

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/WONCA¹, l'EQ-5D^{2,3}, l'FLZM sulla soddisfazione di vita⁴, l'HUP⁵, il questionario sulla qualità della vita McGill⁶, l'SF-12⁷, l'SF-20⁸, l'SF-36⁹⁻¹¹ e il WHOQOL-BREF^{12,13}. 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-21¹⁴, l'HIV-QL31¹⁵, il MOS-HIV¹⁶, il MQoL-HIV¹⁷, il PROQOL-HIV¹⁸, il WHOQOL HIV-BREF¹⁹ e lo HIV-SQUAD²⁰.

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)²¹.

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-5L²².

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^{23,24}. 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-380-1489²⁵) o sono passati (GS-US-380-1844²⁶) a un regime contenente bictegravir, 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 Messico²⁷⁻³⁰.

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.

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.
-