente. Altre considerazioni devono riguardare eventuali barriere fisiche, cognitive, socio-economiche (evitabili grazie ai principi di *user-centered design* o ai *test* di usabilità) e buone proprietà psicometriche del questionario rispetto alla popolazione target<sup>19</sup>. È importante altresì considerare eventuali tariffe associate all'uso di strumenti proprietari, la durata e la frequenza della compilazione e il periodo di riferimento della rilevazione.

---

## Bibliografia

1. Hirsch BR, Califf RM, Cheng SK, et al. (Characteristics of oncology clinical trials: insights from a systematic analysis of ClinicalTrials.gov. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 972-9.
2. Miyar J, Adams CE. Content and quality of 10,000 controlled trials in schizophrenia over 60 years. *Schizophr Bull* 2013; 39: 226-9.
3. Gargon E, Gorst SL, Williamson PR. Choosing important health outcomes for comparative effectiveness research: 5th annual update to a systematic review of core outcome sets for research. *PLoS One* 2019; 14: e0225980. doi: 10.1371/journal.pone.0225980.
4. Gorst SL, Gargon E, Clarke M, et al. Choosing Important Health Outcomes for Comparative Effectiveness Research: An Updated Review and Identification of Gaps. *PLoS One* 2016; 11: e0168403. doi: 10.1371/journal.pone.0168403.
5. Dodd S, Clarke M, Becker L, et al. A taxonomy has been developed for outcomes in medical research to help improve knowledge discovery. *J Clin Epidemiol* 2018; 96: 84-92. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.12.020.
6. Black N. Patient reported outcome measures could help transform healthcare. *BMJ* 2013; 346:f167. doi: 10.1136/bmj.f167.
7. Gargon E, Williamson PR, Altman DG, et al. The COMET Initiative database: progress and activities update (2015). *Trials* 2017; 18: 54. doi: 10.1186/s13063-017-1788-8.
8. Gargon E, Gorst SL, Williamson PR. Choosing important health outcomes for comparative effectiveness research: 5th annual update to a systematic review of core outcome sets for research. *PLoS One* 2019; 14: e0225980. doi: 10.1371/journal.pone.0225980.

9. Prinsen CA, Vohra S, Rose MR, et al. How to select outcome measurement instruments for outcomes included in a "Core Outcome Set" - a practical guideline. *Trials* 2016; 17: 449. doi: 10.1186/s13063-016-1555-2.
10. Kirkham JJ, Davis K, Altman DG, et al. Core Outcome Set-STAndards for Development: The COS-STAD recommendations. *PLoS Med* 2017; 14: e1002447. doi: 10.1371/journal.pmed.1002447.
11. Eton DT, Beebe TJ, Hagen PT, et al. Harmonizing and consolidating the measurement of patient-reported information at health care institutions: a position statement of the Mayo Clinic. *Patient Relat Outcome Meas* 2014; 5: 7-15. doi: 10.2147/PROM.S55069.
12. Basch E, Torda P, Adams K. Standards for patient-reported outcome-based performance measures. *JAMA* 2013; 310: 139-40. doi: 10.1001/jama.2013.6855.
13. Lavalley DC, Chenok KE, Love RM, et al. Incorporating Patient-Reported Outcomes Into Health Care To Engage Patients And Enhance Care. *Health Aff (Millwood)* 2016; 35: 575-82. doi: 10.1377/hlthaff.2015.1362.
14. U.S. Food and Drug Administration. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. 2009. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims>
15. European Medicines Agency. Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - the use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies 2016. <https://www.ema.europa.eu/en/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-use-patient-reported-outcome-pro>.
16. Gnanasakthy A, Barrett A, Evans E, et al. A Review of Patient-Reported Outcomes Labeling for Oncology Drugs Approved by the FDA and the EMA (2012-2016). *Value Health* 2019; 22: 203-209. doi: 10.1016/j.jval.2018.09.2842.
17. Muehlhausen W, Doll H, Quadri N, et al. Equivalence of electronic and paper administration of patient-reported outcome measures: a systematic review and meta-analysis of studies conducted between 2007 and 2013. *Health Qual Life Outcomes* 2015; 13: 167. doi: 10.1186/s12955-015-0362-x.
18. Frost MH, Bonomi AE, Cappelleri JC, et al; Clinical Significance Consensus Meeting Group. Applying quality-of-life data formally and systematically into clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1214-28.
19. Snyder CF, Aaronson NK, Choucair AK, et al. Implementing patient-reported outcomes assessment in clinical practice: a review of the options and considerations. *Qual Life Res* 2012; 21: 1305-14. doi: 10.1007/s11136-011-0054-x.

## 5. Evoluzione dell'*outcome research* nell'HIV

L'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) sono per molti versi paradigmatiche per lo stretto legame che intercorre tra ricerca biomedica ed esiti, che a loro volta incidono, o dovrebbero, sulle principali politiche sanitarie. A oggi, nessun'altra malattia ha conosciuto miglioramenti così rapidi nei risultati di un trattamento, principalmente perché la comprensione di molti meccanismi di patogenesi molecolare ha portato allo sviluppo di terapie sempre più efficaci e mirate.

---

### Dalla "sopravvivenza" ai marcatori surrogati

Riconosciuta per la prima volta nel 1981, l'AIDS, la manifestazione della malattia da infezione da HIV, è stata a lungo una condizione fatale per tutti i soggetti colpiti. Tuttavia, nell'arco di 15 anni, e in seguito a una mobilitazione della ricerca internazionale, adeguate combinazioni di farmaci antiretrovirali hanno consentito la soppressione quasi completa della replicazione virale e un sostanziale recupero delle competenze immunitarie, con conseguente drammatico prolungamento della sopravvivenza<sup>1-3</sup>. L'infezione da HIV è oggi, nella maggior parte dei casi, una malattia "veramente cronica" in coloro che hanno accesso e assumono una terapia antiretrovirale appropriata. I regimi farmacologici inizialmente complessi, con molte tossicità a breve e a lungo termine, sono ora generalmente compatti, di relativamente semplice assunzione e molto efficaci: le sfide riguardano oggi principalmente la *convenience* e la sostenibilità a lungo termine di questi trattamenti, e la soddisfazione del paziente.

Fondamentale per il successo terapeutico ottenuto in quest'ambito è sta-

ta l'individuazione di marcatori surrogati di malattia, validi ed economici, utili nella ricerca clinica, nonché nella cura e nel monitoraggio dell'infezione. La conta dei linfociti T CD4+ circolanti consente, infatti, una stadiazione della malattia estremamente accurata, mentre la carica virale plasmatica di HIV è cruciale nella misurazione della risposta alla terapia antiretrovirale<sup>4,5</sup>. Entrambi i marcatori sono altamente precisi, riproducibili e relativamente economici da misurare. Inoltre, sono disponibili anche *test* di resistenza ai farmaci antiretrovirali che consentono di adattare i regimi farmacologici a un virus specifico, aumentando così la probabilità di successo del trattamento che, oramai, è oltre il 90%<sup>6,7</sup> nella maggior parte dei casi.

L'individuazione di questi marcatori ha facilitato il disegno e la realizzazione di studi clinici efficienti, portando così alla rapida approvazione anche di farmaci di nuova concezione. I dubbi iniziali circa l'opportunità di ricorrere a "marcatori surrogati" anziché ai tradizionali *endpoint* clinici sono stati presto fugati dal riconoscimento della loro valenza predittiva dell'avanzamento di malattia<sup>4</sup>.

Benché i risultati degli studi clinici prospettici randomizzati (RCTs) siano a giusto titolo considerati i più affidabili e scientificamente validi, gli RCTs presentano tuttavia alcuni limiti di realizzabilità. Numerose coorti cliniche sono state istituite in molte aree del mondo e sono spesso utilizzate per affrontare quesiti di ricerca che sarebbe di fatto improponibile valutare tramite studi randomizzati controllati (per dimensione, probabile impossibilità di arruolamento e costi), e si propongono - con più o meno successo - come generatrici di evidenze nella elaborazione di linee guida<sup>8,9</sup>. Marcatori facili e universali come quelli prima citati hanno certamente aiutato anche nel reciproco "riconoscimento indiretto di bontà" dei risultati proposti dalle due tipologie di studio (RCTs e coorte), consentendo di progredire, pur con tutti i *caveat* metodologici, nell'individuazione di ulteriori parametri utili all'odierna gestione della patologia.

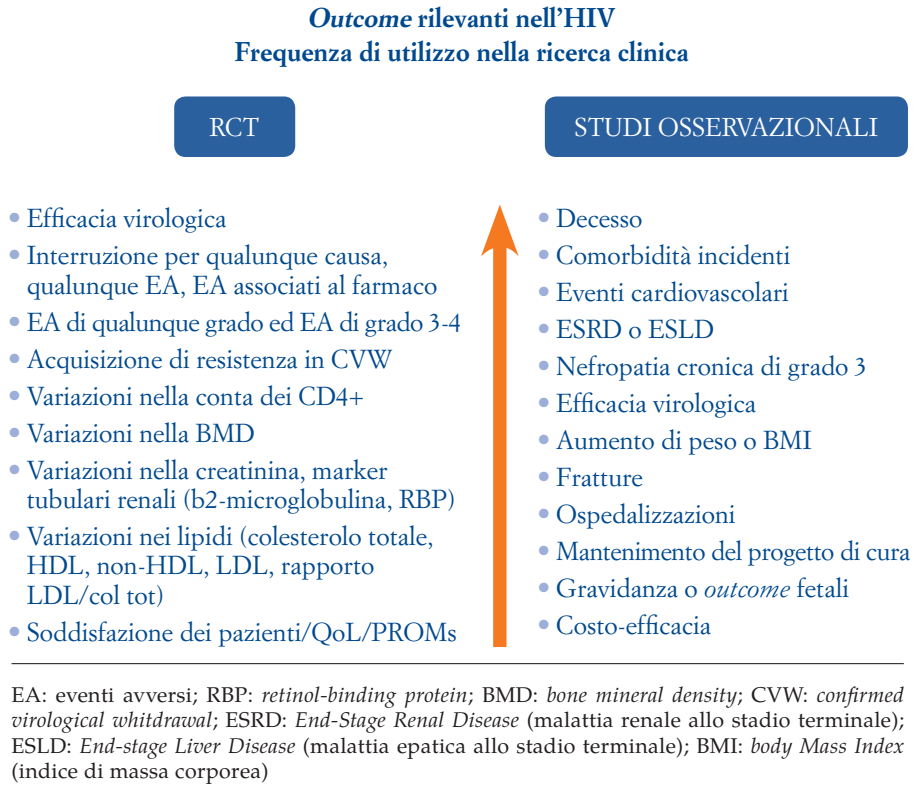
La *figura 1* propone un *ranking* di frequenza di utilizzo di diversi *endpoint* nelle due tipologie di studio citate, e la *figura 2* propone un loro ordinamento per rilevanza clinica.

