

HIV: tra cronicità e innovazione



HIV:
tra cronicità
e innovazione

Coordinamento e supervisione

Rosaria Iardino, Presidente Fondazione The Bridge

Luisa Brogonzoli, Responsabile Centro Studi Fondazione The Bridge

Autori

Luisa Brogonzoli

Guido Casella

Eva Massari

Martina Sacchi

Ringraziamenti

Per il capitolo 1 “HIV oggi”:

- Antonella d’Arminio Monforte, Direttore Struttura Complessa di Malattie Infettive, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano
- Giuliano Rizzardini, Direttore Dip. Malattie Infettive – ASST Fatebenefratelli Sacco Polo Universitario H. Sacco, Milano, Membro Comitato Strategico Fondazione The Bridge
- Donatella Mainieri, ANLAIDS Lombardia
- Mariangela Errico, NPS Italia Onlus

Per il capitolo 2 “Innovazione”

- Andrea Gori, Direttore UOC Malattie Infettive, Fondazione IRCCS Ca’ Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Università di Milano, Membro Comitato Strategico Fondazione The Bridge
- Giuliano Rizzardini

Per il capitolo 3 “Nuovi regimi terapeutici per le persone HIV positive”

- Giuliano Rizzardini
- Giulia Marchetti, Professore Associato Malattie Infettive Università di Milano - ASST Santi Paolo e Carlo
- Sergio Lo Caputo, Direttore dell’UOC Malattie Infettive del Policlinico Riuniti di Foggia
- Sandro Mattioli, Presidente PLUS

Per il capitolo 4 “Centralità del paziente e qualità della vita”

- Antonella Cingolani, Dirigente medico Clinica Malattie Infettive Policlinico Gemelli di Roma
- Luigia Scudeller, Direzione Scientifica, IRCCS Ca’ Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

- Paola Muti, Department of Biomedical, Surgical and Dental Sciences, Center for Chronic Disease Clinical Research, University of Milan, Department of Oncology and Health, Evidence, and Impact, McMaster University, Canada

Ringraziamo l’Intergruppo Parlamentare l’Italia ferma l’AIDS, promosso dall’Onorevole Mauro D’Attis, per la collaborazione e il supporto nella revisione della pdl 135/90 che è stata assegnata alla XII Commissione Affari Sociali in sede referente il 21 agosto 2019. Il contributo dell’Intergruppo è stato fondamentale nel riportare nell’agenda politica il tema dell’HIV/AIDS lavorando a una legge che nel 2021 compie trent’anni, e che era all’avanguardia al momento della sua promulgazione ma necessitava di un adeguamento. Si tratta di un lavoro trasversale che consente di portare avanti l’impegno con cognizione e efficacia.

Fanno parte dell’intergruppo parlamentare l’Italia ferma l’AIDS:

- Mauro D’Attis, Forza Italia BP
- Caterina Biti, Partito Democratico
- Rossana Boldi, Lega
- Fabiola Bologna, Misto
- Massimo Ferro, Forza Italia BP
- Benedetta Fiorini, Lega
- Roberto Giachetti, Italia Viva
- Igor Iezzi, Lega
- Riccardo Magi, Gruppo Misto
- Patrizia Marrocco, Forza Italia BP
- Roberto Novelli, Forza Italia BP
- Maria Rizzotti, Forza Italia BP
- Gloria Saccani Jotti, Forza Italia BP
- Marco Siclari, Forza Italia BP
- Giorgio Silli, Gruppo Misto
- Giusy Versace, Forza Italia BP
- Simona Vietina, Forza Italia BP

Sommario

Premessa	6
1. HIV oggi	8
1.1 Breve storia di un necessario approccio globale.....	8
1.2 Gli aspetti epidemiologici.....	13
1.2.1 Mondo.....	13
1.2.2 Europa.....	20
1.2.3 Italia.....	29
1.3 90-90-90...90.....	46
1.3.1 Obiettivo 2020: 90-90-90.....	46
1.3.2 Obiettivo 2030: 95-95-95.....	52
1.3.3 Un quarto 90.....	55
1.4 Stigma.....	56
1.5 U=U.....	60
1.6 HIV e COVID-19.....	63
2. Innovazione	67
2.1 L'innovazione nel linguaggio comune.....	67
2.2 L'innovazione in ambito aziendalistico.....	68
2.3 L'innovazione in ambito clinico.....	71
2.4 L'innovazione secondo l'Agenzia Italiana del Farmaco.....	77
3. Nuovi regimi terapeutici per le persone HIV positive	87
4. Centralità del paziente e qualità della vita	93
4.1 QOLs e PROs. Definizione e importanza.....	93
4.2 PROs in HIV.....	100
4.3 Da elementi qualitativi a strumenti di misurazione: come costruire un PROM.....	108
4.4 I PROMs e il loro utilizzo nella valutazione dell'innovatività.....	112
4.5 "Innovazione in HIV". Un progetto di Coalition HIV 2020.....	119
4.5.1 Definizioni.....	120

4.5.2 Scoping review della letteratura.....	121
4.5.3 Consensus meeting: scelta dei PRO.....	122
4.5.4 Costituzione del panel.....	123
4.5.5 Reperimento delle pubblicazioni originarie.....	124
4.5.6 Metodologia per la eventuale scelta dei singoli PROM entro ciascuna tematica.....	125
4.5.7 Consensus meeting: scelta dei PRO.....	125
4.5.8 Conclusioni.....	127

Appendici del capitolo 4.....	129
Appendice 1: stringa di ricerca Pubmed.....	129
Appendice 2: lista di tematiche e costrutti utilizzati alla consensus conference.....	130
Appendice 3: il metodo RAND.....	134
Appendice 4: punteggi ottenuti dai PRO.....	137
Appendice 5: risultati dei due round RAND per la scelta del questionario su STIGMA IN HIV da validare in lingua italiana.....	138

Bibliografia.....	140
-------------------	-----

Allegati.....	149
Allegato 1 – Coalition HIV.....	149
Allegato 2 – Programmi webinar.....	151
Allegato 3 – <i>Long-acting</i> e Innovazione. Atti congiunti dei webinar di cui all'Allegato 2.....	154
Allegato 4 – La proposta di legge per modificare la L.135/1990.....	198
Allegato 5 - Piano Nazionale di Interventi contro l'HIV e l'AIDS (PNAIDS) 2017-2019. Stato dell'arte.....	201

La Survey.....	202
----------------	-----

Premessa

Questo quaderno è nato in seno a Coalition HIV da una seria e ponderata riflessione, condivisa da tutti i *key opinion leader* impegnati nella lotta contro l'HIV, rispetto a quanto la narrazione della patologia debba necessariamente evolversi sia dal punto di vista propriamente comunicativo che da quello organizzativo.

Non è un caso che si sia scelto di esprimere nel titolo il bilanciamento tra due concetti – cronicità e innovazione – che denotano appieno il necessario *cultural shifting* da adottare nel considerare la popolazione sieropositiva e i suoi bisogni.

L'HIV, negli anni, grazie a terapie estremamente efficaci, ha subito un processo di cronicizzazione dovuto anche agli sforzi dei servizi sanitari nazionali affinché la maggioranza delle persone che convivono con il virus potesse raggiungere i tre obiettivi posti da UNAIDS: conoscere e riconoscere la propria condizione, sottoporsi alla terapia e raggiungere la soppressione della carica virale.

In un contesto nel quale la sopravvivenza è oramai assimilabile a quella della popolazione generale, non si deve però dimenticare che cronicità significa procedere per tutta la vita accanto e assieme alla propria malattia, con ciò che questo comporta sia in termini di assistenza socio-sanitaria, sia - e soprattutto - per il paziente, in termini di impatto sulla funzionalità psico-fisica, sulle relazioni sociali e lavorative, sulla gestione, ancora difficile, dello stigma e della discriminazione.

Dall'altra parte l'innovazione, da intendersi come parte della riorganizzazione che vada verso un progressivo miglioramento, diventa il paradigma archetipico sul quale costruire qualsiasi ragionamento si voglia porre in essere nel ripensare a come affrontare l'HIV come malattia cronica. È per questo motivo che, ad esempio, dal punto di vista delle terapie antiretrovirali disponibili, la ricerca si sta concentrando su come rendere il trattamento meno invasivo, riducendo la frequenza delle somministrazioni. Ed è sempre con un'ottica innovativa che il sistema sanitario, nel considerare la persona con HIV come paziente cronico e a fronte dello sviluppo di alternative terapeutiche, dovrà riorganizzare la presa in carico con una redistribuzione di ingaggi tra servizi ospedalieri e territoriali. Cronicità e innovazione, nella loro stretta connessione, rientrano appieno nelle valutazioni che tutti gli *stakeholder* interessati (clinici, aziende ospedalie-

re, sistemi sanitari, aziende farmaceutiche e pazienti stessi) devono sviluppare per raggiungere quello che è stato definito come "IV 90": il miglioramento della qualità della vita delle persone con HIV.

La *Quality of Life* diventa, così, il baricentro sul quale costruire quella narrazione di cui si parlava all'inizio: una narrazione nuova, intesa a spostare l'attenzione sull'esistenza di una persona che, nonostante l'HIV, deve poter essere dignitosa e fondata sugli stessi diritti di chi è sano.

Nuove terapie, nuova gestione assistenziale, miglioramento della qualità della vita, maggior aderenza e *compliance*: tenendo bene a mente questi aspetti, non soltanto ci si potrà occupare con più coerenza dell'individuo ma si assisterà anche a una più che probabile ricaduta in termini di salute pubblica, con l'ulteriore riduzione della circolazione del virus.

Rosaria Iardino
Presidente Fondazione the Bridge

1. HIV oggi

1.1 Breve storia di un necessario approccio globale

“La salute globale è un approccio integrato di ricerca e azione che mira a dare pieno significato e attuazione a una visione della salute come stato di benessere bio-psico-sociale e come diritto umano fondamentale”¹.

Questo nuovo paradigma, basato su ampie evidenze scientifiche e sulla conoscenza dei determinanti di salute (fattori comportamentali, socioeconomici, culturali, ambientali, condizioni di vita e lavoro ecc.) può essere applicato alla prevenzione, al trattamento delle malattie e alla promozione della salute a livello individuale e di popolazione.

La salute globale pone particolare attenzione all'analisi delle disuguaglianze di salute, nei termini di speranza di vita, malattie e disabilità.

Sebbene dal '900 in poi l'aspettativa di vita sia aumentata in tutti i continenti, almeno 50 milioni di persone nel mondo muoiono in certi particolari contesti geografici e/o culturali, ancora oggi, di malattie, sia croniche sia infettive, che in altri ambiti sono prevenibili o trattabili.

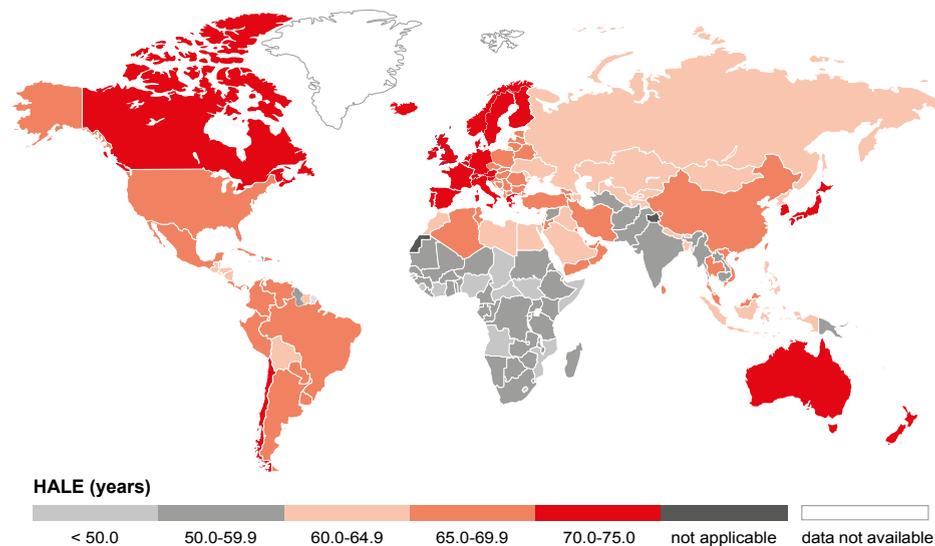


Figura 1. Speranza di vita in buona salute alla nascita per entrambi i sessi. Fonte: World Health Statistics, 2016

¹ Definizione dell'Istituto Superiore di Sanità. <https://www.iss.it/salute-globale-e-diseguaglianze>

Si evidenziano fortissime diseguaglianze nel mondo, ad esempio, per quanto riguarda la mortalità materna e infantile, l'80% delle quali si concentrano in Africa Subsahariana e in Asia meridionale. Per una donna dell'Africa Subsahariana la probabilità di morire per cause legate alla gravidanza è di 1 su 37, per una europea è 1 su 6.500. In Africa un bambino ogni 13 muore prima dei cinque anni, mentre in Europa è 1 caso su 196².

