

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*¹.

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 superabile²⁻⁴.

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 persistente⁵, l'aumento dell'incidenza di comorbidità non infettive età-correlate⁶, la stanchezza cronica e la scarsa salute mentale e sessuale rimangono elementi "clinicamente distintivi" della patologia⁷⁻⁹. A questi si aggiungono il rischio di solitudine¹⁰, l'assenza di serenità, lo scarso interesse per la pianificazione del futuro e del proprio benessere a lungo termine nonostante la preoccupazione per lo stesso¹¹, 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 salute¹².

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-farmacologica¹³, su cui si auspica ci sia ancora spazio per indagare, quanto a quella socio-culturale¹⁴. Molti studi clinici registrativi odierni superano la sola misura dei classici *endpoint* viro-immunologici, sia essa diretta o condotta tramite algoritmi *ad hoc*¹⁵⁻¹⁷. 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 descritte¹⁶. 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 rilevanti¹⁸.

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.

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.
-