---

## **Endpoint di sicurezza e comorbidità**

È proprio sulla sicurezza a lungo termine e sulle condizioni favorevoli o meno l'insorgere di comorbidità, spesso legate all'invecchiamento

**Figura 1 - Ranking** di utilizzo (crescente dal basso all'alto) degli **endpoint** negli studi clinici prospettici randomizzati e di coorte su HIV



nella popolazione HIV positiva, che si gioca oggi il giudizio ultimo su una proposta terapeutica in questo settore. La cattura di questi fenomeni, che per ragioni metodologiche negli RCTs sono inclusi come *endpoint* secondari, avviene invece con molta più frequenza e libertà sul terreno degli studi di coorte.

Negli studi RCTs l'interruzione per qualunque causa, qualunque evento avverso e gli eventi avversi farmaco-relati, rivestono un ruolo primario indiscutibile. A seguire, i parametri di funzionalità renale, epatica, ossea, così come il cambiamento dei lipidi. Infine, la qualità della vita (PROMs e *patient satisfaction*), a cui tuttavia oggi è riconosciuta una dignità non trascurabile grazie anche agli *input* delle autorità regolatorie internazionali.

**Figura 2** - Proposta di ordinamento per rilevanza clinica degli endpoint negli studi su HIV



EA: eventi avversi; RBP: *retinol-binding protein*; BMD: *bone mineral density*; CVW: *confirmed virological withdrawal*; ESRD: *End-Stage Renal Disease* (malattia renale allo stadio terminale); ESLD: *End-stage Liver Disease* (malattia epatica allo stadio terminale); BMI: *body Mass Index* (indice di massa corporea)

---



Negli studi osservazionali, l'incidenza delle comorbidità (cardiovascolari, renali, metaboliche, ossee) assume invece un ruolo primario. A seguire, il mantenimento in cura e la costo-efficacia. Efficacia virologica e immunologica, in questo contesto, vengono valutate più che altro per “verificare” i risultati degli RCTs o piuttosto per analisi non praticabili nel loro contesto d'elezione.

---

## Conclusioni

Nell'odierno quadro della malattia da HIV, il dibattito scientifico si orienta sempre più su considerazioni di lungo termine, essendoci, sui marcatori tradizionali di controllo viro-immunologico, poco gioco tra le più moderne proposte terapeutiche.

In questo contesto, la *convenience* di un trattamento, da intendersi come quel marcatore tanto ideale quanto composito, che tiene cioè conto sia della sicurezza in senso lato sia dell'apprezzamento dell'utilizzatore, pare proporsi come parametro speculativo di futuro riferimento, nel giudizio ultimo di un trattamento. Comprendere come costruire questo parametro, sarà una delle sfide dei prossimi anni.

---

## Bibliografia

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-60.
2. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998; 352: 1725-30.
3. Zwahlen M, Harris R, May M et al. Mortality of HIV-infected patients starting potent antiretroviral therapy: comparison with the general population in nine industrialized countries. *Int J Epidemiol* 2009; 38: 1624-33.
4. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126: 946-54.
5. Murray JS, Elashoff MR, Iacono-Connors LC, et al. The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *AIDS* 1999; 13: 797-804.
6. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2020; 83: 310-8.

7. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir, Abacavir, and Lamivudine for Initial Treatment of HIV-1 Infection (GS-US-380-1489): A Double-Blind, Multicentre, Phase 3, Randomised Controlled Non-Inferiority Trial. *Lancet* 2017; 390: 2063-72.
8. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009; 360: 1815-26.
9. Sterne JA, May M, Costagliola D, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009; 373: 1352-63.

## **6. PRO, la visione del clinico: l'esigenza odierna dei PROs nella valutazione clinica del paziente**

Questi ultimi anni sono stati caratterizzati da straordinari successi nel campo della terapia per l'infezione da HIV: l'arrivo degli inibitori dell'integrasi, che costituiscono oggi i farmaci di riferimento di tutte le linee guida internazionali, la possibilità di utilizzare più di 20 farmaci appartenenti a diverse classi terapeutiche e la disponibilità di diverse combinazioni di farmaci in una singola compressa, sono diventati i cardini della terapia attuale fondata su tollerabilità, semplicità d'uso ed efficacia a lungo termine. Le nuove strategie farmacologiche permettono infatti di raggiungere il controllo della replicazione virale e un buon recupero immunologico in più del 90% delle persone trattate, garantendo un'aspettativa di vita assimilabile a quella della popolazione generale<sup>1</sup>. La trasformazione dell'infezione da HIV in una patologia cronica ha reso tangibile la necessità di affrontare nuove sfide relative all'invecchiamento delle persone con HIV e allo sviluppo di comorbidità. L'obiettivo del clinico oggi è quindi quello di lavorare sugli stili di vita dei pazienti per migliorare il quadro metabolico, e gestire una terapia che si inserisce spesso all'interno di una polichemioterapia finalizzata al trattamento delle diverse comorbidità con conseguente rischio di interazioni farmacologiche. Inoltre, il controllo di HIV non ha eliminato altre gravi condizioni associate alla malattia, che includono disturbi depressivi e ansiosi, problematiche sociali, discriminazione e stigma. Per tutti questi motivi, la gestione proattiva delle comorbidità e la necessità di favorire una buona qualità di vita fanno sì che il clinico debba avere un'attenzione sempre maggiore alle criticità connesse ai disturbi della sfera mentale, al trattamento del dolore, alle cure palliative, ecc.

In questo scenario la misurazione di parametri virologici e immunologici (viremia e numero dei CD4+) non può più rappresentare un valido strumento per valutare l'efficacia del trattamento antiretrovirale. Infatti, a oggi, la probabilità di mantenere per lunghi periodi di tempo la stessa terapia è notevolmente aumentata, con una riduzione rilevante degli *switch* per tossicità, grazie a una migliorata tollerabilità delle molecole di più recente introduzione: tutto ciò rende necessario un approccio mirato alla persona e ai suoi bisogni spostando l'attenzione dai classici *outcome* di efficacia viro-immunologica a nuovi *standard* di efficacia. È in atto un cambio di prospettiva, sorretto da una maggiore focalizzazione sugli obiettivi di salute a lungo termine e da un approccio multidisciplinare mirato a rendere il soggetto in cura sempre meno paziente e sempre più persona.

Agli obiettivi 90-90-90 della WHO, che un numero sempre maggiore di Paesi sta conquistando, si è aggiunto un quarto traguardo (*cosiddetto "quarto 90"*): mantenere una buona qualità di vita percepita dal paziente. La qualità della vita rappresenta oggi una importante misura olistica di valutazione della salute della persona che vive con HIV, riflettendo il suo benessere fisico, emotivo e funzionale, ed è quindi un *outcome* importante nella valutazione delle diverse strategie di trattamento<sup>2,3</sup>.

In questa ottica i *patient reported outcomes* (PROs), definiti come qualsiasi indicazione di esito clinico sullo stato di benessere globale, ovvero fisico, mentale e sociale, riportato direttamente dal paziente, acquisiscono un'importanza rilevante nella pratica clinica<sup>4</sup>, consentendo di individuare i suoi bisogni insoddisfatti e di colmare eventuali *gap* assistenziali. Inoltre i PROs, essendo definiti direttamente dai pazienti senza l'interpretazione da parte del clinico, superano il rapporto medico-paziente e permettono di valutare l'intera esperienza della persona.

Grazie a questi strumenti, il clinico può valutare diversi aspetti dell'effetto di un trattamento che incidono sul benessere globale della persona stessa: l'aderenza, l'aspetto funzionale, la gravità della malattia, il grado di soddisfazione, così come l'identificazione e il monitoraggio dei sintomi riportati dai pazienti, le difficoltà nell'assumere le terapie e i bisogni di salute non soddisfatti. Tutti fattori fondamentali sui quali si basa una vera "alleanza terapeutica".

I PROs possono essere quindi uno strumento estremamente utile nella gestione clinica dell'infezione da HIV. Il loro utilizzo permette una maggiore comprensione dei sintomi riferiti dai pazienti che non verrebbero altrimenti considerati nell'ambito di valutazioni *standard*<sup>5</sup>. Infatti, rispetto ai protocolli che prevedono la raccolta degli eventi avversi, i PROs si sono rivelati strumenti più sensibili, per cui alcuni sintomi riportati dai pazienti, quali fatica, febbre, perdita dell'appetito, disturbi del sonno e dolore muscolare e articolare correlano più strettamente con misure della qualità della vita, della salute fisica, dell'ospedalizzazione e della sopravvivenza rispetto a quanto valutato dal medico<sup>5-7</sup>. Inoltre, è stato dimostrato come più bassi livelli di aderenza al trattamento e un aumentato rischio di perdita del rapporto fiduciario con il proprio medico curante siano strettamente correlati a una maggiore incidenza di effetti collaterali e alla persistenza dei sintomi dopo l'inizio della terapia antiretrovirale (ART)<sup>8-10</sup>, confermando che la perdita di aderenza è un fattore sintomo-correlato. Non sembra quindi strano che una bassa aderenza sia associata a un incremento globale dei sintomi, e in particolare ai disturbi del sonno, alla fatica, all'ansia e, ovviamente, a una ridotta risposta virologica alla terapia.

Come accade frequentemente nelle malattie croniche, anche nell'HIV un'alta prevalenza di ansia e depressione incide fortemente sulla qualità della vita<sup>11</sup>. La presenza di disturbi mentali interferisce in maniera sostanziale con tutti i passaggi della *cascade of care* per la gestione dell'infezione: il tasso di esecuzione del *test* per HIV è inferiore<sup>12</sup>, sono più frequenti comportamenti a rischio di acquisizione di HIV, vi è maggiore difficoltà nell'accedere a strutture preposte all'esecuzione del *test*<sup>13,14</sup>, e anche bassi livelli di depressione sono in grado di raddoppiare il tasso di mortalità<sup>15</sup>. Sembra quindi indispensabile, nella valutazione del paziente, utilizzare *test* di *screening* per i disturbi mentali e inserire le terapie psicosociali nella gestione dei pazienti affetti da problematiche mentali.

Benché diffuso da tempo in altre branche della medicina, nel campo delle malattie infettive l'uso dei PROs come *endpoint* degli studi clinici è ancora in corso di valutazione<sup>16</sup>. Comunque, è un dato di fatto che sempre più frequentemente negli ultimi anni i *trial* clinici prevedano nel lo-

ro disegno originale un'analisi di valutazione dei PROs. Per quanto attiene alla pratica clinica non ci sono ancora dati sufficienti per definire quali siano i migliori strumenti di misurazione dei PROs, ma è certo che valutare i livelli di aderenza auto-riportata, di soddisfazione al trattamento, e di qualità della vita è indispensabile per comprendere sul lungo periodo la validità delle scelte terapeutiche fatte.

