
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 consapevolezze 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.

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.
-