

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 sopravvivenza¹⁻³. 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^{4,5}. 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%^{6,7} 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 malattia⁴.

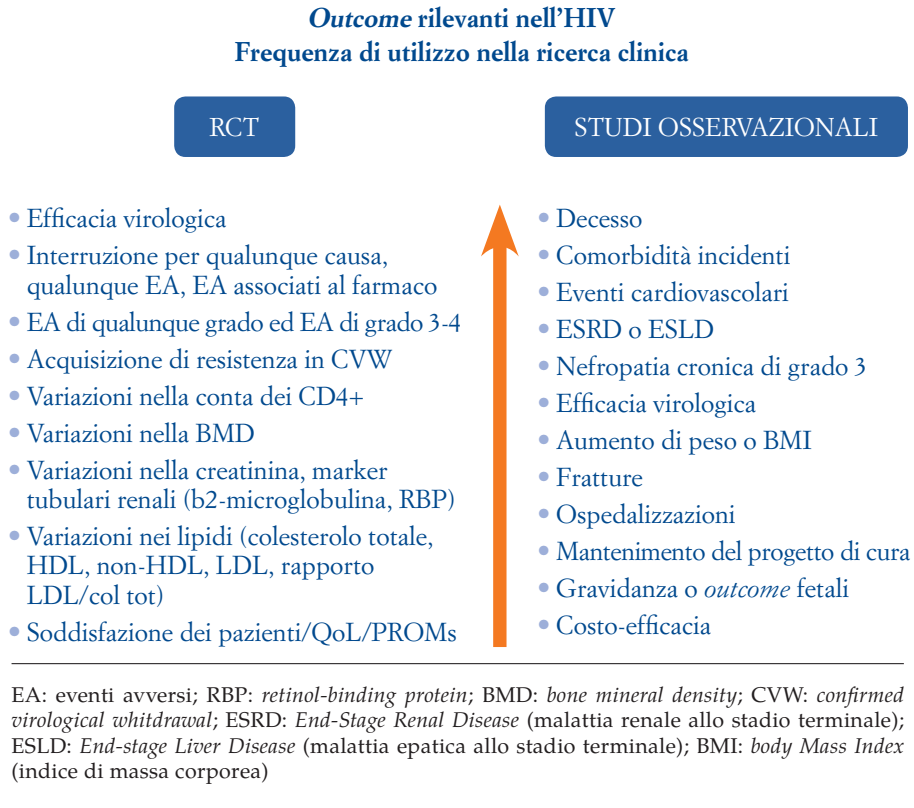
Benché i risultati degli studi clinici prospettici randomizzati (RCTs) siano a giusto titolo considerati i più affidabili e scientificamente validi, gli RCTs presentano tuttavia alcuni limiti di realizzabilità. Numerose coorti cliniche sono state istituite in molte aree del mondo e sono spesso utilizzate 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^{8,9}. 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 all'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.

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.
-