---

## Conclusioni

La ricerca nel campo della terapia dell'infezione da HIV sta ancora oggi producendo nuove strategie sempre più efficaci e tollerate; la tecnologia farmaceutica permette innovative formulazioni che facilitano l'aderenza alla terapia, riducono la tossicità e semplificano la gestione di una malattia ormai divenuta cronica. Nella pratica clinica la gestione del paziente deve essere sempre più rivolta a valutare la qualità della vita trovando nuove strategie di rilevazione. Tutto ciò non sarà comunque possibile senza il coinvolgimento dei pazienti e senza il contributo che le associazioni di pazienti hanno saputo dare nel passato, attraverso la disponibilità alla collaborazione e la volontà di fare propria la sfida di nuovi ambiziosi traguardi.

Si può oggi affermare che la misurazione dei PROs stia diventando sempre più una valutazione essenziale per l'analisi dello stato di salute globale del paziente con patologia da HIV. La medicina centrata sul paziente non può più prescindere dall'utilizzo dei PROs intesi come elementi chiave per identificare i bisogni insoddisfatti e i *gap* assistenziali. In HIV è necessario, quindi, cercare di mutuare le informazioni e le conoscenze sui PROs da altre branche della medicina, implementando il loro uso nelle attività di regolamentazione dei farmaci ma soprattutto per la gestione quotidiana dei pazienti.

---

## Bibliografia

1. Granich R, Gupta S, Hersh B, et al. Trends in AIDS Deaths, New Infections and ART Coverage in the Top 30 Countries with the Highest AIDS Mortality Burden; 1990-2013. *PLoS ONE* 2015; 10: e0131353.
2. Lifson AR, Grund B, Gardner EM, et al. Improved quality of life with

- immediate versus deferred initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *AIDS* 2017; 31: 953-63.
3. Briongos Figuero LS, Bachiller Luque P, Palacios Martín T et al. Assessment of factors influencing health-related quality of life in HIV-infected patients. *HIV Med* 2011; 12: 22-30.
  4. Justice AC, Rabeneck L, Hays RD, et al. Sensitivity, specificity, reliability, and clinical validity of provider-reported symptoms: a comparison with self-reported symptoms. Outcomes Committee of the AIDS Clinical Trials Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21: 126-33.
  5. Raboud J, Lesosky M, Sterling S, et al. An estimate of the proportion of symptoms reported in self-administered questionnaires that are captured as adverse drug events in an observational database. *HIV Clin Trials* 2007; 8: 311-9.
  6. Justice AC, Chang CH, Rabeneck L, Zackin R. Clinical importance of provider-reported HIV symptoms compared with patient-report. *Med Care* 2001; 39: 397-408.
  7. Preau M, Leport C, Salmon-Ceron D, et al. Health-related quality of life and patient-provider relationships in HIV-infected patients during the first three years after starting PI-containing antiretroviral treatment. *AIDS Care* 2004; 16: 649-61.
  8. Preau M, Leport C, Villes V, et al. Prevalence and predictors of deterioration of a trustful patient-provider relationship among HIV- infected persons treated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47: 467-71.
  9. Cooper V, Gellaitry G, Hankins M, et al. The influence of symptom experiences and attributions on adherence to highly active anti- retroviral therapy (HAART): a six-month prospective, follow-up study. *AIDS Care* 2009; 21: 520-8.
  10. Ammassari A, Murri R, Pezzotti P, et al. Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28: 445-9.
  11. Mangurian A, Cournos F, Schillinger D, et al. Low Rates of HIV Testing Among Adults with Severe Mental Illness Receiving Care in Community Mental Health Settings. *Psychiatr Serv* 2017; 68: 443-8. doi: 10.1176/appi.ps.201600248
  12. Meade CS1, Sikkema KJ. Voluntary HIV testing among adults with severe mental illness: frequency and associated factors. *AIDS Behav* 2005; 9: 465-73.
  13. Theresa E. Senn TE, Carey MP. HIV Testing among Individuals with a Severe Mental Illness: Review, Suggestions for Research, and Clinical Implication. *Psychol Med* 2009; 39: 355-63.
  14. Pence BW, Mills JC, Bengtson AM, et al. Association of Increased Chronicity of Depression With HIV Appointment Attendance, Treatment Failure, and Mortality Among HIV-Infected Adults in the United States *JAMA Psychiatry* 2018; 75: 379-85.

15. Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros, Safren SA. Depression and HIV/AIDS Treatment Nonadherence: A Review and Meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 58: 181-7. doi: 10.1097/QAI.0b013e31822d490a.
16. Engelhard EAN, Smit C, van Dijk PR, Kuijper TM. Health-related quality of life of people with HIV: an assessment of patient related factors and comparison with other chronic diseases. *AIDS* 2018; 32: 103-12.



## 7. *Horizon Scanning* sullo sviluppo di nuove terapie per il trattamento dell'infezione da HIV

---

### Introduzione

La terapia *standard* per il trattamento dell'infezione da HIV ad alta efficacia consiste tipicamente in regimi con dosaggio farmacologico quotidiano costituiti dall'associazione di 3 o 4 diversi farmaci che consentono di prevenire la progressione della patologia e la ricorrenza del virus.

Mentre i progressi nel trattamento hanno notevolmente migliorato l'aspettativa di vita delle persone affette da HIV, rimangono alcuni importanti bisogni da soddisfare. La maggior parte delle persone che vivono con HIV esprime preoccupazione sugli effetti a lungo termine dell'assunzione dei farmaci antiretrovirali e sul peso complessivo che la terapia continuativa e l'elevato numero di molecole farmacologicamente attive da assumere quotidianamente (da 3 a 4 al giorno come *standard*) comportano su benessere complessivo e sulla qualità di vita<sup>1</sup>.

Pertanto la ricerca si sta orientando verso regimi ART efficaci, ma costituiti da un ridotto numero di principi attivi, al fine di contribuire a ridurre il carico farmacologico antiretrovirale quotidiano e cumulativo nel tempo, e le interazioni farmacologiche con i farmaci concomitanti assunti dal paziente. Questi aspetti sono ancora più rilevanti in età avanzata, sia per le molteplici comorbidità croniche che si sviluppano anche per l'infiammazione legata alla infezione cronicizzata, sia per gli indubitabili e talora non ancora pienamente esplorati effetti tossici a lungo termine dei farmaci antiretrovirali. L'impatto della riduzione del numero di dosi giornaliere di singoli farmaci nel corso di una vita di trattamento è intuitivo, anche se clinicamente difficilmente verificabile nel breve termine. È indubbio che i regimi a due farmaci permetteranno di ridurre della metà (vs re-

gimi composti da quattro principi attivi) o di un terzo (vs regimi con tre molecole antiretrovirali) l'esposizione ai farmaci, e che questa riduzione avrà un impatto progressivamente maggiore considerando l'esposizione cumulativa nel tempo e il tipo di molecole risparmiate all'organismo dei soggetti in trattamento<sup>2</sup>.

Altra linea di ricerca punta inoltre a sviluppare molecole che consentano di ridurre la frequenza di assunzione orale oggi quotidiana, attraverso somministrazioni settimanali orali o mensili-plurimensili iniettive, o addirittura di sospendere temporaneamente la terapia antiretrovirale attraverso l'utilizzo di farmaci immunomodulatori.

È evidente come questo tipo di impostazione di ricerca per il trattamento dell'HIV richieda che l'innovazione sia valutata non solo con i classici *outcome* viro-immunologici, ma anche necessariamente attraverso *outcome* in grado di misurare il beneficio complessivo dei nuovi regimi terapeutici per le persone con HIV.

---

## Riduzione del carico farmacologico

La ricerca di nuovi farmaci antiretrovirali per la terapia dell'infezione da HIV punta oggi a selezionare unicamente molecole, sia con meccanismi di azione consolidati sia nuovi, che abbiano una elevata potenza antivirale e una superiore barriera genetica allo sviluppo di ceppi virali resistenti<sup>3</sup>. Molecole con queste caratteristiche permettono infatti sia di ridurre le dosi complessive di farmaco, sia di utilizzare una terapia efficace diminuendo il numero di principi attivi del regime terapeutico. Già oggi infatti sono disponibili regimi a due soli farmaci e, osservando il panorama delle nuove molecole in sviluppo, si vede come queste siano sperimentate prevalentemente in regimi a soli due farmaci (*tabella 1*).

---

## Riduzione della frequenza di somministrazione

Tuttora una ottimale aderenza alla terapia antiretrovirale richiede estremo rigore, attenzione e precisione da parte del paziente e adeguate spiegazioni da parte del medico curante: anche le combinazioni fisse di farmaci devono essere assunte ogni 24 ore e non in qualsiasi momento della giornata, molti farmaci devono essere presi in concomitanza con

**Tabella 1** - Regimi orali a due farmaci in sviluppo per la terapia dell'HIV

Molecole	Meccanismo d'azione	Fase di sviluppo
Islatravir+DOR	NRTTI+NNRTI	IIb
DTG+GSK254	INSTI+MI	IIa
CAB+RPV	INSTI+NRTI	III
DTG/3TC	INSTI/NRTI	FDA/EMA approved
DTG/RPV	INSTI/NNRTI	FDA/EMA approved

DTG: dolutegravir; CAB: cabotegravir; RPV: rilpivirina; LA: long acting; 3TC: lamivudina; DOR: doravirina; FTIH: first time in human; INSTI = inibitore dell'integrasi; NRTI: inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa; NNRTI = inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa; NRTTI = inibitore nucleosidico della traslocazione della trascrittasi inversa; MI: inibitore della maturazione; bnAb: anticorpo ampiamente neutralizzante; IF: inibitore della fusione

pasti caloricamente adeguati per assicurare un ottimale assorbimento, e per molte molecole è necessario porre attenzione alle interazioni con altri farmaci che possono determinare una alterazione della concentrazione plasmatica con conseguente riduzione di efficacia o un aumento di tossicità.