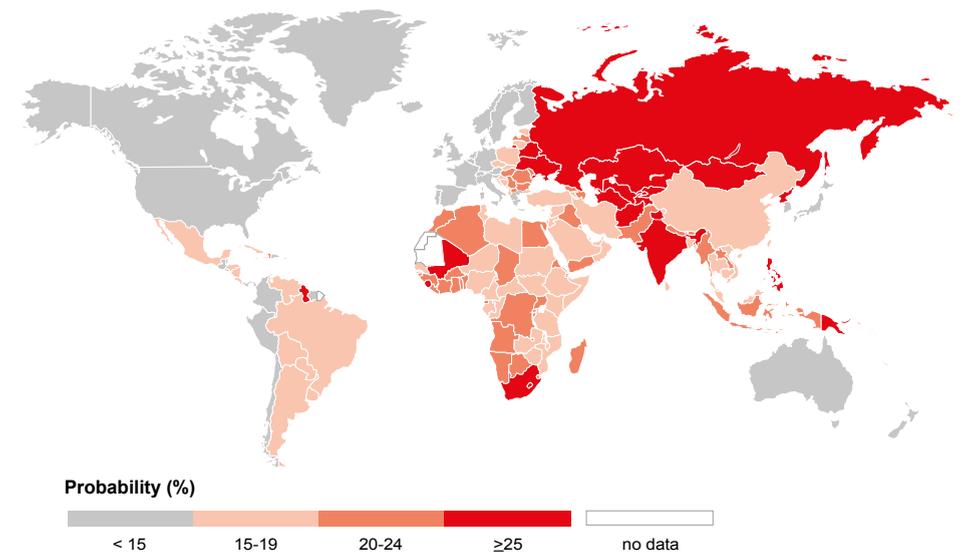


Figura 2. Probabilità di morire prematuramente a causa delle 4 principali patologie non trasmissibili (malattie cardiovascolari, tumori, malattie respiratorie croniche, diabete). Fonte: World Health Statistics, 2015

Diseguaglianze si osservano anche andando a guardare fattori socio-ambientali, quali l'accesso all'acqua e ai servizi igienico-sanitari: circa 2,2 miliardi di persone in tutto il mondo non dispongono di un accesso all'acqua potabile sicuro, 4,2 miliardi non posseggono servizi igienici adeguati e 3 miliardi non hanno gli strumenti adeguati neppure per un'azione che può apparire semplice ma necessaria come lavarsi le mani³.

² Unicef, Nuovi dati UNICEF-OMS, calano ancora mortalità infantile e materna, 19 settembre 2019, <https://www.unicef.it/doc/9318/nuovi-dati-unicef-oms-calano-ancora-mortalita-infantile-e-materna.htm>

³ Unicef-OMS, Progress on household drinking water, sanitation and hygiene, 2000-2017, 2019

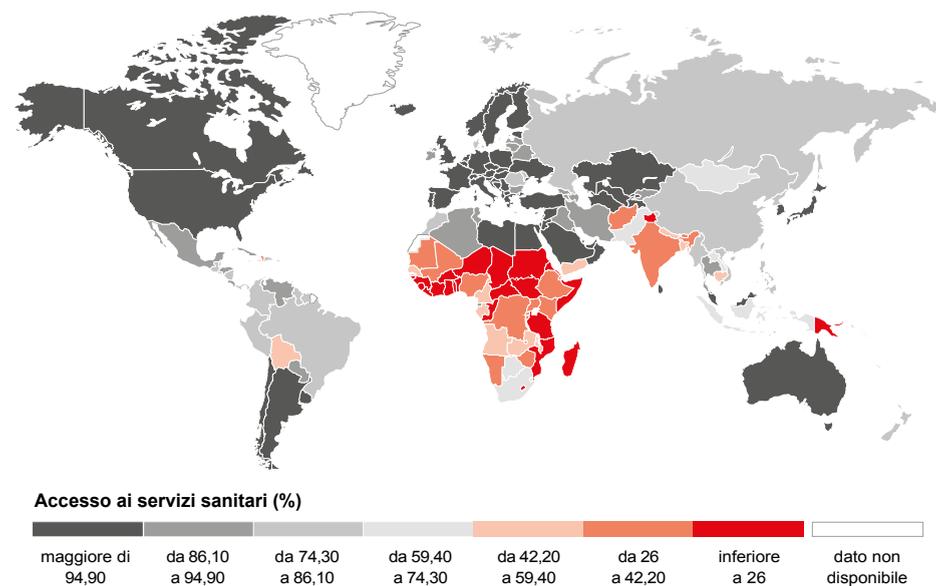


Figura 3. Percentuale della popolazione che ha accesso a servizi igienico-sanitari adeguati. Fonte: DeA Wing, 2020

L'approccio alla salute globale promuove il rafforzamento dei sistemi sanitari in un'ottica universalistica con riforme orientate all'equità, solidarietà, sostenibilità e inclusione sociale, e mira a colmare il divario tra evidenza scientifica e decisioni operative, nell'ambito degli obiettivi di sviluppo sostenibile dell'agenda 2030⁴.

Rileggendo la storia pandemica dell'HIV attraverso il concetto di salute globale non solo è possibile comprendere cosa sia successo e cosa è ancora necessario fare, ma anche come l'approccio alla presa in carico di tale pandemia possa rappresentare un eccellente esempio di risposta di salute globale⁵.

Il virus dell'HIV è presente nell'uomo sin dagli anni '20; essendosi diffuso inizialmente in Camerun, nell'Africa equatoriale, da principio nessuno sia ccorse dell'esistenza di una nuova malattia, poiché allora l'aspettativa di vita era molto bassa, soprattutto in quell'area, e si moriva giovanissimi per svariati motivi. Intorno alla metà degli anni '60, a causa dei frequenti scambi commerciali, il virus arrivò prima ad Haiti e poi nell'intero continente americano. Fu solo nel 1981 che venne annunciato il

⁴ L'Agenda 2030 per lo Sviluppo Sostenibile è un programma d'azione sottoscritto nel 2015 dai governi dei 193 Paesi membri dell'ONU che ingloba 17 Obiettivi per lo Sviluppo Sostenibile per un totale di 169 target. Per un approfondimento: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/development-agenda/>

⁵ Bekker L.- G., Alleyne G., Baral S., et al., Advancing global health and strengthening the HIV response in the era of the Sustainable Development Goals: the International AIDS Society– Lancet Commission, Lancet, 2018

caso di cinque giovani a Los Angeles con diagnosi di polmonite da *Pneumocystis carinii*⁶. Da lì la storia è nota.

L'HIV ha infettato centinaia di milioni di persone, ne ha uccise 40 milioni e oggi 40 milioni convivono con il virus. C'è stato un periodo, tra il 1982 e il 1994, in cui era la prima causa di morte nelle persone giovani. Tra il 1993 e il 1996 vennero scoperti i primi nuovi farmaci e vennero istituite le linee guida per spiegare come trattare il virus⁷. Quel periodo segnò una repentina inversione della curva di mortalità, dovuta all'impatto della ricerca clinica e farmacologica. Nei primi anni 2000 (tra il 2004 e il 2005) il numero di morti ha raggiunto il suo apice, con quasi 2 milioni di decessi all'anno, mentre da lì in poi si è registrato un calo e, nel 2019, se ne sono contati meno di un milione. Cambiare le sorti di una patologia - passando da mortale a cronica e gestibile - ha indubbiamente rappresentato una conquista colossale.

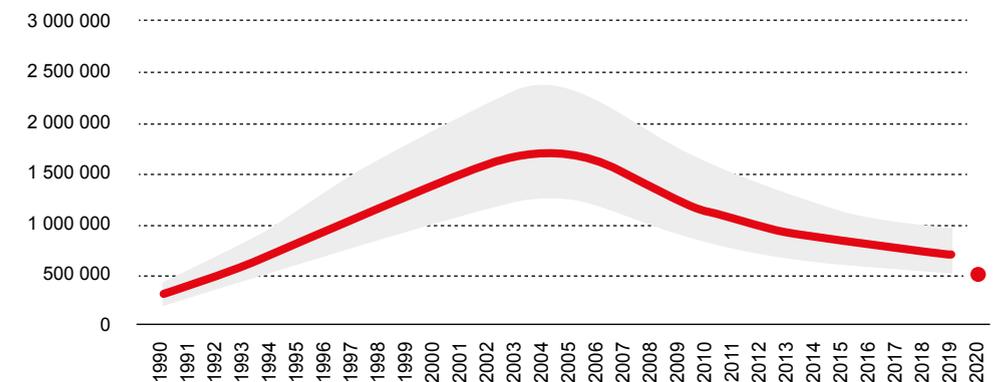


Figura 4. Morti per AIDS nel mondo, tra il 1990 e il 2020. Fonte: UNAID data, 2020

Nonostante i progressi, siamo però lontani dalla fine dell'epidemia da AIDS e probabilmente solo l'introduzione di un vaccino potrà debellarla definitivamente.

Il virus ha continuato a diffondersi soprattutto perché per tempo non si è prestata

⁶ Centers for Disease Control and Prevention, Morbidity and Mortality Weekly Report, 1981. https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/june_5.htm

⁷ Tra il 1993 e il 1994 diversi studi clinici, tra cui il Concorde, hanno dimostrato che la monoterapia precoce con AZT non offriva vantaggi rispetto ad un inizio ritardato; tra il 1994 e il 1995 altri studi hanno dimostrato che la replicazione virale era attiva negli organi linfatici anche durante la fase di latenza clinica, nonostante la viremia fosse al di sotto dei valori misurabili per giungere, nel 1996 all'evidenza di quello che in breve sarebbe diventato lo standard di terapia, la Haart (Highly Active Anti-Retroviral Therapy), risultati presentati alla XI Conferenza Internazionale Aids (Vancouver).

sufficiente attenzione alle cosiddette *key populations*⁸ che, in tutto il mondo, presentano tassi di HIV e AIDS molto superiori alla popolazione generale, in quanto è più difficile che accedano ai test, all'assistenza e al trattamento, spesso a causa dello stigma e della discriminazione.

Per molto tempo, HIV e AIDS hanno dato rappresentazione estrema anche del grosso problema che hanno quei Paesi che non hanno abbastanza denaro per investire in cure e prevenzione. In altre parole, questo virus ha portato alla luce ancora di più le disuguaglianze e ha mostrato che in Europa si viveva e in Africa si moriva.

Nel 2000 un evento ha cambiato la storia del virus e, per alcuni aspetti, dell'approccio alla salute globale; è stata organizzata a Durban la Conferenza mondiale sull'AIDS, per la prima volta in un Paese in via di sviluppo, nel cuore del problema, un appuntamento che ha enormemente contribuito a cambiare l'approccio alla salute pubblica globale, uno spartiacque nella storia dell'epidemia⁹: in seguito alla Conferenza iniziarono a muoversi i primi movimenti di attivisti nel Sud del mondo e nel 2001 le Nazioni Unite si riunirono per mettere in campo azioni globali per combattere l'AIDS e, soprattutto, venne deciso di rendere disponibili a tutti i farmaci antiretrovirali e di creare, per questo scopo, il Fondo globale per la lotta all'HIV, la tubercolosi e la malaria. Da allora, anche grazie a questo intervento, la curva di aspettativa di vita dell'Africa ha cominciato a crescere.