La ricerca su nuove terapie antiretrovirali si sta quindi focalizzando sullo sviluppo di molecole chimiche e biologiche a lunga durata d'azione, sia intrinseca che attraverso innovative tecnologie farmaceutiche, tali da permettere di ridurre la frequenza di somministrazione, estremamente importante per un trattamento che necessita massima aderenza per evitare riprese dell'infezione, e che oggi prevede somministrazioni orali quotidiane per tutta la vita (circa 40 anni di trattamento continuativo). Necessitando però di un trattamento con un regime a più farmaci, è essenziale che le singole molecole del regime possano avere simile durata d'azione, tali da permettere somministrazione meno frequente ma concomitante. Quindi anche in questo caso la ricerca deve necessariamente orientarsi verso lo sviluppo di regimi a soli due farmaci. Una delle maggiori difficoltà è quindi identificare due molecole *long acting*, tra quelle elencate in *tabella 2*, che possano essere associate per creare una terapia completa con un numero ridotto di somministrazioni. Alcuni esempi sono già in fase di sviluppo completo e valutazione regolatoria (cabotegravir LA + rilpivirina LA), altri in fase iniziale di sviluppo, mentre per altre molecole *long acting* lo sviluppo come regime completo è rallentato dalla non ancora av-

**Tabella 2 - Molecole a lunga durata d'azione in sviluppo per la terapia dell'HIV**

Classe	Meccanismo d'azione	Somministrazione: tipo e frequenza
<b>MOLECOLE CHIMICHE</b>		
Cabotegravir LA	INSTI	Sospensione di nanocristalli im ogni 2 mesi
Rilpivirina LA	NNRTI	Sospensione di nanocristalli im ogni 2 mesi
Islatravir	NRTTI	Orale settimanale
MK-8504 / MK-8583	NRTI	Orale settimanale
GS-6207 (lenacapavir)	CI	sc ogni 3-6 mesi
GSK '937	MI	Sospensione di nanocristalli im ogni 2-3 mesi
Elsulfavirina	NNRTI	im o sc mensile
Albuvirtide	FI	singola infusione ev settimanale
<b>MOLECOLE BIOLOGICHE</b>		
Ieronlimab; 3BNC117; 10-1074; PGDM1400; PGT121; 10E8; N6 LS; VR07-523LS	bNAbs EI	ev o s.c somministrati da ogni 1-2 sett. a ogni 2-3 mesi
Combinectin (GSK3732394)	Adnectina EI/FI	sc ogni 2-4 sett.

(Legenda - LA: long acting; INSTI = inibitore dell'integrasi; NRTI: inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa; NNRTI: inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa; NRTTI: inibitore nucleosidico della traslocazione della trascrittasi inversa; MI: inibitore della maturazione; FI: inibitore della fusione; EI: inibitore dell'entry; bnAb: anticorpo ampiamente neutralizzante; im: intramuscolare; sc: sottocutaneo; ev: infusione endovenosa)

venuta identificazione del composto da associare (*tabella 3*). La combinazione *long acting* di cabotegravir e rilpivirina, già disponibile per il trattamento anche in Europa entro la fine di quest'anno, prevede la somministrazione intramuscolare ogni due mesi dei due farmaci in formulazione di nanocristalli in sospensione. Questa proposta, pur non essendo identificata dalle autorità regolatorie come «di elevato interesse per la salute pubblica dal punto di vista della innovazione terapeutica» (vedi program-

ma PRIME dell'Agenzia Europea per i medicinali), da alcuni indicatori di indagini direttamente sui pazienti<sup>4,5</sup>, si prospetta come rivoluzionaria nel rapporto tra il paziente e la malattia. Infatti, la possibilità di cancellare il ricordo quotidiano dell'infezione (da 365 somministrazioni di terapia/anno a 6), il fatto di essere un potenziale inibitore dello stigma (perché preserva la *privacy* nella assunzione/somministrazione) e di contribuire al miglioramento dell'aderenza, sono tutti fattori concorrono alla definizione di un tipo di innovatività forse non istituzionalmente riconosciuta, ma molto probabilmente apprezzata dall'utilizzatore finale.

Per quanto riguarda in particolare il ruolo degli anticorpi ampiamente neutralizzanti e a lunga durata d'azione nell'ambito della futura terapia dell'infezione da HIV, sono in sperimentazione due possibili utilizzi: come intensificazione di terapia con un antiretrovirale *long-acting* in un regime a due componenti terapeutiche, una chimica e la seconda biologica (primo esempio in corso con uno studio ACTG è l'associazione tra cabotegravir LA e VR07-523LS) (NCT03739996 - ClinicalTrials.gov), oppure come mantenimento con solo trattamento con bNAb durante periodi di sospensione della terapia antiretrovirale. Un primo studio *proof of concept* ha dimostrato la validità di questo approccio terapeutico che potrebbe in futuro permettere periodi di "vacanza terapeutica" dagli antiretrovirali attraverso somministrazioni di un singolo bNAb distanziate nel tempo<sup>6</sup>, o di due bNAbs associati (3BNC117 + 10-1074) per aumentare il

**Tabella 3 - Regimi a due farmaci long-acting in sviluppo per la terapia dell'HIV**

Molecole	Meccanismo d'azione	Fase di sviluppo
Elsufavirina	NNRTI + TBD	I
GS-6207 (lenacapavir)	CI + TBD	I
Albuvirtide+3BNC117	IF+bNAb	II
3BNC117+10-1074	bNAb + bNAb	I
CAB+VRC07-523LS	INSTI+bNAb	II
CAB+N6 LS	INSTI+bNAb	I
CAB+GSK937	INSTI+MI	FTIH
CAB-LA+RPV-LA	INSTI+NNRTI	FDA/EMA submitted

controllo virologico e distanziare ulteriormente le somministrazioni fino a una per trimestre, permettendo anche la totale sospensione di qualsiasi terapia per 21 settimane<sup>7</sup>.

---

## Conclusioni

La ricerca di nuove molecole e di approcci terapeutici per la terapia dell'infezione da HIV si sta orientando verso due bisogni fondamentali ancora da soddisfare rispetto alla epidemiologia e alle caratteristiche della popolazione delle persone sieropositive allo stato attuale e per quanto prevedibile nei prossimi 10 anni:

**a)** nuove molecole con nuovi meccanismi d'azione ed elevata barriera alla resistenza per i pazienti multitrattati nel tempo e con poche o nulle opzioni terapeutiche ancora disponibili. Questa popolazione comporta un elevato costo sanitario e sociale, ma nei paesi occidentali non supera il 3-5% della popolazione sieropositiva;

**b)** molecole e regimi che permettano una complessiva riduzione del cosiddetto *medication burden*, e abbiano quindi un impatto complessivo sul benessere del paziente. Questo rappresenta il bisogno per la stragrande maggioranza della popolazione sieropositiva (più del 90%), prevede molecole e regimi che comportino riduzione del carico farmacologico e della frequenza di somministrazione, ed è ancora più rilevante considerando che la popolazione con HIV sta rapidamente invecchiando. Le proiezioni indicano infatti che le persone con HIV di età uguale o superiore ai 50 anni passeranno dal 28% del 2010 al 73% nel 2030; di queste l'84% avrà almeno una malattia concomitante, e un terzo almeno tre; la stima è inoltre che almeno il 40% avrà complicazioni legate all'uso dei regimi antiretrovirali oggi considerati di prima linea dalle linee guida internazionali<sup>8,9</sup>.

Appare evidente come, per la prima popolazione, la valutazione dei nuovi farmaci potrà ancora avvalersi dei classici *endpoint* viro-immunologici, mentre per la popolazione al punto b), per la quale entro i prossimi 10 anni la ricerca farmacologica permetterà una vera rivoluzione nel modo di trattare l'infezione (*tabella 4*), si rende necessaria una valutazione dei nuovi approcci terapeutici anche attraverso *outcome* adeguati a differenziare le diverse terapie sulla base dell'impatto complessivo sul benessere del paziente.

**Tabella 4 - Molecole e regimi in sviluppo commercializzabili entro i prossimi 10 anni come molecole *long-acting* (LA) e/o regimi a due soli farmaci (2DR)**

Molecola/Regime	Approvazione (*)	Via di sommin.	2DR	LA
DTG/RPV	2019	orale	SI	NO
DTG/3TC	2020	orale	SI	NO
CAB+RPV	2021	orale	SI	SI
Islatravir/doravirina	2023	orale	SI	NO
GS6207 (CI) + tbd	2024	sc	TBD	SI
GSK254 (MI)+ DTG	2025	orale	SI	NO
CAB + N6LS	2027	im - sc	SI	SI
10E8+VR07-523LS	2027-30	ev - sc	SI	SI
Elsulfavirina	2027-30	Im - sc	TBD	SI
Islatravir + tbd	2027-30	orale	SI	SI
Combinectina+tbd	2027-30	sc	SI	SI
GSK937 (MI)+CAB	2027-30	im	SI	SI
GS-9722+PGT-121	2027-30	ev - sc	SI	SI

(\*) La previsione di approvazione regolatoria è basata sulle attuali informazioni disponibili e può variare significativamente sulla base dei programmi di sviluppo.

## Bibliografia

1. Marcotullio S, et al. EU Patient Experience & Views on Antiretroviral Treatment - Findings from the Positive Perspectives Study. EACS 2017. Poster PE25/9.
2. Cattaneo D, Rizzardini G. L'evoluzione della terapia ARV nel paziente HIV: l'opzione delle 2DR nella gestione del medication burden. *It J Public Health* 2020; vol. 9, n. 3, in press.
3. Llibre JM, Pulido F, Garcia F, et al. Genetic barrier to resistance for dolutegravir. *AIDS reviews* 2015; 17: 56-64.
4. Matza LS, Paulus TM, Garris CP, et al. Qualitative Thematic Analysis of Social Media Data to Assess Perceptions of Route of Administration for Antiretroviral Treatment among People Living with HIV. *Patient* 2020; doi: 10.1007/s40271-020-00417-8.
5. Rusconi S, Marcotullio S, Cingolani A. Long-acting agents for HIV infection:

biological aspects, role in treatment and prevention, and patient's perspective. *New Microbiol* 2017; 40: 75-9.

6. Wang CY, et al. Effect of Anti-CD4 Antibody UB-421 on HIV-1 Rebound After Treatment Interruption. *N Engl J Med* 2019; 380:1535-45.
7. Mendoza P, Gruell H, Nogueira L, et al. Combination therapy with anti-HIV-1 Abs maintains viral suppression. *Nature* 2018; 561: 479-84.
8. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 810-8.
9. Smith JM, Flexner C. The challenge of polypharmacy in an aging population and implications for future antiretroviral therapy development. *AIDS* 2017; 31 Suppl 2: S173-S184.



## 8. Utilizzo degli esiti riportati dal paziente (PROs) negli studi comparativi di differenti regimi antiretrovirali nel trattamento dell'infezione da HIV

Storicamente i PROs sono stati utilizzati in diversi contesti clinici per valutare i benefici terapeutici di un prodotto farmaceutico in fase di sviluppo o per supportare indicazioni prescrittive dal punto di vista del paziente o, ancora, per misurare l'effetto di un intervento su uno o più concetti come la qualità di vita, l'aderenza, i sintomi, gli aspetti funzionali, la gravità della malattia, la soddisfazione per il trattamento. In HIV il loro utilizzo si vede, storicamente, in studi che hanno un *focus*, pur secondario, sulla valutazione della tollerabilità di terapie antiretrovirali, più recentemente in studi osservazionali, in studi strategici, in ricerche di valutazione di comorbidità (per esempio i disturbi mentali delle persone con HIV) e, soprattutto, in studi comparativi di diversi regimi antiretrovirali.

Molti questionari sono ampiamente validati e utilizzati, in particolare per la valutazione della qualità della vita correlata alla salute (HRQoL), mentre la valutazione di altri PROs è significativamente meno validata e, in conseguenza, meno riportata in letteratura.

Il questionario, ossia lo strumento di misurazione, può essere generico o specifico per la malattia. Per quanto riguarda le *modalità di misura generiche*, gli strumenti più completi e rispondenti a requisiti specifici come l'auto-somministrazione, il completamento in meno di 10 minuti o l'aver meno di 40 quesiti sono il COOP/WONCA<sup>1</sup>, l'EQ-5D<sup>2,3</sup>, l'FLZM sulla soddisfazione di vita<sup>4</sup>, l'HUP<sup>5</sup>, il questionario sulla qualità della vita McGill<sup>6</sup>, l'SF-12<sup>7</sup>, l'SF-20<sup>8</sup>, l'SF-36<sup>9-11</sup> e il WHOQOL-BREF<sup>12,13</sup>. Per quanto riguarda invece le *modalità di misura specifiche per malattia*, in particolare sulla qualità della vita correlata alla salute, i più riportati in letteratura

sono l'ACTG SF-21<sup>14</sup>, l'HIV-QL31<sup>15</sup>, il MOS-HIV<sup>16</sup>, il MQoL-HIV<sup>17</sup>, il PROQOL-HIV<sup>18</sup>, il WHOQOL HIV-BREF<sup>19</sup> e lo HIV-SQUAD<sup>20</sup>.

I dati storici più rilevanti in letteratura riguardano gli studi comparativi tra regimi contenenti inibitori non nucleosidici (NNRTI) e regimi contenenti inibitori della proteasi (IP)<sup>21</sup>.

In merito ai regimi antiretrovirali che rappresentano l'odierno *standard* di cura, vale la pena ricordare la recente analisi sistematica sui PROs all'interno degli Studi GEMINI-1 e -2. Entrambi sono multicentrici, in doppio cieco, randomizzati, di non inferiorità, di fase 3 e hanno confrontato un regime terapeutico a due farmaci (dolutegravir + lamivudina) con un regime a tre farmaci (dolutegravir + tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina) in pazienti *naïve*. Lo studio ha riportato percentuali simili, sia al basale sia a 48 settimane, di qualità della vita rilevata con il questionario EQ-5D-5L<sup>22</sup>.

Pochissimi studi hanno valutato il ruolo dei PROs in pazienti virologicamente soppressi, che hanno cambiato regime passando a un trattamento più semplice. Due di questi studi, STRATEGY-NNRTI e STRATEGY-PI, si riferiscono al passaggio a elvitegravir co-formulato con cobicistat, emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato (EVG/COBI/FTC/TDF) confrontato con il proseguimento di un regime costituito da un NNRTI associato a emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato nel primo studio, e un regime basato su IP nel secondo<sup>23,24</sup>. I PROs sono stati utilizzati per valutare i cambiamenti nella sintomatologia e nella qualità della vita.

Più recentemente, sono stati valutati i cambiamenti nel tempo dei sintomi riportati dai pazienti che hanno iniziato (Studio GS-US-380-1489<sup>25</sup>) o sono passati (GS-US-380-1844<sup>26</sup>) a un regime contenente bicitegravir, coformulato con TAF ed emtricitabina, rispetto a un regime contenente un altro inibitore dell'integrasi: dolutegravir co-formulato con abacavir e lamivudina (ABC/DTG/3TC). Questi studi erano di fase III in doppio cieco e randomizzati.

I PROs sono stati utilizzati in alcune analisi secondarie dello Studio di fase IIIb LATTE-2, che ha valutato un regime iniettabile a lunga durata (LA) a due farmaci, cabotegravir (CAB) e rilpivirina (RPV). In particolare, è emersa la convenienza delle iniezioni mensili e/o bimestrali rispetto all'assunzione di pillole quotidiane sui seguenti aspetti: l'effetto emotivo del non ricordo quotidiano della malattia, il minor rischio di essere visibili durante l'assunzione di terapia (quindi maggiore tutela della *privacy*), il senso di libertà dovuto a oggettivi minori vincoli, anche negli spostamenti. Stessi risultati e considerazioni sono stati riportati negli studi di fase III ATLAS e FLAIR, presentati a luglio 2019 durante lo IAS 2019, ossia la Conferenza sul trattamento e la prevenzione della patogenesi dell'HIV, svoltosi a Città del Messico<sup>27-30</sup>.

## Bibliografia

1. Nelson E, Wasson J, Kirk J, et al. Assessment of function in routine clinical practice: description of the COOP chart method and preliminary findings. *J Chronic Dis* 1987; 40 (Suppl 1): 55S-69S.
2. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996; 37: 53-72.
3. EuroQol Group. EuroQol - a new facility for the measurement of health related quality of life. *Health Policy* 1990; 16: 199-208.
4. Henrich G, Herschbach P. Questions on life satisfaction (FLZM) - a short questionnaire for assessing subjective quality of life. *Eur J Psychol Assess* 2000; 16: 150-9.
5. Horsman J, Furlong W, Feeny D, Torrance G. The health utilities index (HUI): concepts, measurement properties and applications. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 54.
6. Cohen SR, Hassan SA, Lapointe BJ, Mount BM. Quality of life in HIV disease as measured by the McGill quality of life questionnaire. *AIDS* 1996; 10: 1421-7.
7. Ware JE Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-item short-form health survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 1996; 34: 220-33.
8. Ware JE Jr, Sherbourne CD, Davies AR. Developing and testing the MOS 20-item short-form health survey: a general population application. In: Stewart AL, Ware JE, editors. *Measuring functioning and well-being: the medical outcomes study approach*. Durham, NC: Duke University Press; 1992. p. 277-90.
9. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-83.
10. McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993; 31: 247-63.
11. McHorney CA, Ware JE Jr, JF L, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care* 1994; 32: 40-66.
12. Skevington SM, Lotfy M, O'Connell KA, Group W. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group. *Qual Life Res* 2004; 13: 299-310.
13. WHOQOL Group. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL group. *Psychol Med* 1998; 28: 551-8.
14. AIDS Clinical Trials Group Outcomes Committee. ACTG Quality of Life 601-602 Health Survey Manual. 1999. <https://www.frontierscience.org/apps/cfm/apps/common/QOLAdherenceForms/resources/actg/manualql601-2799.pdf>.
15. Lepage A, Rude N, Ecosse E, et al. Measuring quality of life from the point of view of HIV-positive subjects: the HIV-QL31. *Qual Life Res* 1997; 6: 585-94.
16. Wu AW. MOS-HIV health survey users manual. 1999. File:///C:/users/Jane/downloads/MOS\_HIV\_Health\_Survey.Pdf. (Accessed March 2016).
17. Smith KW, Avis NE, Mayer KH, Swislow L. Use of the MQoL-HIV with asymptomatic HIV-positive patients. *Qual Life Res* 1997; 6: 555-60.
18. Duracinsky M, Herrmann S, Berzins B, et al. The development of PROQOL-HIV: an international instrument to assess the health-related quality of life of persons living with HIV/AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 59: 498-505.

19. O'Connell KA, Skevington SM. An international quality of life instrument to assess wellbeing in adults who are HIV-positive: a short form of the WHOQOL-HIV (31 items). *AIDS Behav* 2012; 16: 452-60.
20. Spire B, Arnould B, Barbier F, et al. Simplification and first validation of a short battery of patient questionnaires for clinical management of HIV infected patients: the HIV-SQUAD (symptom quality of life adherence) questionnaire. *HIV Clin trials* 2009; 10: 215-32.
21. Simpson KN, Hanson KA, Harding G, et al. Patient reported outcome instruments used in clinical trials of HIV-infected adults on NNRTI-based therapy: a 10-year review. *Health Qual Life Outcomes* 2013; 11: 164. doi:10.1186/1477-7525-11-164.
22. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR, et al; for the GEMINI Study Team. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet* 2019; 393: 143-155. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32462-0.
23. Mills A, Garner W, Pozniak A, et al. Patient-Reported Symptoms Over 48 Weeks in a Randomized, Open-Label, Phase IIIb Non-Inferiority Trial of Adults with HIV Switching to Co-Formulated Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, and Tenofovir DF versus Continuation of Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor with Emtricitabine and Tenofovir DF. *Patient* 2015; 8: 359-71. doi:10.1007/s40271-015-0129-9.
24. Gathe J, Arribas JR, Van Lunzen J, et al. Patient-Reported Symptoms over 48 Weeks in a Randomized, Open-Label, Phase 3b Non-inferiority Trial of Adults with HIV Switching to Coformulated Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, and Tenofovir DF Versus Continuation of Ritonavir-Boosted Protease Inhibitor with Emtricitabine and Tenofovir DF. *Patient* 2015; 8: 445-54. doi:10.1007/s40271-015-0137-9.
25. Gallant J, Lazzarin A, Millset A, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 390: 2063-72. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32299-7.
26. Wohl D, Clarke A, Maggiolo F, et al. Patient-Reported Symptoms Over 48 Weeks Among Participants in Randomized, Double-Blind, Phase III Non-inferiority Trials of Adults With HIV on Co-formulated Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide Versus Co-formulated Abacavir, Dolutegravir, and Lamivudine. *Patient* 2018; 11: 561-73. <https://doi.org/10.1007/s40271-018-0322-8>.
27. Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink H-J, et al. Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 390: 1499-1510. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31917-7.
28. Murray M, Pulido F, Mills A, et al. Patient-reported tolerability and acceptability of cabotegravir + rilpivirine long-acting injections for the treatment of HIV-1 infection: 96-week results from the randomized LATTE-2 study. *HIV Res Clin Pract* 2019; 20: 111-122. doi: 10.1080/25787489.2019.1661696.
29. Murray M, Antela A, Mills A, et al. Patient Views on Long-Acting HIV Treatment: Cabotegravir + Rilpivirine as Maintenance Therapy (ATLAS 48-Week Results). IAS 2019; Mexico City. Mexico. Oral MOAB0103.
30. Murray M, Bernal E, Chounta V, J, et al. Patient reported outcomes on long-acting cabotegravir + rilpivirine as maintenance therapy: FLAIR 48 Week results. IAS 2019; Mexico City. Mexico. Oral MOPEB258.

## 9. I bisogni e le preferenze delle persone con HIV

L'utilizzo esteso e appropriato della terapia antiretrovirale di combinazione sulle persone che vivono con l'HIV (*People Living With HIV* - PLWH) ha cambiato quelle che un tempo erano due tremende realtà dell'AIDS: la morte e l'infettività dei portatori di HIV, garantendo oggi sia il loro benessere, attraverso l'azione diretta antivirale che porta alla non rilevabilità delle copie di virus circolanti nel sangue, sia quello degli altri, attraverso la non infettività di chi assume con successo la terapia anti-HIV<sup>1,2</sup>. Ma la partita non è finita. Oggigiorno per molte persone i problemi associati all'HIV sono la povertà, lo smarrimento, la disabilità, l'isolamento, la discriminazione, lo scarso interesse per il proprio benessere a lungo termine<sup>3</sup>.