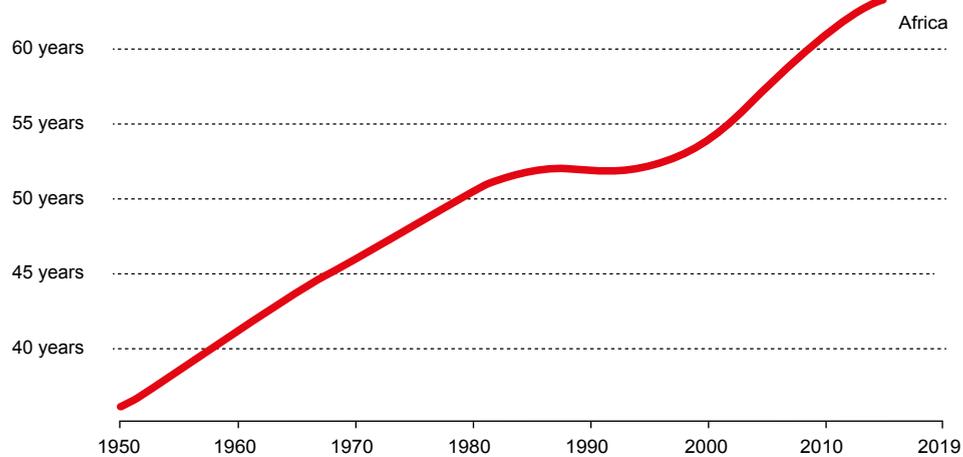


Figura 5. Aspettativa di vita in Africa dal 1950 al 2019. Fonte: Riley (2005), Clivio (2015), UN Population Division (2019)

⁸ Esse comprendono le persone che fanno utilizzo di droghe per via iniettiva (IDU), uomini che hanno rapporti sessuali con uomini (MSM), persone transgender, sex worker e detenuti.
<https://www.unaids.org/en/topic/key-populations>

⁹ Vella S., Wilson D., From Durban to Durban: end of AIDS further than hoped, Lancet HIV, 2016

La risposta che nel tempo è stata data per combattere l'HIV è da considerarsi a tutti gli effetti un modello di salute globale per i seguenti motivi¹⁰:

- ha unito insieme, con l'obiettivo comune di combattere le disuguaglianze di salute, un gruppo multidisciplinare di figure quali scienziati, medici, esperti di "public health" e politici;
- ha portato alla luce l'attivismo dei pazienti e ha definito il ruolo della società civile;
- ha fatto capire che le malattie hanno un livello sovranazionale;
- ha mobilitato l'utilizzo di farmaci innovativi;
- ha reso lampante l'esistenza di disuguaglianze di salute e la possibilità di strategie da mettere in atto per ridurle;
- ha messo al centro il paziente;
- ha fatto capire che dove non ci sono diritti, non può esserci prevenzione;
- ha reso chiaro il concetto di bene pubblico: qualcosa che non è esclusivo, che chiunque può usare e non è competitivo.

1.2 Gli aspetti epidemiologici

1.2.1 Mondo

I dati più aggiornati indicano che, ad oggi, a livello globale si contano approssimativamente 38 milioni di persone che vivono con l'HIV; di queste, 36,2 milioni sono persone adulte, mentre 1,8 milioni sono bambini (minori di 15 anni). Sono 25,4 milioni le persone che nel 2019 hanno avuto accesso alla terapia antiretrovirale, il 67% di tutti coloro che vivono con l'HIV: il 73% delle donne ha avuto accesso alla terapia, mentre solo il 61% per quanto riguarda gli uomini. Sono 690.000 i morti per malattie correlate all'AIDS.

	Numero di persone che vivono con HIV	Persone con una nuova infezione da HIV	Morti correlate all'AIDS
Africa orientale e meridionale	20,7 milioni (range: 18,4 milioni - 23,0 milioni)	730 000 (range: 580 000 - 940 000)	300 000 (range: 230 000 - 390 000)

¹⁰ Ibidem

Africa occidentale e centrale	4,9 milioni (range: 3,9 milioni - 6,2 milioni)	240 000 (range: 150 000 - 390 000)	140 000 (range: 100 000 - 210 000)
Medio Oriente e Nord Africa	240 000 (range: 170 000 - 400 000)	20 000 (range: 11 000 - 38 000)	8 000 (range: 4 900 - 14 000)
Asia e Pacifico	5,8 milioni (range: 4,3 milioni - 7,2 milioni)	300 000 (range: 210 000 - 390 000)	160 000 (range: 94 000 - 240 000)
Europa orientale e Asia centrale	1,7 milioni (range: 1,4 milioni - 1,9 milioni)	170 000 (range: 140 000 - 190 000)	35 000 (range: 26 000 - 45 000)
Europa occidentale/centrale e America	2,2 milioni (range: 1,7 milioni - 2,6 milioni)	65 000 (range: 49 000 - 87 000)	12 000 (range: 8700 - 19 000)
America Latina	2,1 milioni (range: 1,4 milioni - 2,8 milioni)	120 000 (range: 73 000 - 180 000)	37 000 (range: 23 000 - 56 000)
Caraibi	330 000 (range: 270 000 - 400 000)	13 000 (range: 8 700 - 19 000)	6 900 (range: 4 900 - 10 000)

Tabella 1. I dati sull'HIV nel mondo (per zona geografica). Nostra rielaborazione da dati UNAIDS Fact Sheet 2020

Dall'introduzione dei primi farmaci ad azione antiretrovirale negli anni '80, il trattamento ha salvato milioni di vite. Nel 2016, per esempio, è morto 1 milione di persone nel mondo 1 milione di persone a causa dell'AIDS, ma molte più morti sono state evitate (circa 1,2 milioni) grazie alla terapia. Senza l'ART, si calcola che più del doppio delle persone sarebbero morte per l'AIDS¹¹.

¹¹ UNAIDS, Fact Sheet-World AIDS Day 2020, https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf

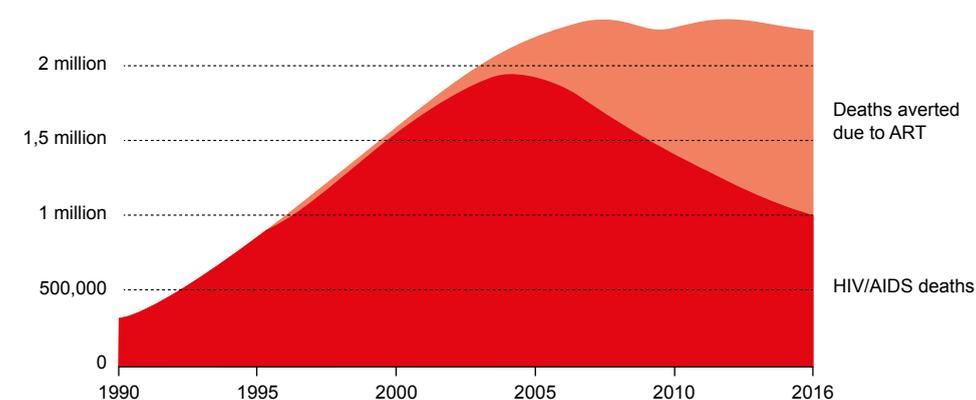


Figura 6. Morti per AIDS e morti evitate grazie a l'ART nel mondo dal 1990 al 2016. Fonte: UNAIDS

La terapia antiretrovirale non solo ha salvato vite, ma ha dato una *chance* alle persone con l'HIV di vivere più a lungo. Oggi, una persona che vive in un paese ad alto reddito e che ha iniziato l'ART a vent'anni ha un'aspettativa di vita che va oltre i 60 anni. Sebbene l'aspettativa di vita non sia ancora uguale a quella della popolazione generale, ci stiamo avvicinando a questo obiettivo.

Il numero di persone in terapia antiretrovirale è aumentato significativamente nel tempo, specialmente nei Paesi africani dove la prevalenza di HIV e AIDS è più alta. Nel 2005, solo 2 milioni di persone erano in ART, mentre nel 2019 questa cifra è aumentata di oltre 10 volte, arrivando a 25,4 milioni. Tuttavia, questo numero rappresenta ancora solo il 61% degli individui sieropositivi e significa che 14,6 milioni di persone che potrebbero trarre benefici dal trattamento non lo fanno¹².

¹² World Health organization, Antiretroviral therapy (ART) coverage among all age groups https://www.who.int/gho/hiv/epidemic_response/ART/en/

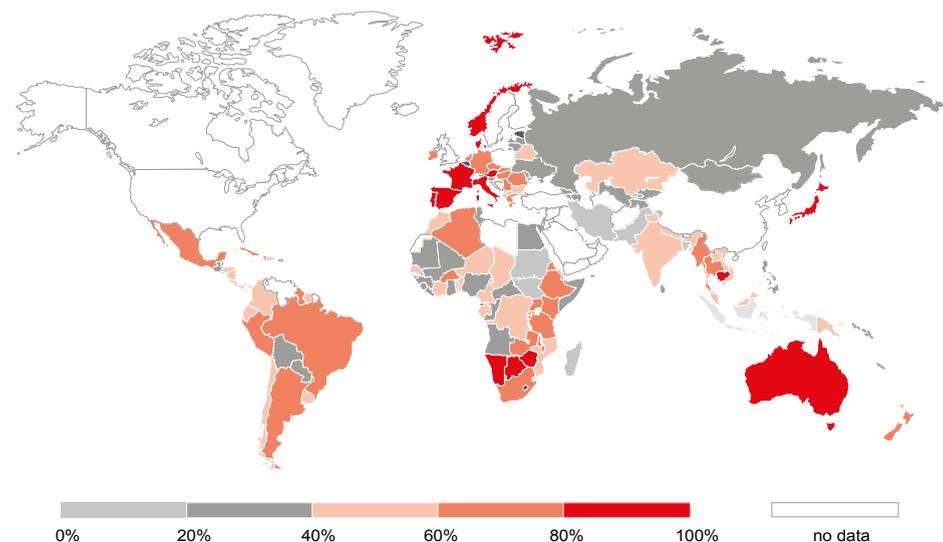


Figura 7. Quota di persone sieropositive che ricorrono alla terapia antiretrovirale, 2017. Fonte: UNAIDS

Dal 2010 a oggi, la mortalità è diminuita del 39%. Tale diminuzione è stata in gran parte guidata dal progresso in Africa orientale e meridionale, in cui si trova il 54% delle persone nel mondo che convivono con l'HIV. Nello specifico, in quest'area, dal 2010 al 2019, la mortalità è diminuita del 49%. Progressi sono stati raggiunti anche dai Caraibi, Africa occidentale/centrale, Europa centrale/occidentale e Nord America. Al contrario, le morti nell'Europa orientale e nell'Asia centrale sono aumentate del 24%¹³.

Paese	Diminuzione / incremento mortalità per AIDS dal 2010 al 2018
Africa orientale e meridionale	-49%
Africa occidentale e centrale	-37%
Caraibi	-37%
Nord America	-37%
Europa occidentale e centrale	-37%

¹³ UNAIDS, Data 2020, https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2020_aids-data-book_en.pdf

America Latina	-8%
Africa settentrionale	-2%
Medio Oriente	-2%
Europa orientale	+24%
Asia centrale	+24%

Tabella 2. Diminuzione/incremento infezioni da HIV in diversi Paesi. Nostra rielaborazione dati UNAIDS Data 2020

Il numero annuo di nuove infezioni da HIV continua gradualmente a diminuire: dal 2010 al 2019 si è passati da 2,1 milioni a 1,7 milioni di persone nel mondo, con una riduzione complessiva pari al 23%.

Si è registrata una forte riduzione di nuove infezioni anche nei Paesi maggiormente colpiti; ad esempio, nell'Africa orientale e meridionale si è assistito a un calo del 38%, e in Africa occidentale e centrale del 25%. A fronte di questi dati incoraggianti, si registra tuttavia un *trend* di incremento di nuovi casi nell'Europa Orientale, nell'Asia Centrale, in Medio Oriente, nel Nord Africa e in America Latina.

La combinazione di progressi e battute d'arresto negli ultimi dieci anni hanno prodotto un *trend* pressoché lineare¹⁴.

Paese	Diminuzione / incremento nuove infezioni HIV dal 2010 al 2019
Africa orientale e meridionale	-38%
Caraibi	-29%
Africa occidentale e centrale	-25%
Europa occidentale e centrale	-15%
Nord America	-15%

¹⁴ UNAIDS, Data 2020, op.cit.