La scarsa salute sessuale e mentale, la stanchezza cronica, le problematiche gastro-intestinali e i disturbi del sonno sono solo alcuni dei problemi che affliggono oggi i portatori di patologia<sup>4,5</sup>: in trent'anni si è passati da una condizione acuta con un esito mortale a una malattia cronica, con alcune delle problematiche irrisolte della prima era e un finale ancora tutto da scrivere.

Di conseguenza, è essenziale introdurre strumenti di misurazione adeguati, che comprendano la realtà - le esigenze e le preferenze - delle PLWH oggi. Questo non solo perché c'è carenza di dati affidabili e adeguati a identificare i bisogni inespressi, ma anche perché è cruciale comprendere il valore di ritorno generato, per esempio, dall'innovazione farmaceutica.

---

### Che cos'è, per noi, il "bisogno"?

Il "bisogno" si riferisce a una mancanza, a un *deficit* indesiderato, e non agli interventi, che invece potrebbero aiutare a superare queste carenze. Ma come vengono identificati questi *deficit*? Cosa conta come "ve-

ra mancanza" alla base di un bisogno? Esistono diversi modi per rispondere a queste domande<sup>6</sup>, tuttavia occorre limitare il nostro ragionamento principalmente alle esigenze relative alla salute<sup>7</sup>. Le aree da considerare dovrebbero essere quella medica, riguardante sia l'individuo - salute fisica e psicologica - e la sua relazione con il sistema sanitario, sia quella sociale - in termini di ambiente sano/non sano. Un parallelismo con la qualità della vita e la qualità della vita correlata alla salute è semplice e appropriato<sup>8</sup>.

Vale la pena, però, spendere qualche parola sulla distinzione tra salute e salute correlata all'HIV, spesso non tenuta in debita considerazione. A tutti i livelli, ancora oggi, sono presenti alcune peculiarità legate all'HIV (si pensi, per esempio, al problema della visibilità e delle sue possibili implicazioni sociali) che tratteggiano un quadro non facilmente estendibile ad altre condizioni.

Un altro aspetto da considerare è se la sola presenza di HIV basti a far parlare di "esigenze delle PLWH". In termini di bisogni (sempre legati alla salute), cosa possono mai avere in comune un tossicodipendente in pensione e un giovane avvocato omosessuale? L'HIV è un fattore sufficiente ad accomunare queste persone? Ancora, pensiamo alla nuova generazione tutto sommato "sana" di persone sieropositive: diagnosticate per esempio negli ultimi 5 anni, con un numero di CD4 superiore a 500, trattate secondo le linee guida occidentali in modo tale da raggiungere la non rilevabilità in 3 o 4 mesi, e che inoltre hanno compreso e interiorizzato il messaggio che l'assenza del virus circolante sopprime l'infettività. Cos'hanno in comune queste persone con la cosiddetta "generazione di dinosauri"? La risposta è drammaticamente semplice: la fragilità (fisica, psicologica, sociale) - che può emergere in modi diversi, in momenti diversi - e il pregiudizio a cui è soggetta una persona con HIV, sempre dietro l'angolo<sup>3,9</sup>. Non dovrebbe pertanto essere confuso il concetto di avere, nel corso della vita, una scala prioritaria di bisogni relativi alla salute - che possono o meno essere specifici per l'HIV, perché dipendenti da diversi fattori (l'appartenenza a una specifica popolazione, l'invecchiamento, l'inizio di malattie psicologiche e fisiche, altre priorità, ecc) - con la presenza di un legame con l'HIV stesso, un *vulnus* di per sé devastante nella vita della persona. Quindi, la sfida è cercare di descrivere e comprendere adeguatamente le esigenze complessive e specifiche di una "popolazione" così variegata, accogliendo suggerimenti da tutti gli attori coinvolti<sup>10-12</sup>.

## Come identificare le esigenze delle PLWH?

I questionari sono il modo usuale per comprendere le esigenze delle PLWH. Possono essere progettati e pensati con modalità e obiettivi molto differenti. Esistono anche tentativi specifici di quantificare i bisogni, cercando di capire quante persone in un periodo di tempo necessitano di un certo tipo di aiuto, quantificando chi lo ottiene *versus* chi non lo ottiene e in quanto tempo<sup>13</sup>.

I questionari possono essere lunghi o brevi, con domande aperte o chiuse, con diverse scale di rilevazione (continua, a scelta multipla o dicotomica - sì/no). Possono essere concepiti da chiunque sperimenti (PLWH), affronti (medici, ricercatori, personale sanitario) o gestisca (direttori sanitari, decisori) la malattia.

I questionari possono essere inventati, progettati e testati secondo una precisa metodologia statistica per ridurre una serie di possibili alterazioni nelle risposte e/o nell'analisi che ne compromettano l'affidabilità. Le misure dei risultati riportati direttamente dai pazienti (PROMs) e le misure delle esperienze riportate direttamente dai pazienti (PREMs) sono esempi di questo tipo di strumenti<sup>14</sup>. In generale, viene usata anche la parola "sondaggio", di solito quando la metodologia di costruzione del questionario è considerata di minore dignità. Le autorità (regolatorie, ma non solo) hanno da qualche anno iniziato a considerare i PROMs degni di entrare a pieno titolo nel processo di approvazione di alcuni farmaci<sup>15</sup>.

Vale però la pena di ricordare alcuni limiti. I questionari sono strumenti statici, che spesso evolvono troppo lentamente rispetto al cambiamento della realtà che devono invece cogliere. Possibili *bias* sono: il tempo da dedicare a rispondere ai quesiti, il luogo in cui viene effettuato il questionario, anche se auto-amministrato via *web*, la consapevolezza del paziente su una determinata questione, le caratteristiche socio-culturali<sup>16</sup>.

Secondo molti esperti, con l'avvento della tecnologia questa area di ricerca andrà incontro a un drastico cambiamento procedurale. Nuovi metodi consentiranno un maggiore distacco dell'utente e forse una maggiore oggettività nelle risposte.

Le *App* e i dispositivi intelligenti di archiviazione delle informazioni sono ottimi candidati per comprendere ogni tipo di esigenza: d'altronde già lo fanno in ambiti diversi.



## Le esigenze di salute delle PLWH

Le esigenze di salute delle PLWH riguardano sia un'area "classica", ossia medica (salute fisica e psicologica dell'individuo, il rapporto con il sistema sanitario), sia un'area sociale/comportamentale (ciò che favorisce o ostacola il benessere dell'individuo)<sup>13,17</sup>. Comprendere quale indicatore possa definire il peso di un bisogno legato alla salute è cruciale, sia che si valutino le fragilità di una persona (compresi i sintomi, se applicabile) sia che se ne vogliano misurare le potenzialità<sup>18</sup>. Spesso guardare entrambi i lati della medaglia può aiutare nella migliore definizione del bisogno, specialmente nel discernimento dei fattori strettamente legati all'HIV.

Quando si considerano gli indicatori per il rilevamento, non si deve dimenticare la presenza di due potenziali elementi di disturbo: le priorità della vita in un determinato momento, che possono interferire con l'interesse (o meno) per la propria salute, e la percezione pubblica della malattia. Diversamente, sarebbe difficile comprendere la ben nota difficoltà delle PLWH a progettare l'esistenza con visioni di ampio respiro<sup>19</sup>.

---

## Dalla teoria alla pratica

*Positive Voices* è un progetto promosso da *Public Health England* e dallo *University College London*, con un comitato consultivo misto, supportato da sovvenzioni di aziende farmaceutiche. In particolare, in Inghilterra la sorveglianza nazionale sull'HIV fornisce dati clinici e demografici per il monitoraggio epidemiologico. Il completamento di questi dati con aspetti comportamentali e i bisogni di salute e/o sanitari riportati dai pazienti è una aggiunta - cruciale per i nostri fini - alla normale rilevazione epidemiologica. Quindi, lo studio controllato e randomizzato *Positive Voices* è stato progettato per sviluppare e valutare il metodo migliore per ottenere un dato rappresentativo e trasversale delle PLWH inglesi. Sono stati presi in considerazione tre aspetti della presa in carico: i servizi connessi all'HIV, i servizi connessi alla salute, i servizi sociali e assistenziali. Le conclusioni preliminari hanno messo in luce importanti lacune nella fornitura di servizi sociali e assistenziali, nonché di alcuni servizi connessi alla salute<sup>13</sup>.

*Sigma Research* è un gruppo specializzato nell'indagare aspetti sociali, comportamentali e di politica sanitaria relativi all'HIV e alla salute sessuale e fa parte della Facoltà di Sanità Pubblica e Politiche Sanitarie della *London School of Hygiene and Tropical Medicine*. Nel 2008, il gruppo *Terrence Higgins*



*Trust* e il Dipartimento di Salute hanno promosso un sondaggio nazionale chiamato “Di che cosa hai bisogno?”, che ha coinvolto più di 1000 persone con HIV, principalmente omosessuali (71% del campione). La gamma e l'estensione delle esigenze di assistenza medica e sociale, di supporto e di informazione rivelano sfide significative per i decisori e i fornitori di servizi, incluso il mandato di evitare conclusioni affrettate. Per maggiori dettagli si rimanda direttamente al *report*, ricordando che l'indagine è stata condotta 10 anni fa<sup>6</sup>.

*Positive Perspectives*<sup>12,20</sup> e *HIV: l'aspettativa di vita*<sup>19</sup> sono due diverse iniziative promosse, finanziate e condotte direttamente dalle aziende farmaceutiche tra il 2017 e oggi. Entrambe le iniziative consistono in un sondaggio europeo trasversale su circa un migliaio di PLWH e una sorta di gruppo di controllo/parallelo di persone sieronegative. La prima ha coinvolto persone che vivono con l'HIV e ricercatori, presenti nel comitato scientifico. La seconda ha coinvolto alcuni PLWH e specialisti clinici per il commento e la divulgazione dei risultati di un'indagine di opinione. Il primo studio ha prodotto numerose pubblicazioni in congressi internazionali e nazionali sull'HIV (i dati presentati riguardavano esperienze sulla diagnosi, la rivelazione dell'HIV-positività, le opinioni su farmaci antiretrovirali, sull'aderenza, sui desiderata rispetto a nuove formulazioni, ecc.); il secondo è sfociato in iniziative di comunicazione e sensibilizzazione (eventi giornalistici, siti web, ecc.). Le metodologie e gli scopi per cui vengono esplorate le esigenze delle PLWH sono molto diversi. La soddisfazione dell'attuale trattamento, ma anche la preoccupazione per gli effetti collaterali a lungo termine sono le tematiche principali, assieme alla scarsa volontà di pianificare la vita e al ricordo quotidiano di malattia (derivante dall'assunzione di pillole, dalla gestione delle comorbidità, ecc). Per maggiori dettagli si rimanda direttamente alle relazioni<sup>12,19,20</sup>.