Asia e Pacifico	-12%
Europa orientale	+ 72%
Asia centrale	+ 72%
Medio Oriente	+ 22%
Nord Africa	+ 22%
America Latina	+ 21%

Tabella 3. Diminuzione/incremento infezioni da HIV nei diversi Paesi. Nostra rielaborazione dati UNAIDS Data 2020

L'Europa orientale e l'Asia centrale rappresentano i Paesi in cui l'epidemia da HIV sta crescendo maggiormente. Nel 2019, il rapporto incidenza-prevalenza di queste due zone geografiche è superiore a qualsiasi altra regione del mondo: la Federazione Russa ha riportato 80.124 nuove diagnosi, risultando essere la regione di quest'area con il tasso più alto di nuove infezioni (54,9/10.000), seguita dall'Ucraina (39,0/1.000), Moldavia (22,8) e Bielorussia (22,6)¹⁵.

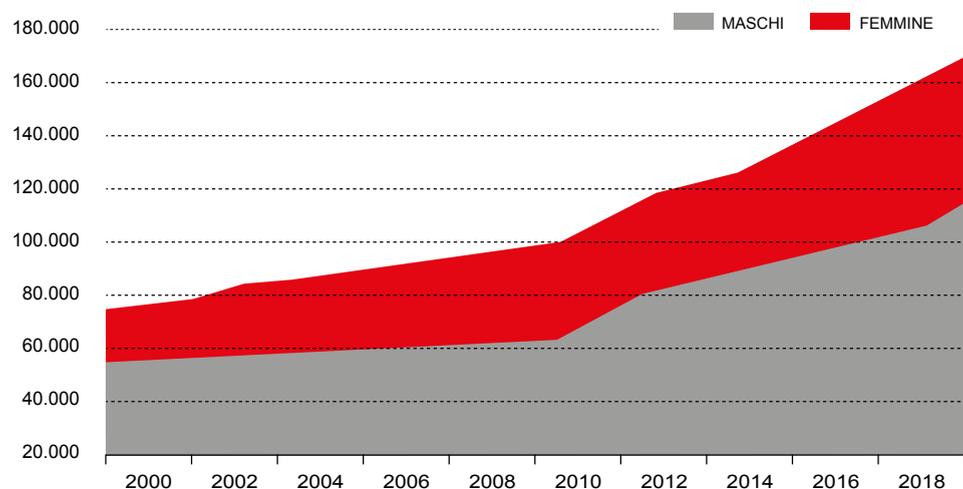


Figura 8. Nuove infezioni da HIV in Europa orientale e Asia centrale. Nostra rielaborazione da UNAIDS Data 2020

¹⁵ European Centre for Disease Prevention and Control, World Health Organization, HIV/AIDS surveillance in Europe 2020, <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/hiv-surveillance-report-2020.pdf>

Il rischio di contrarre l'HIV varia anche in base all'età e al genere. In Africa Subsahariana, le ragazze adolescenti e le donne hanno un maggior rischio di infettarsi, rappresentando circa 1 su 4 delle nuove infezioni, nonostante siano il 10% della popolazione. Al di fuori di quest'area, gli uomini invece, rappresentano il maggior numero di infezioni da HIV, rappresentando, per esempio, il 57% della popolazione nei Caraibi e il 79% in Europa centrale/occidentale e in Nord America.

Esistono significative differenze per quanto riguarda la prevalenza, il rischio di contrarre il virus e i tassi di mortalità fra uomini e donne.

Per quanto riguarda i decessi, invece, accade il contrario: sono di più gli uomini che muoiono per AIDS ogni anno. I motivi di queste differenze sono svariati, tuttavia, in generale, le donne africane tendono ad infettarsi prima degli uomini e a sopravvivere più a lungo, motivo per cui si ha una maggiore prevalenza e una minore mortalità¹⁶.

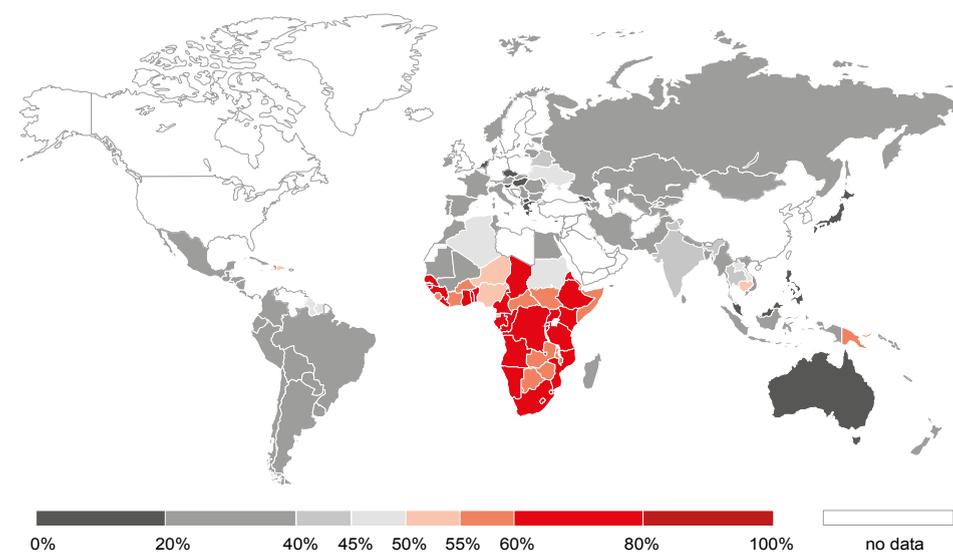


Figura 9. Quota di donne che vivono con l'HIV nel mondo. Fonte: UNAIDS, 2017

¹⁶ Greig A., Peacock D., Jewkes R., Msimang S., Gender and AIDS: time to act, NCBI-National Center for Biotechnology Information, 2008

Il 54% delle nuove infezioni da HIV in tutto il mondo è rappresentato da persone che fanno parte delle cosiddette *key population*. I dati disponibili suggeriscono, infatti, che il rischio di contrarre l'HIV tra gli MSM (*Men who have sex with men*) sia di 22 volte maggiore rispetto a tutta la popolazione di uomini adulti e ciò vale anche per gli IDU (*Injecting drug users*) rispetto a coloro che non fanno uso di droghe; il rischio è 21 volte maggiore per i *sex workers* e 12 volte maggiore per le persone transgender rispetto alla popolazione generale.

Nel 2019, a livello globale, gli MSM hanno rappresentato circa il 23% delle nuove infezioni da HIV (oltre il 40% delle nuove infezioni in Asia, Pacifico e America Latina, quasi il 64% in Europa centrale/occidentale e Nord America), gli IDU circa il 10% (il 48% in Europa orientale e Asia centrale, il 43% in Medio Oriente e Nord Africa), i *sex workers* pressappoco l'8%, mentre le donne transgender costituiscono una piccola popolazione in generale, ma rappresentano il 7% di nuovi casi in Asia e Pacifico, il 6% in America latina e il 5% nei Caraibi¹⁷.

1.2.2 Europa

Si stima che in Europa vivano oggi 3,3 milioni di persone con HIV¹⁸.

Nel 2019 sono state segnalate 26.801 nuove infezioni da HIV in 30 Paesi dell'Unione Europea, per un'incidenza di 5,4 ogni 100.000 abitanti. I tassi più alti sono stati registrati a Malta (16,2; 80 casi), Lettonia (15,4; 295 casi) ed Estonia (13,4; 178 casi), mentre i tassi più bassi in Slovacchia (1,9; 101 casi) e in Slovenia (1,6; 34 casi)¹⁹.

L'andamento delle diagnosi da HIV nel periodo 2010-2019 ha mostrato un leggero calo negli ultimi anni, infatti nella prima parte di questo decennio l'incidenza era pari a 6,6 ogni 100 000 abitanti, con un aumento a 6,8 nel 2012 e una diminuzione stabile da allora in poi, arrivando a 5,4 nel 2019. Nonostante la generale diminuzione, si possono osservare delle differenze tra i diversi Stati: mentre Austria, Danimarca, Francia, Italia, Spagna, Regno Unito hanno registrato una diminuzione per quanto riguarda l'incidenza, al contrario, dal 2010, i tassi di diagnosi di HIV sono più che raddoppiati a Cipro e Malta e in Slovacchia, Bulgaria e Polonia.

¹⁷ UNAIDS, Data 2020, op.cit.

¹⁸ Ibidem

¹⁹ European Centre for Disease Prevention and Control, World Health Organization, (2020), op.cit.

Paese	Numero nuove infezioni	Incidenza nuove infezioni
Austria	225	2,5
Belgio	mancata segnalazione	mancata segnalazione
Bulgaria	258	3,7
Croazia	102	2,5
Cipro	100	11,4
Repubblica Ceca	222	2,1
Danimarca	190	3,3
Estonia	178	13,4
Finlandia	149	2,7
Francia	4.923	7,3
Germania	3.093	3,7
Grecia	603	5,6
Ungheria	238	2,4
Islanda	28	7,8
Irlanda	533	10,9
Italia	2.531	4,2
Lettonia	295	15,4
Liechtenstein	0	0,0
Lituania	151	5,4
Lussemburgo	48	7,8
Malta	80	16,2
Paesi Bassi	563	3,3

Norvegia	172	3,2
Polonia	1.468	3,9
Portogallo	778	7,6
Romania	690	3,6
Slovacchia	101	1,9
Slovenia	34	1,6
Spagna	2.483	5,6
Svezia	449	4,4
Regno Unito	4.116	6,2
Totale	24.801	4,9

Tabella 4. Numero di nuove infezioni e incidenza dell'HIV in UE, 2019. Nostra rielaborazione da dati ECDC, HIV/AIDS surveillance in Europe 2020

Nel 2019 le nuove diagnosi hanno riguardato più i maschi (7,5/100.000 abitanti) che le femmine (2,4/100.000 abitanti); per quanto attiene alla fascia di età si è registrata una prevalenza tra i 20 e i 29 anni negli uomini, mentre, per quanto riguarda le donne, tra i 30 e i 39 anni.

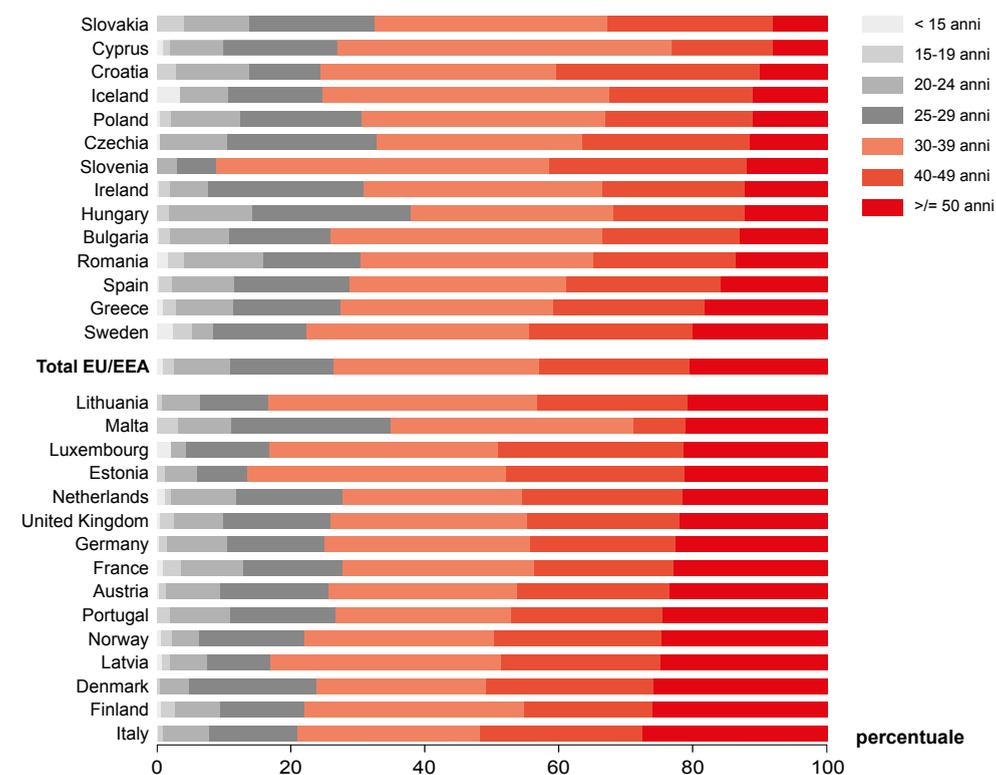


Figura 10. Percentuale di nuove diagnosi di HIV per fascia d'età, 2019. Fonte: ECDC, HIV/AIDS surveillance in Europe 2020

La principale modalità di trasmissione è risultata essere quella per via sessuale tra MSM, che rappresenta il 40% di tutte le nuove infezioni a livello europeo e oltre il 60% in 10 paesi (Croazia, Repubblica Ceca, Germania, Ungheria, Islanda, Norvegia, Polonia, Slovacchia, Slovenia e Spagna). I rapporti eterosessuali hanno rappresentato la seconda causa e la principale in Estonia, Francia, Lettonia, Lituania, Norvegia, Portogallo, Romania e Svezia. Il 4% delle nuove diagnosi è attribuibile agli IDU, risultando la più probabile via di trasmissione per 1/4 dei casi segnalati in Lettonia (26%) e Lituania (38%).

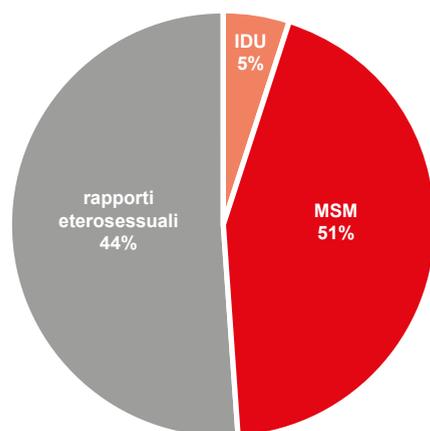


Figura 11. Cause delle nuove diagnosi in Europa. Nostra rielaborazione da dati ECDC, HIV/AIDS surveillance in Europe 2020

Più del 44% delle nuove diagnosi nel 2019 è attribuibile a migranti, con un 18% di persone provenienti da Paesi dell'Africa Subsahariana, un 9% dall'America latina e Caraibi, l'8% da altri Paesi dell'Europa centrale/orientale.

Un elemento negativo da segnalare riguarda il fatto che la maggior parte dei casi di AIDS (74%) sono costituiti da diagnosi di infezione da HIV tardiva, con un tempo medio tra contagio e diagnosi di circa tre anni. Ciò comporta due gravi conseguenze: da un lato l'aumentare del rischio di trasmissione inconsapevole ad altre persone, dall'altro il rischio di una tale compromissione del sistema immunitario tale da rendere meno efficaci i farmaci antiretrovirali.

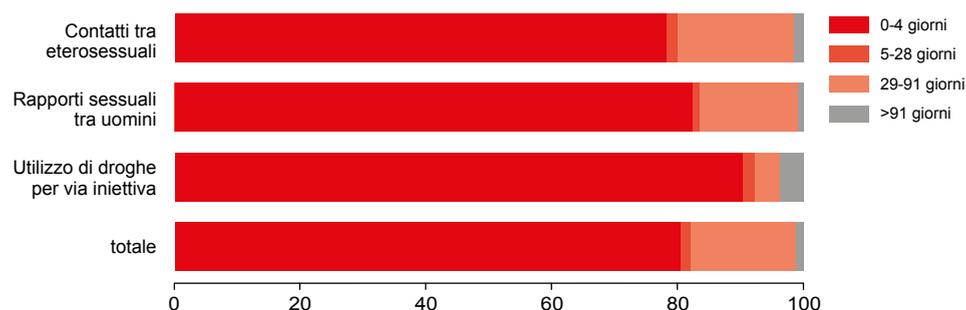


Figura 12. Linkage to care dopo la diagnosi di HIV. EU, 2019. Fonte: ECDC, HIV/AIDS surveillance in Europe 2020

Il tasso di casi di AIDS segnalati si è più che dimezzato nell'ultimo decennio, attestandosi allo 0,5 per 100.000 abitanti nel 2019 rispetto al 1,4 per 100.000 abitanti riferibile al 2010; questa diminuzione è osservabile in tutte le popolazioni e in tutti i gruppi di trasmissione, ma appare più evidente per quanto attiene agli IDU.

Paese	Numero nuove infezioni	Incidenza nuove infezioni
Austria	56	0,6
Belgio	-	-
Bulgaria	68	1,0
Croazia	20	0,5
Cipro	3	0,3
Repubblica Ceca	38	0,4
Danimarca	22	0,4
Estonia	28	2,1
Finlandia	18	0,3
Francia	430	0,6
Germania	74	0,1
Grecia	86	0,8
Ungheria	53	0,5
Islanda	4	1,1
Irlanda	6	0,1
Italia	571	0,9
Lettonia	90	4,7
Liechtenstein	0	0,0

Lituania	21	0,8
Lussemburgo	3	0,5
Malta	0	0,0
Paesi Bassi	93	0,5
Norvegia	19	0,4
Polonia	85	0,2
Portogallo	172	1,7
Romania	282	1,5
Slovacchia	3	0,1
Slovenia	7	0,3
Spagna	251	0,6
Svezia	-	-
Regno Unito	269	0,4
Totale	2.772	0,5

Tabella 5. Numero di nuove diagnosi e incidenza dell'AIDS in UE, 2019. Nostra rielaborazione da dati ECDC, HIV/AIDS surveillance in Europe 2020

L'andamento delle diagnosi di HIV è diminuito costantemente negli ultimi anni. Il tasso di diagnosi è passato da 6,6 ogni 100.000 nel 2010 a 6,8 nel 2012 per poi diminuire costantemente sino a 5,4 nel 2019; un andamento simile è stato seguito dai tassi AIDS e mortalità correlata all'AIDS.

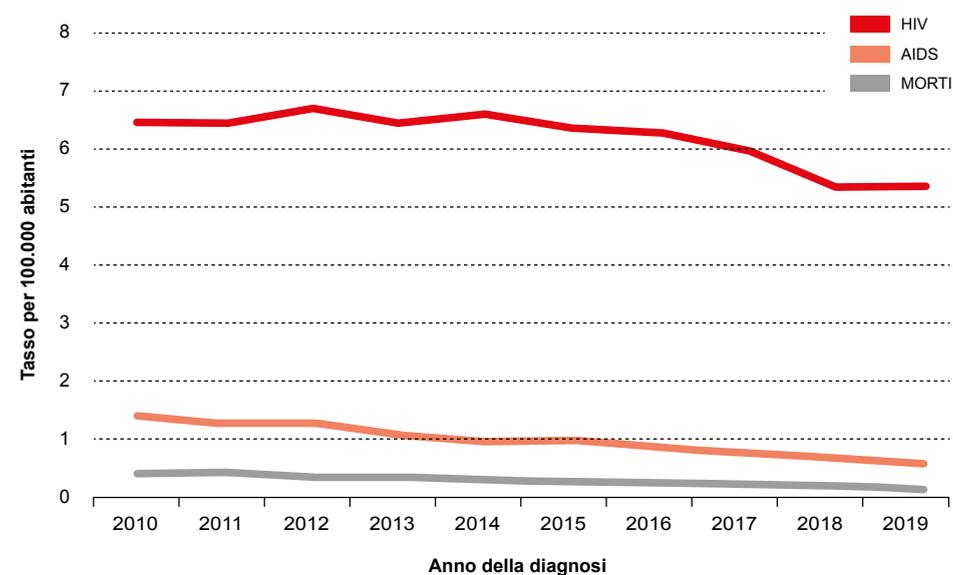


Figura 13. Persone a cui è stata diagnosticata l'HIV/AIDS e i morti, 2010-2019. Fonte: ECDC, HIV/AIDS surveillance in Europe 2020

Nonostante non tutti i Paesi abbiano riportato i dati in modo costante riguardo la mortalità correlata all'AIDS, con 774 casi nel 2019, si può affermare comunque che dal 2009 le morti siano costantemente diminuite²⁰.

Paese	Numero morti
Austria	24
Belgio	copertura incompleta della sorveglianza per parte del periodo
Bulgaria	17
Croazia	4
Cipro	2
Repubblica Ceca	7
Danimarca	copertura incompleta della sorveglianza per parte del periodo
Estonia	1

²⁰ European Centre for Disease Prevention and Control, World Health Organization, (2020), op.cit.

Finlandia	1
Francia	139
Germania	34
Grecia	36
Ungheria	19
Islanda	0
Irlanda	0
Italia	copertura incompleta della sorveglianza per parte del periodo
Lettonia	30
Liechtenstein	0
Lituania	5
Lussemburgo	4
Malta	0
Paesi Bassi	63
Norvegia	1
Polonia	15
Portogallo	91
Romania	151
Slovacchia	2
Slovenia	2
Spagna	24
Svezia	copertura incompleta della sorveglianza per parte del periodo
Regno Unito	101
Totale	774

Tabella 6. Numero di morti per AIDS in UE, 2019. Nostra rielaborazione da dati ECDC, HIV/AIDS surveillance in Europe 2020

1.2.3 Italia²¹

Nel 2019, in Italia le persone con infezione da HIV in terapia sono oltre 100.000²². L'**incidenza** delle nuove diagnosi di infezione da HIV ha visto un costante aumento dalla seconda metà degli anni '80 del secolo scorso fino a raggiungere un picco di 26,8 nuovi casi per 100.000 residenti nel 1987, per poi diminuire gradualmente negli anni '90, stabilizzandosi, dal 2000, intorno a un'incidenza media di 6-7 casi per 100.000 residenti. Dal 2012 l'incidenza mostra un andamento in diminuzione.

Anno	Numero nuove infezioni
2012	4.162
2013	3.843
2014	3.831
2015	3.598
2016	3.687
2017	3.579
2018	3.003
2019	2.531

Tabella 7. Numero nuove infezioni HIV 2012-2019. Nostra rielaborazione da Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità/COA, Volume 33-numero 11, novembre 2020

Nel 2019, l'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV è stata pari a 4,2 nuove diagnosi per 100.000 residenti. L'Italia si posiziona lievemente al di sotto della media europea (4,7/100.000).

²¹ Tutti i dati presenti nel paragrafo, esclusi quelli esplicitati in nota, sono il frutto dell'elaborazione dei dati del Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità/COA, Volume 33-numero 11, novembre 2020

²² Notiziario Chimico Farmaceutico, Diffusione dell'HIV in Italia, 2019 <https://www.notiziariochimicofarmaceutico.it/2019/06/13/diffusione-dellhiv-in-italia/>

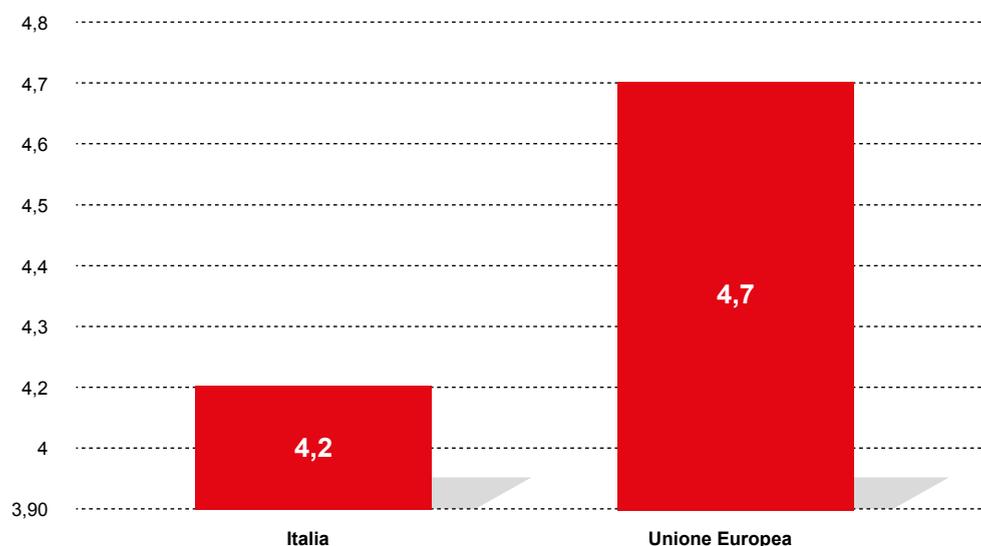


Figura 14. Tassi di incidenza Italia VS media europea. Nostra rielaborazione da Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità/COA, Volume 33-numero 11, novembre 2020

I tassi di incidenza più alti sono stati registrati nel Lazio (5,5/100.000) e in Lombardia (4,9/100.000), i più bassi in Calabria (0,5/100.000); quasi tutte le Regioni del Centro-Nord presentano un'incidenza più elevata rispetto alle Regioni del Sud.