*Le prospettive di salute a lungo termine delle persone che vivono con l'HIV in Europa* è un sondaggio dell'associazione *patient-based European AIDS Treatment Group* (EATG). Questo studio trasversale con domande a risposta multipla ha coinvolto più di mille PLWH in sette Paesi europei nel 2016. Non esiste una pubblicazione scientifica dei risultati, presenti solo sul sito *web*. Le conclusioni evidenziano come sia necessaria una maggiore attenzione agli effetti collaterali e alle comorbidità. Per maggiori dettagli si rimanda direttamente alla fonte<sup>21</sup>.

Negli ultimi tre anni il marchio 4° 90, abilmente lanciato da Lazarus et al.<sup>22</sup>, è stato molto presente sia nelle relazioni ai congressi sia nelle tavole rotonde. La definizione è tanto intelligente quanto oscura: garantire che il 90% delle persone con soppressione della carica virale abbia una buona qualità

della vita correlata alla salute (HRQoL). Secondo gli autori, la HRQoL per le PLWH implica attenzione a due settori: comorbidità e qualità della vita auto-percepita. Ma quali siano i metodi e gli strumenti più appropriati da utilizzare per la loro rilevazione/valutazione pratica non è dato sapere. Questa mancanza (voluta?) di indicazioni è sfociata in un forte contrasto tra le numerose belle conversazioni di alto livello e i pochi articoli scientifici sul tema. Di questi, due sono dichiaratamente *opinion paper*, ossia interessanti reinterpretazioni del concetto di invecchiamento in buona salute<sup>18,23</sup>. Inoltre, sono da citare i risultati preliminari di una presentazione alla Conferenza Mondiale AIDS 2018<sup>24</sup> sulla qualità della vita nelle cosiddette *fast-track cities*, ossia città a misura di paziente. Ancora: un interessante sondaggio lanciato nel giugno 2019 da UNAIDS si occupa della qualità della vita legata alla salute, cercando di studiare la correlazione tra benessere mentale e comportamenti a rischio<sup>25</sup>.

Infine *Nadir*, una associazione italiana di pazienti, ha proposto esplicitamente una valutazione del 4° 90 in Italia attraverso un sondaggio trasversale a risposta multipla, costruito su quattro indicatori di stato di salute, cinque di benessere sociale e quattro di gestione di malattia, stimando che in Italia l'obiettivo del 4° 90 è raggiunto solo al 60%. Responsabili del mancato raggiungimento sono la scarsa salute sessuale e mentale, il rischio di isolamento e l'assenza di serenità, lo scarso interesse per il benessere a lungo termine e la stanchezza cronica<sup>17</sup>.

---

## Per finire

In un momento in cui gli *outcome* clinici tradizionalmente rilevanti di una patologia sono stati ampiamente raggiunti dalle opzioni terapeutiche disponibili, l'opinione dell'utente-paziente diviene l'altro polo del trattamento, quello cioè che ne "coronerebbe" il successo già comprovato sul piano medico. Ma siamo, metodologicamente e politicamente, pronti ad accettare questa nuova sfida? Così non sembra, anche se i pazienti esprimono continuamente i loro bisogni in vari modi.

Sono stati qui descritti i bisogni sia strettamente connessi alla terapia (relativi, per esempio, alla posologia e alla tollerabilità), sia derivanti dalla presenza costante di malattia, non essendo sempre facile tenerli separati. Le innovazioni intervengono su questi bisogni e possono avere conseguenze a 360 gradi. Si pensi, ad esempio, alle prossime formulazioni iniettive a lungo rilascio di alcuni farmaci antiretrovirali: esse saranno cruciali sia nell'aiutare

a “dimenticare” il peso quotidiano di malattia, sia a prevenire efficacemente il rischio di mancata aderenza. Negli studi clinici, le preferenze dei pazienti si sono rivelate già chiaramente<sup>26-28</sup>, così come nelle indagini conoscitive svolte per esplorare la potenziale preferenza e/o le potenziali criticità<sup>29</sup>.

Cogliere, comunque, i bisogni e le preferenze di un portatore di patologia rimane un compito chiave per sostenere l’innovazione non solo farmaceutica, ma anche organizzativa e gestionale di una malattia.

---

## Bibliografia

1. Trickey A, May MT, Ac Sterne J, et al. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV* 2017; 4: e349 - e356.
2. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 493-505.
3. UNAIDS. Agenda for zero discrimination in health-care settings (2017) - <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/2017-agenda-zero-discrimination-health-care>.
4. Ibarra-Barrueta O, Mora-Atorrasagasti O, Legarreta MJ, et al. Pilot study to develop and validate a questionnaire based on HIV symptoms index. *Farm Hosp* 2019; 43: 87-93.
5. Mounzer K, Brunet L, Fusco J, et al. Gastrointestinal disorders following initiation of dolutegravir, elvitegravir, raltegravir or darunavir. 10th IAS Conference on HIV Science (IAS 2019), July 21-24, 2019, Mexico City. Abstract TUPEB221. For e-poster: <https://programme.ias2019.org//PAGMaterial/eposters/1373.pdf>.
6. Weatherburn P, et al. What do you need? 2007 - 2008: findings from a national survey of people diagnosed with HIV. London: Sigma Research 2009 - <http://oro.open.ac.uk/44975/>.
7. Gustavsson E. From Needs to Health Care Needs. *Health Care Anal* 2014; 22: 22-35.
8. Karimi M, Brazier J. Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *Pharmacoeconomics* 2016; 34: 645-9.
9. Kelly SG, Wu K, Tassiopoulos K, et al. Frailty is an independent risk factor for mortality, cardiovascular disease, bone disease and diabetes among aging adults with HIV. *Clin Infect Dis* 2018; 69: 1370-6. doi: 10.1093/cid/ciy1101.
10. Bristowe K, Clift P, James R, et al. Towards person-centred care for people living with HIV: what core outcomes matter, and how might we assess them? A cross-national multi-centre qualitative study with key stakeholders. *HIV Med* 2019; 20: 542-4. doi: 10.1111/hiv.12758.
11. MINISTERO DELLA SALUTE - Rapporto attività di ricovero ospedaliero. Dati SDO 2016; Roma, ottobre 2017 - [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_publicazioni\\_2651\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2651_allegato.pdf).
12. POSITIVE PERSPECTIVE STUDY - <http://www.livlife.com>.

13. Kall M, et al. Met and unmet health, welfare and social needs of people living with HIV. Fourth Joint Conference of the British HIV Association (BHIVA) with the British Association for Sexual Health and HIV (BASHH), Edinburgh, April 2018, abstract O23.
14. Kingsley C, Patel S. Patient-reported outcome measures and patient-reported experience measures. *BJA Education* 2017; 17: 137-44.
15. Calvert M, Kyte D, Mercieca-Bebber R, et al. Guidelines for Inclusion of Patient-Reported Outcomes in Clinical Trial Protocols The SPIRIT-PRO Extension. *JAMA* 2018; 319: 483-94.
16. Choi BCK, Pak AWP. A catalog of biases in questionnaires. *Prev Chronic Dis* 2005; 2: A13.
17. Marcotullio S, Osorio D, Martini M, von Schläsler F. Challenges in understanding the health related quality of life of people living with HIV: a 4th 90 measure in Italy. *JHA* 2018; 3: 57-61. DOI: 10.19198/JHA31453.
18. Guaraldi G, Milic J, Wu AW. What is the measure of success in HIV? The fourth 90: quality of life or healthy aging? *Eur Geriatr Med* 2019; 10: 267-74.
19. HIV IS: EXPECTATIONS FROM LIFE - <http://www.hivisjustapartofme.eu/expectations-from-life?location=country-eu>.
20. POSITIVE PERSPECTIVE STUDY - <https://www.viivhealthcare.com/en-gb/hiv-treatment-and-care/the-positive-perspectives-survey>.
21. LONG TERM HEALTH PERSPECTIVES OF PEOPLE LIVING WITH HIV IN EUROPE - <http://www.eatg.org/news/what-is-on-the-minds-of-plhiv-in-europe-in-terms-of-their-long-term-health/>.
22. Lazarus JV, Safreed-Harmon K, Barton SE, et al. Beyond viral suppression of HIV - the new quality of life frontier. *BMC Med* 2016; 14: 94. doi: 10.1186/s12916-016-0640-4.
23. Harris TG, Rabkin M, El-Sadr WM. Achieving the fourth 90: healthy aging for people living with HIV. *AIDS* 2018; 32: 1563-9.
24. Munderi P, et al. FAST-TRACK CITIES - Attaining 90-90-90 in Urban AIDS Responses. *AIDS* 2018, Session 193. - <https://www.hivvereniging.nl/en/aids2018/latest-news/1090-the-fourth-90>.
25. Webster P. UNAIDS survey aligns with so-called fourth 90 for HIV/AIDS. *Lancet* 2019; 393: 2188.
26. Swindells S, et al. Long-acting cabotegravir + rilpivirine as maintenance therapy: ATLAS week 48 results. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, abstract 139 LB, 2019.
27. Orkin C, et al. Long-acting cabotegravir + rilpivirine for HIV maintenance: FLAIR week 48 results. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, abstract 140 LB, 2019.
28. Kerrigan D, Mantsios A, Gorgolas M, et al. Experiences with long acting injectable ART: A qualitative study among PLHIV participating in a Phase II study of cabotegravir + rilpivirine (LATTE- 2) in the United States and Spain. *PLoS ONE* 2018; 13: e0190487.
29. Rusconi S, Marcotullio S, Cingolani A. Long-acting agents for HIV infection: biological aspects, role in treatment and prevention, and patient's perspective. *New Microbiol* 2017; 40: 75-9.

## 10. Conclusioni

Il collegamento tra valore, evidenze a supporto del valore e scelte rappresenta ancora oggi oggetto di dibattito scientifico e gestionale dei sistemi sanitari.

La diffusione dei principi di fondo dell’HTA non viene, in linea di principio, messa in discussione. Vi è una generale condivisione:

- della natura multidimensionale e *multi-stakeholder* della valutazione di nuove soluzioni diagnostico-terapeutiche, con l’inclusione anche della prospettiva del paziente;
- dell’esigenza di rafforzare la rilevanza e robustezza delle evidenze a supporto delle decisioni;
- dell’importanza di integrare valutazioni in contesti sperimentali con dati in ambito *real-world*;
- di rendere il più possibile trasparenti e riproducibili le decisioni, riconoscendo comunque la variabilità dei contesti in cui vengono effettuate le scelte (ad esempio, la maggiore o minore pressione dei vincoli di bilancio).