La Regione che nel 2019 ha segnato il maggior numero di casi è la Lombardia (544 casi), seguita dal Lazio (356 casi).

È necessario precisare che i dati relativi all'ultimo anno potrebbero subire delle modifiche a causa di un ritardo di notifica: si stima infatti che ai 2.531 casi del 2019 finora pervenuti al COA manchi ancora un 7% di segnalazioni, portando a circa 2.700 il totale, così come l'incidenza passerebbe da 4,2 a 4,5 casi per 100.000 residenti. Rimane comunque confermata la costante diminuzione del numero delle nuove diagnosi da HIV dal 2012.

Regione	Residenti	% sul totale	N° nuove diagnosi	Incidenza
Piemonte	127	5,0	123	2,9
Valle d'Aosta	8	0,3	8	6,4

Liguria	68	0,3	72	4,4
Lombardia	496	2,7	544	4,9
Prov. Trento	32	19,6	30	5,9
Prov. Bolzano	8	1,2	7	1,5
Veneto	270	0,3	290	5,5
Friuli- Venezia Giulia	34	10,7	41	2,8
Emilia-Romagna	210	1,3	231	4,7
Toscana	143	8,3	155	3,8
Umbria	41	5,6	38	4,6
Marche	52	1,6	56	3,4
Lazio	326	2,1	356	5,5
Abruzzo	37	12,9	33	2,8
Molise	7	1,5	7	2,3
Campania	149	0,3	147	2,6
Puglia	167	5,9	160	4,1
Basilicata	10	6,6	8	1,8
Calabria	9	0,4	4	0,5
Sicilia	207	0,4	195	4,1
Sardegna	29	8,2	26	1,8
Residenza estera	25	1,1	-	-
Residenza non riportata	76	1,1	-	-
Totale	2531	3,0	2531	4,2

Tabella 8. Numero di nuove diagnosi e incidenza HIV per Regione. Nostra rielaborazione da dati Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità/COA, Volume 33-numero 11, novembre 2020

Rispetto alla distribuzione geografica è utile sottolineare l'esistenza di un'importante differenza tra il numero dei casi residenti e quello dei casi segnalati a causa del fenomeno della mobilità sanitaria; essa rappresenta un indicatore indiretto tanto della qualità dell'offerta assistenziale regionale (persone costrette a spostarsi per farsi curare secondo standard adeguati), quanto dello stigma percepito (persone che scelgono di spostarsi per garantire la segretezza circa la propria sieropositività). Le Regioni con la proporzione più alta di casi esportati sono Calabria (50%) e Basilicata (25%); le Regioni con maggiore affluenza di pazienti extra-regionali sono il Friuli-Venezia Giulia (23% di pazienti residenti in altre Regioni), Lombardia ed Emilia-Romagna (10%), Toscana e Lazio (9%).

Per quanto riguarda il **genere** e l'**età** in cui è stata diagnosticata l'infezione da HIV, dal 2012 al 2019 il rapporto maschi/femmine è aumentato, passando da 3,7 a 4 casi di maschi per ogni caso di femmine; nel 2019, le persone che hanno scoperto di essere HIV positive sono maschi nell'80% dei casi.

A eccezione della fascia di età inferiore ai 15 anni, per le femmine si osserva una variazione dal 2012 a oggi per quanto attiene l'età mediana al momento della diagnosi di HIV, con un passaggio da 36 a 39 anni, mentre per i maschi l'età mediana è rimasta invariata a 40 anni.

Le classi di età numericamente più rappresentate sono 30-39 anni (27,4% dei casi) con un'incidenza di 9,8% nuovi casi, e 40-49 anni (24,3% dei casi) con un'incidenza di 6,6 nuovi casi.

La classe di età 25-29 anni (13,2% dei casi) ha riportato l'incidenza più alta (10,4 nuovi casi per 100.000 residenti).

Confrontando questi dati con quelli europei, si evince che:

- in Italia, come in Europa, la classe con la maggiore incidenza riguarda la fascia 25-29 anni, che rappresenta anche la classe di età numericamente più rappresentativa, insieme a quella 30-39;
- per quanto attiene all'incrocio dei dati genere/età, la situazione è molto simile per le femmine, mentre per i maschi la curva italiana è spostata in avanti: mediana intorno ai 40 anni rispetto ai 34 europei.

Sempre rispetto ai nuovi casi di infezione emersi, per il 75% si tratta di cittadini italiani, per il 25% stranieri. Anche in questo caso, l'incidenza più alta riguarda i maschi.

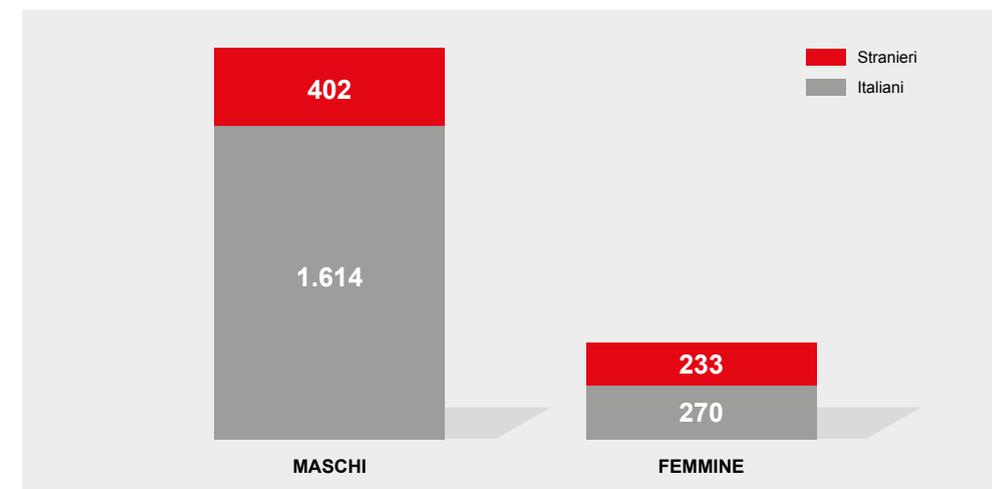


Figura 15. Numero di nuove diagnosi di infezione da HIV in italiani e stranieri per genere. Nostra rielaborazione da dati Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità/COA, Volume 33-numero 11, novembre 2020

Ormai da 10 anni, la proporzione maggiore di casi di HIV è attribuibile alla trasmissione sessuale, che nel 2019 si è attestata all'84,5%. Dal 2012 è stabile la percentuale riconducibile a trasmissione eterosessuale (intorno al 42%), mentre è cresciuta gradualmente quella tra MSM, passando dal 38,2% nel 2012 al 42,2% nel 2019; per la prima volta, la quota di nuove diagnosi HIV attribuibili a MSM è pari a quella ascrivibile a rapporti eterosessuali.

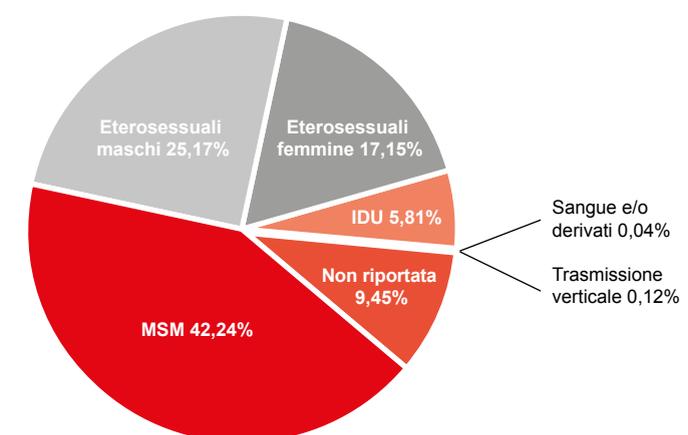


Figura 16. Nuove infezioni da HIV in Italia: modalità di trasmissione. Nostra rielaborazione da dati Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità/COA, Volume 33-numero 11, novembre 2020

Un dato negativo da sottolineare riguarda il fatto che dal 2017 continua a crescere la quota di persone a cui viene diagnosticata tardivamente l'infezione da HIV: nel 2019, infatti, la proporzione di persone con un'infezione da HIV diagnosticata con un numero di linfociti CD4²³ inferiore a 200 cell/μL si attesta al 39,7% e al 58,7% con un numero inferiore a 350 cell/μL. Le percentuali di diagnosi tardive crescono nell'ultimo triennio specialmente negli MSM e negli eterosessuali maschi; gli eterosessuali presentano proporzioni di diagnosi tardive (CD4 < 350 cell/μL) superiori a quelle degli MSM: sono state riportate in 2/3 dei maschi eterosessuali (68,9%) e in più della metà delle femmine (58,3%) con nuova diagnosi HIV. È inoltre evidente una disomogeneità territoriale con estremi che vanno dall'oltre 85% di Valle d'Aosta e Provincia di Bolzano al 25% della Calabria. Siamo quindi ben lontani dal raggiungimento del target UNAIDS fissato nel noto 90%²⁴.

Nel 2019, un terzo delle persone con nuova diagnosi HIV ha eseguito il test a causa di una sospetta patologia correlata o per la presenza di sintomi (33,1%). Gli altri motivi che hanno spinto a sottoporsi al test sono stati: rapporti sessuali non protetti (14,9%), comportamenti a rischio generico (12,7%), accertamenti per altre patologie (9,3%), iniziative di *screening/campagne* informative (8,0%), controlli di routine (4,1%).

I dati sulle infezioni recenti possono essere condizionati da vari fattori quali l'offerta del test HIV sul territorio, le campagne di sensibilizzazione o la percezione del rischio da parte del singolo individuo. Per effettuare una valutazione più accurata sulla percentuale e sulla distribuzione delle infezioni recenti, sarebbe necessario che il test venisse effettuato non solo in un segmento della popolazione, ma in tutte le persone con una nuova diagnosi di HIV.

²³ I linfociti CD4 sono una parte di cellule che compongono i globuli bianchi nel sangue e servono a difendere l'organismo dalle infezioni, con un ruolo molto importante per il sistema immunitario. Nelle persone sane, la conta delle cellule CD4 è compresa tra 600 e 1200 per microlitro di sangue. Nelle persone infette da HIV, il virus entra nelle cellule CD4, distruggendole e andando a indebolire l'intero sistema immunitario.

²⁴ Per un approfondimento sugli obiettivi UNAIDS riassunti nello slogan 90-90-90, si rimanda al paragrafo 1.3

Motivo del test	numero	percentuale
Sospetta patologia HIV correlata/sintomi HIV	753	33,1%
Accertamenti per altra patologia	211	9,3%
Diagnosi di IST/ sospetta IST	74	3,3%
Accertamenti per intervento chirurgico/ricovero	77	3,4%
Controlli legati alla riproduzione	77	3,4%
Scoperta della sieropositività del partner	81	3,6%
Controlli di routine	94	4,1%
Utilizzo droghe	19	0,8%
Iniziative di <i>screening</i> /campagne informative	183	8,0%
Motivo legale amministrativo	4	0,2%
Donazione di sangue	24	1,0%
Rapporti sessuali non protetti	339	14,9%
Comportamento a rischio genetico	288	12,7%
Altro	50	2,2%
Totale	2274	100%

Tabella 9. Motivi di effettuazione del test regione. Nostra rielaborazione dati Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità/COA, Volume 33-numero 11, novembre 2020

Dal 1982, anno della prima diagnosi di AIDS in Italia, al 31 dicembre 2019 sono stati notificati 71.204 casi di AIDS; 45.861 sono stati i decessi registrati al 31 dicembre 2017, ultimo anno disponibile nel database di mortalità dell'ISTAT.