Il fine prioritario dell’HTA è di massimizzare, per date risorse scarse, gli obiettivi di salute, ma anche di rilevare il valore dell’investimento in sanità, raccogliendo evidenze che non solo supportino l’uso corretto di risorse scarse, ma anche la valutazione della coerenza tra risorse disponibili e bisogni di salute.

Il presente rapporto ben richiama, nei diversi contributi, alcuni dei quali riferiti ad HIV, lo sforzo della comunità scientifica e degli operatori socio-sanitari nel dare applicazione reale alle istanze dell’HTA, e in particolare dell’utilizzo di PROMs nella determinazione del valore e nelle scelte conseguenti. Tali scelte riguardano:

- le condizioni di accesso nazionale delle nuove terapie: rimborsabilità, prezzo e ulteriori condizioni di accesso nazionale (quali registri e accordi di rimborso condizionato);

- le politiche regionali e locali: dalla scelta dei centri autorizzati alla prescrizione qualora richiesta a livello nazionale, alla definizione di percorsi terapeutici o diagnostico-terapeutici, alle diverse forme di distribuzione dei farmaci, alle politiche di acquisto, alle differenti azioni di indirizzo del comportamento prescrittivo;
- le decisioni effettive di utilizzo da parte del clinico in presenza di diverse alternative terapeutiche.

Se esiste un generale riconoscimento del ruolo dell'HTA, non altrettanto omogenea è la sua effettiva applicazione.

In primo luogo, non sempre i PROMs sono integrati nel processo di valutazione a livello nazionale e/o regionale e locale.

Esistono paesi in cui la qualità della vita determinata dallo stato di salute (*Health Related Quality of Life*) è strutturalmente riconosciuta nel processo di valutazione del valore per la decisione di rimborsabilità e nella negoziazione dei prezzi o degli sconti su prezzi liberamente determinati dalle imprese (ad esempio, Germania) o integrata in indicatori di esito di sintesi (ad esempio Inghilterra, attraverso i QALYs – *Quality Adjusted Life Years Saved*, ovvero anni di vita guadagnati in condizione di ottima salute). In altri paesi, tra i quali Italia e Francia, il ruolo delle evidenze di impatto sulla qualità della vita è invece ancora piuttosto limitato nella negoziazione di prezzo e rimborso dei farmaci<sup>1</sup>, anche se la stessa AIFA ne ha riconosciuto il ruolo nel sistema di determinazione del valore<sup>2</sup> e i QALYs sono stati esplicitamente richiamati nelle Linee Guida per la compilazione del Capitolo 9 (Capitolo contenente gli eventuali studi di costo-efficacia e *budget impact*) del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo<sup>3</sup>. Il limitato ruolo della qualità della vita è una scelta difficilmente comprensibile se si insiste sul principio di correlazione tra costo e valore terapeutico aggiunto (che include anche tale dimensione). D'altra parte, lo scetticismo verso i PROMs poggia sulla percezione che ancora oggi gli strumenti di rilevazione della qualità della vita del paziente siano troppo poco solidi e che sia comunque preferibile il ricorso a parametri clinici oggettivi che si assume siano correlati alla qualità della vita del paziente.

Ancor meno rilevante è il ruolo delle preferenze espresse dai pazienti su altre dimensioni quali la modalità di somministrazione dei farmaci, la frequenza delle somministrazioni, l'intervallo libero da trattamento. Per

---

quanto vi sia uno sforzo nel dare a tali valutazioni un rigore metodologico mutuando metodi utilizzati in altri contesti di espressione delle preferenze, queste ancora oggi non rientrano nel processo di valutazione, se non eventualmente nelle scelte cliniche, in presenza di alternative terapeutiche sovrapponibili rispetto ad altre dimensioni rilevanti per la scelta (benefici e rischi). In altri termini, le preferenze dei pazienti non rientrano nei domini dell'HTA per chi prende delle decisioni di accesso anche se producono, proprio nella percezione dei pazienti, un valore aggiunto. In Italia, ad esempio, il valore terapeutico aggiunto ai fini del raggiungimento del requisito dell'innovatività è determinato dall'entità del beneficio clinico, mentre aspetti che non hanno rilevanza clinica (ad esempio via di somministrazione più favorevole) generano un valore terapeutico aggiunto scarso<sup>4</sup>. In Francia, la modifica della modalità di somministrazione di un farmaco non produce un valore terapeutico aggiunto tale da giustificare un premio di prezzo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili<sup>5</sup>.

In secondo luogo, la trasparenza sui processi di valutazione è ancora piuttosto bassa. Con riferimento, in particolare, ai sistemi di *pricing* per i farmaci basati sul valore, un recente contributo<sup>6</sup> ha messo in evidenza come la trasparenza (e riproducibilità) sia maggiore nei modelli che poggiano su un collegamento diretto tra valore e costo, basato sul rapporto incrementale di costo-efficacia (in cui l'efficacia è misurata attraverso i QALYs) e relativi valori-soglia (ad esempio, Inghilterra). Per quanto gli eventuali accordi commerciali stipulati per rendere il costo delle terapie coerente con il *range* di valore soglia non siano noti, la presenza di un criterio specifico di valutazione (che peraltro include strutturalmente la qualità della vita), cui siano ricondotti tutti i domini dell'HTA, rende più trasparente e prevedibile *ex ante* il processo negoziale. Nei Paesi in cui tale collegamento diretto non c'è, è più complesso capire se e quanto il sistema di *value-based pricing* sia stato applicato, a meno che non esistano criteri espliciti che colleghino il valore aggiunto al prezzo. In Germania, ad esempio, dove sia il giudizio di valore terapeutico aggiunto sia lo sconto sul prezzo liberamente definito dalle imprese sono pubblicati<sup>6</sup>:

- esistono evidenze di correlazione tra *ranking* attribuito al valore terapeutico aggiunto e premio di prezzo (al netto degli sconti), rispetto al comparatore attivo scelto ai fini del confronto;
- lo sconto rispetto al prezzo dipende però da altri fattori, come la dimensione della popolazione *target* e, quindi, l'impatto del farmaco sulla spesa.



Infine, il riconoscimento economico del valore per il sistema sanitario dipende anche dalle risorse messe in campo. In Italia si è deciso da tempo di introdurre due tetti sulla spesa per farmaci in proporzione alle risorse messe a disposizione dal SSN. La logica *a silos* cui si ispirano i tetti per fattori produttivi non riconosce l'effetto (positivo o negativo) dei farmaci sulle altre prestazioni sanitarie, così come predeterminare in modo rigido *ex ante* le risorse per la sanità pubblica non consente di riconoscere il valore dell'investimento in sanità sul altri settori del *welfare* (riduzione delle giornate di malattia) e sul sistema economico nel suo complesso (riduzione delle giornate di lavoro perse), valore in cui rientrano le dimensioni di vita 'sociale' del paziente oltre il contesto specificamente sanitario. Si ricorda invece che in Inghilterra è consentito, nella costruzione del rapporto incrementale di costo-efficacia, includere il valore economico delle prestazioni sociali remunerate dal pubblico per effetto della malattia, includendo quindi in parte i costi sociali evitati per effetto di una minore progressione della malattia.

È molto difficile che tutti i vincoli all'uso più strutturato e maturo dei PROMs siano superati in tempi rapidi, ma è sempre utile che venga posta all'attenzione di chi effettua valutazioni di HTA la prospettiva del paziente, integrativa rispetto alle evidenze cliniche. È corretto che le evidenze su dimensioni non cliniche (come la preferenza per una nuova modalità di somministrazione) vengano valutate in una scala di priorità che veda comunque al primo posto indicatori clinici *hard*. È ragionevole che le preferenze su una modalità di somministrazione non possano essere l'unico fattore a supporto della richiesta di innovatività, finché l'innovatività sia utilizzata, come avvenuto in Italia, per individuare farmaci meritevoli di un accesso in linea di principio 'facilitato'. Non è detto però che le preferenze non debbano avere un impatto sui prezzi, soprattutto se tali preferenze si traducono in una migliore aderenza al trattamento e la migliore aderenza produca un impatto sull'efficacia, oltre che sulle dimensioni di 'valore' riconosciute su chi indirizza il comportamento prescrittivo. È noto che lo *shift* prescrittivo a favore di nuove formulazioni di farmaci può ridurre le dimensioni del mercato su cui può agire la competizione di generici/biosimilari su formulazioni più vecchie e non più coperte dal brevetto. Ma se l'impatto sul paziente o su alcuni pazienti (e sulle aziende sanitarie) è particolarmente rilevante, lo *shift* non dovrebbe avere solo una connotazione negativa. La solidità delle evidenze nella prospettiva del paziente sarà un fattore rilevante per includere tali evidenze nelle decisioni future, in quanto comunque le risorse rimarranno scarse.



---

## Bibliografia

1. Jommi C, Minghetti P. Pharmaceutical Pricing Policies in Italy. In: *Pharmaceutical Prices in the 21st Century*, Springer, London, 2015: pp. 131-151
2. Ciani O, Federici C, Fornaro G, Rognoni C. Value-based healthcare: Il nuovo approccio di AIFA alla determinazione multidimensionale del valore. *Glob Reg Health Technol Assess* 2020; 7: 9-13.
3. Aifa. Linea guida per la compilazione del Capitolo 9 del Dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo. Versione 1.0. Maggio 2020 (<https://www.aifa.gov.it/fr/linea-guida-capitolo-9>, ultimo accesso 31 maggio 2020)
4. Determina Aifa 1535/2017, Allegato 1 (Criteri per la valutazione dell'innovatività) (<https://www.aifa.gov.it/fr/farmaci-innovativi>, data ultimo accesso 31 maggio 2020)
5. Panteli D, Arickx F, Cleemput I, et al. Pharmaceutical regulation in 15 European countries review. *Health Syst Transit* 2016; 18: 1-122.
6. Jommi C, Armeni P, Costa F, et al. Implementation of value-based pricing for medicines. *Clin Ther* 2020; 42: 15-24.

---

## **Gruppo di Studio Fondazione Smith Kline**

### **“Misurare il valore delle nuove terapie attraverso i PROs”**

- Massimo Andreoni, Università Tor Vergata, Roma;
  - Andrea Antinori, IRCCS Spallanzani, Roma;
  - Giovanni Apolone, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano;
  - Elio Borgonovi, CERGAS, SDA Bocconi e Fondazione Smith Kline;
  - Cinzia Brunelli, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano;
  - Oriana Ciani, CERGAS, SDA Bocconi;
  - Antonella Cingolani, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico “A. Gemelli”, Roma;
  - Lucio Da Ros, Fondazione Smith Kline;
  - Claudio Jommi, CERGAS, SDA Bocconi;
  - Simone Marcotullio, Consulente Socio Sanitario;
  - Paolo Rizzini, Fondazione Smith Kline;
  - Stefano Vella, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.
-



Realizzato con il contributo incondizionato di  
ViiV Healthcare