Dei 71.204 casi notificati:

- 54.918 (77,1%) sono maschi
- 812 (1,1%) in età pediatrica (< 13 anni)
- 7.796 (10,9%) stranieri.

L'incidenza dell'AIDS ha avuto un incremento dal 1982 fino al 1995, a cui è poi seguita una rapida diminuzione dal '96 al 2000, e da lì in poi c'è stata una costante lieve diminuzione. Nel 2019, sono stati diagnosticati 571 nuovi casi di AIDS, pari a un'incidenza di 0,9 per 100.000 residenti.

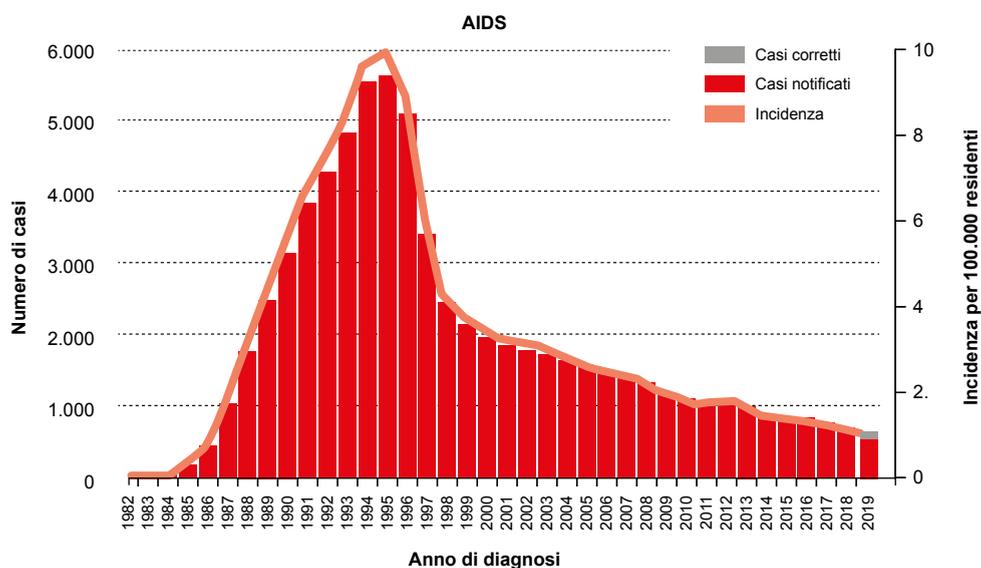


Figura 17. Numero dei casi di AIDS e incidenza per anno di diagnosi (1982-2019). Fonte: Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità/COA, Volume 33-numero 11, novembre 2020

Nell'ultimo biennio 2018-2019 le Regioni che hanno presentato il maggior numero di diagnosi di AIDS sono Lombardia (311), Lazio (203) e Toscana (104). Come per l'HIV, è evidente la persistenza di un gradiente Nord-Sud nella diffusione della malattia nel nostro Paese, come risulta dall'incidenza che è mediamente più bassa nelle Regioni meridionali.

Regione	2018-2019	Incidenza anno 2019
Lombardia	311	1,5
Lazio	203	1,4
Emilia-Romagna	98	1,2

Piemonte	73	0,7
Toscana	104	1,3
Veneto	70	0,7
Liguria	59	1,6
Sicilia	68	0,7
Campania	40	0,1
Puglia	39	0,5
Sardegna	15	0,5
Marche	35	0,8
Abruzzo	29	0,8
Calabria	11	0,3
Umbria	24	1,2
Friuli Venezia Giulia	17	0,7
Prov. Trento	6	0,2
Prov. Bolzano	2	0,2
Basilicata	3	0,0
Molise	2	0,3
Valle d'Aosta	0	0,0
Estera	45	-
Ignota	33	-
Totale	1287	-

Tabella 10. Numero dei casi di AIDS biennio 2018-2019 e incidenza di AIDS nel 2019 per Regione. Nostra rielaborazione da dati Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità/COA, Volume 33-numero 11, novembre 2020

Per quanto riguarda **genere ed età** rispetto ai nuovi casi AIDS nel 2019, l'81% è rappresentato da maschi, mentre la fascia di età maggiormente interessata è quella com-

presa tra i 40 e i 49 anni. A fronte di ciò l'età mediana alla diagnosi di AIDS è di 36 anni per i maschi e di 33 anni per le femmine.

Nel 2019, il 72,6% delle persone diagnosticate con AIDS non ha ricevuto alcun trattamento antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS²⁵.

La proporzione di pazienti con una diagnosi di sieropositività vicina (meno di 6 mesi) alla diagnosi di AIDS è in costante aumento, passando dal 48,2% nel 2000 al 70,6% nel 2019. Nell'ultimo quinquennio si è stabilizzata intorno al 70,6% dei casi.

Si noti che nel 2019 si è assistito a un leggero aumento del tempo medio intercorso tra il 1° test HIV+ e la diagnosi di AIDS, registrando uno spostamento verso un tempo maggiore di sei mesi che è passato dal 24,9% del 2018 al 29,4% del 2019.

Nel periodo 2000-2019 la proporzione tra diagnosi di sieropositività e quella di AIDS è stata più elevata tra coloro che hanno come modalità di trasmissione i rapporti sessuali (eterosessuale 69,6%, MSM 64,7%) e tra gli stranieri (72,0%). Questi risultati indicano che molti soggetti ricevono una diagnosi di AIDS avendo scoperto da poco tempo la propria sieropositività.

Per quanto riguarda le modalità di trasmissione nel biennio 2018-2019, la percentuale maggiore è da individuarsi nei rapporti eterosessuali, seguiti da quelli MSM.

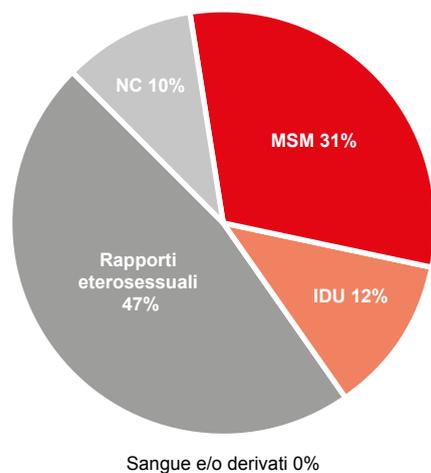


Figura 18. Numero dei casi di AIDS in adulti, per modalità di trasmissione nel biennio 2018-19. Nostra rielaborazione da dati Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità/COA, Volume 33-numero 11, novembre 2020

²⁵ SIMIT, Ministero della Salute, Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1, Edizione 2017: "L'inizio della terapia antiretrovirale (ART) è da correlare a molteplici fattori che riguardano sia la salute della persona con HIV, a breve e a lungo termine, sia il ruolo della ART nella riduzione della trasmissibilità dell'infezione stessa, per queste ragioni si suggerisce una forte raccomandazione a iniziare la ART a tutte le persone con infezione da HIV. L'inizio immediato della ART, senza attendere i risultati dei test genotipici e HLA-B*5701, offre l'opportunità di ridurre significativamente la frequenza delle cellule che contengono il DNA virale."

La popolazione straniera in Italia ha contribuito negli anni a un incremento costante del numero di diagnosi di AIDS, con un passaggio da una media annua del 4,1% per le diagnosi antecedenti al 1998, al 14% tra il 2000-2001 e al 29,7% nel biennio 2018-2019. Nonostante il numero dei casi di AIDS in Italia sia diminuito, la proporzione di casi in persone originarie di altre Nazioni è duplicata tra il 2000 e l'ultimo biennio. I casi provenienti dall'Africa costituiscono sempre la quota più elevata, ma un aumento consistente si è osservato nell'ultimo decennio per i casi originari dell'Europa Centro Orientale.

Nel periodo 2010-2019, la Nigeria è la Nazione che ha avuto il maggior numero di notifiche (261 casi, 9,4%), seguita dalla Romania (234 casi, 8,4%) e dal Brasile (202 casi, 7,3%). La quota di donne provenienti dall'Europa (45,5%) e dall'Africa (oltre 40%) è il doppio di quella proveniente da altri Paesi. Nell'ultimo decennio, la trasmissione per via eterosessuale costituisce la modalità principale per i casi provenienti dall'Africa (72,5% nei maschi e 90,9% nelle femmine), mentre la quota di MSM è prevalente nei casi provenienti dall'America (70%) ed Europa (29,2%). Sono diminuiti nell'ultimo decennio i casi attribuibili a IDU di genere maschile originari dell'Europa (da 25,1% a 15,6%) e Africa Settentrionale (da 37,6% a 19%).

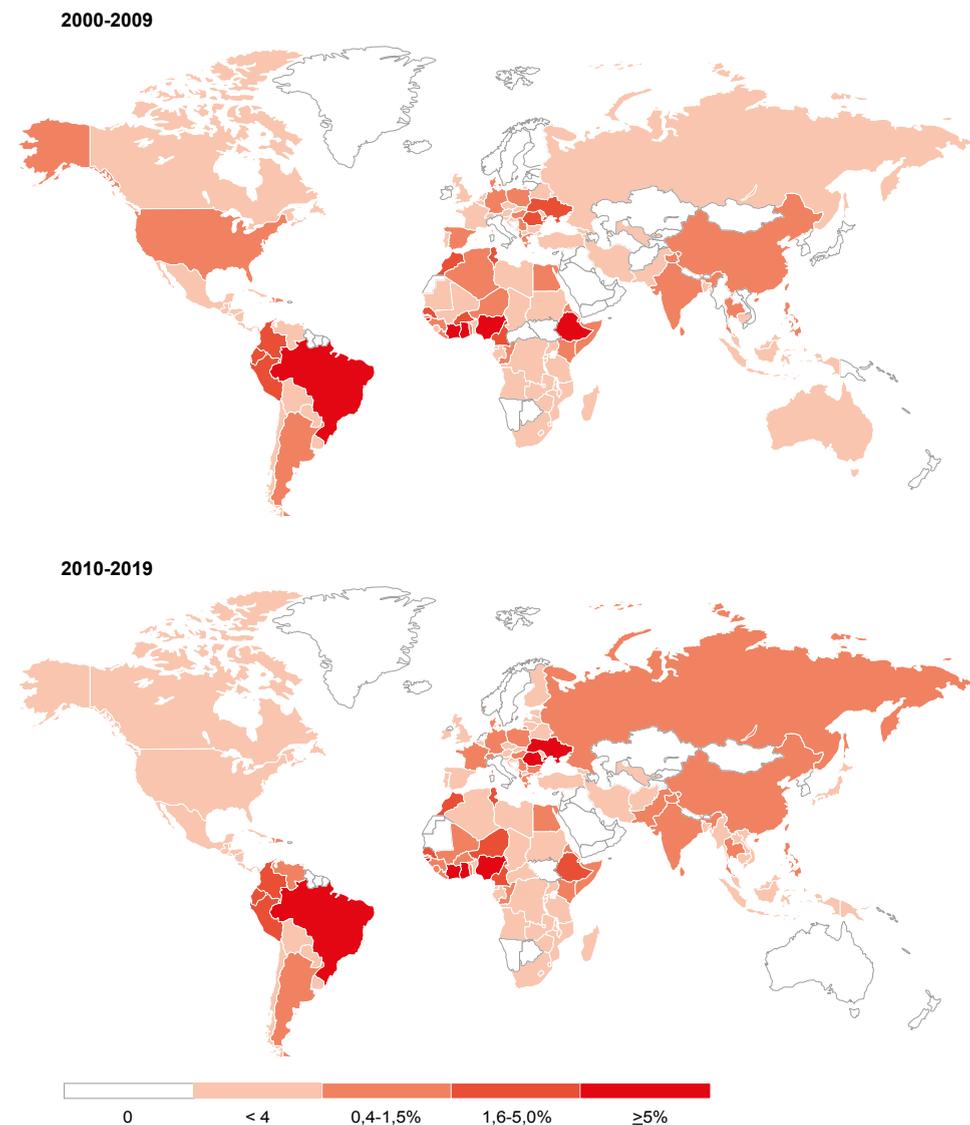


Figura 19. Distribuzione percentuale dei casi di AIDS in Italia per Paese di origine e decennio di diagnosi.
Fonte: Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità/COA, Volume 33-numero 11, novembre 2020

Analogamente a quanto accaduto per le persone di nazionalità italiana, è aumentato il numero di coloro che scoprono di essere positivi all'HIV a ridosso della diagnosi di AIDS tra il 2000 e l'ultimo biennio. La popolazione straniera rappresenta un sottogruppo che richiede particolare attenzione in termini di prevenzione e per questo motivo è fondamentale facilitare l'accesso al test HIV e garantire un adeguato supporto,

che tenga conto delle diversità linguistiche, culturali e sociali.

I motivi che spingono ad effettuare più frequentemente i test HIV sono simili tra italiani e stranieri, tuttavia si rilevano differenze relativamente agli accertamenti per patologie non HIV correlate, che rappresentano un motivo più frequente tra gli italiani, mentre gli stranieri vengono diagnosticati più spesso in occasione di una gravidanza. Queste differenze sono da attribuire, in buona parte, alle diverse caratteristiche per genere ed età nei due gruppi di popolazione. Gli italiani, infatti, hanno un'età mediana alla diagnosi di circa dieci anni superiore a quella degli stranieri e, tra gli stranieri, quasi la metà delle diagnosi è costituita da donne.

È fondamentale soffermarsi anche sulla popolazione transgender in Italia, che, come già detto in precedenza, fa parte di quelle che vengono definite *key population*, ovvero quel sottogruppo della popolazione generale che è esposto ad un maggiore rischio di contrarre l'HIV. La maggiore criticità che a monte ostacola una efficace programmazione sanitaria per questa fascia di popolazione è dovuta al fatto che non si dispone di dati aggiornati e precisi sulla numerosità delle persone transgender. Il problema è da attribuire principalmente a due motivi: il primo è il fatto che non ci siano criteri metodologici univoci per quanto riguarda gli studi di popolazione, ovvero i soggetti da considerare nelle analisi; il secondo motivo è dovuto al fatto che c'è una tendenza delle persone transgender a rinunciare a vivere in modo esplicito e comunitario la propria condizione. Detto questo, si può ipotizzare una stima tra le 200.000 e le 680.000 persone transgender in Italia, di cui 96.800/329.120 uomini transgender e 103.200/350.880 donne transgender²⁶.

Sono molti i fattori che rendono le persone transgender più vulnerabili al rischio di contrarre l'HIV: la condizione di isolamento e di abuso fisico, la maggiore facilità e frequenza nello sviluppare problemi di salute mentale - probabilmente a causa della coincidenza di difficoltà economiche e lavorative che portano ad assumere comportamenti rischiosi per la salute - il basso grado di informazione rispetto al contagio a causa di una tendenza a disinteressarsi della propria salute e una poca fiducia nei confronti dei medici, e la forte stigmatizzazione della condizione transgender che rappresenta una barriera importante alla possibilità di prendersi cura di sé e fare i test dell'HIV.

Le donne transgender straniere, nella maggior parte dei casi, sono anche *sex worker* a causa della difficoltà di trovare impieghi diversi.

Da una ricerca svolta da NPS Italia Onlus²⁷, che ha coinvolto 35 centri di infettivologia

²⁶ Dato stimato da Fondazione the Bridge su dati internazionali: Deutsch M.B., LGBT health, 2016; Collin L. et al., J Sex Med, 2016; Zucker K.J., Sexual Health, 2017

²⁷ Formisano M., Errico M., Giacomelli A., Bernacchia D., Casella G., Toscano A., Brogonzoli L., Transgender people and HIV, 2020

in tutto il territorio nazionale, dove Roma è risultata essere la città in Italia in cui sono presenti tre centri con il maggior numero di pazienti transgender HIV positivi, è emerso che i pazienti transgender italiani rappresentano il 22% (257 su 1170 pazienti totali), con una preponderanza della componente AMAB (*Assigned Male At Birth*), che rappresenta l'82,7% (968 su 1.170).

È risultata piuttosto bassa la percentuale di pazienti in terapia ormonale (32,8%, 384 su 1.170) probabilmente perché le persone in carico avevano già da tempo avviato il percorso di transizione; la compresenza di terapia ormonale e antiretrovirale può essere un problema in termini di aderenza alla terapia antiretrovirale. Dalla *survey*, è stato confermato il fatto che la maggior parte della popolazione transgender sieropositiva è *sexworker* (74,8%, 875 su 1.170).

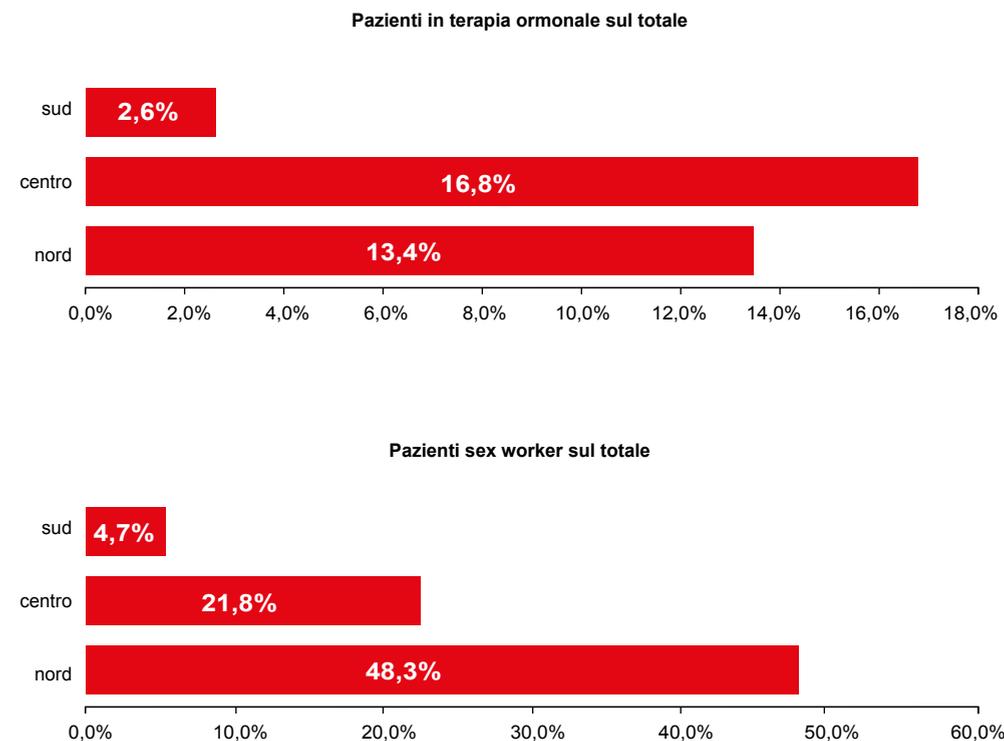
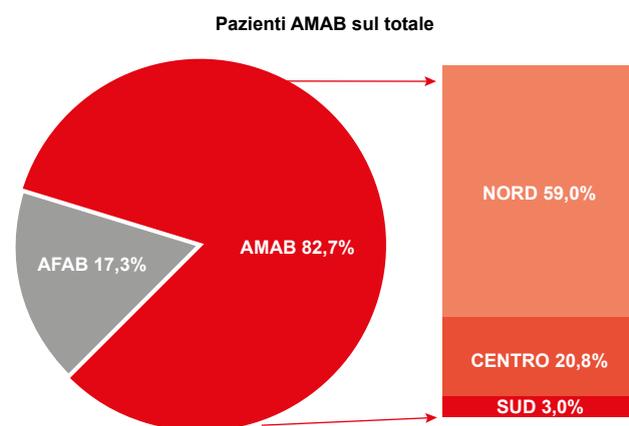
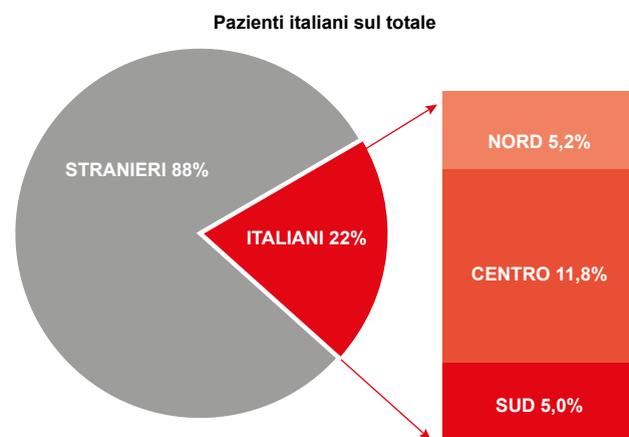


Figura 20. Caratteristiche principali dei pazienti in cura nei centri oggetto dell'analisi. Fonte: Transgender people and HIV

Il 22,5% (263 su 1170) dei pazienti nel corso della presa in carico ha manifestato eventi AIDS, cosa che fa pensare possano esserci problemi nel mantenere l'aderenza, soprattutto riguardanti il timore di interazione con il trattamento ormonale, mentre sono il 17,2% (201 su 1170) quelli che si sono presentati già con una diagnosi di AIDS.

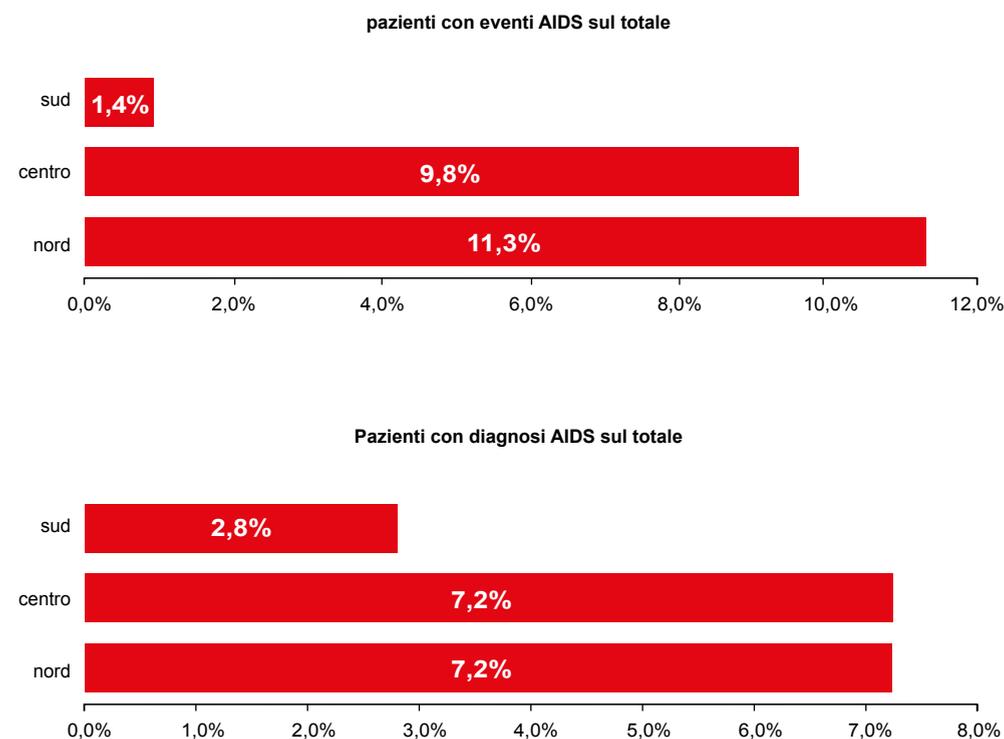


Figura 21. Principali aspetti clinici rispetto alla popolazione in cura nei centri oggetto dell'analisi. Fonte: Transgender people and HIV

Da questi dati si evince una difficoltà nell'agganciare le persone transgender sieropositive, ovvero riuscire a sottoporle a una diagnosi, e c'è anche una difficoltà a rimanere aderenti alla terapia, mentre quasi il 100% dei pazienti rimane agganciato ai centri. La popolazione transgender risulta essere ancora una popolazione fragile rispetto a quella cisgender, per cui è importante tenere alto un livello di attenzione.

1.3 90-90-90...90

1.3.1 Obiettivo 2020: 90-90-90

Nel dicembre del 2013, il Consiglio di coordinamento del programma UNAIDS si rivolse a UNAIDS affinché sostenesse gli sforzi nazionali e regionali per stabilire nuovi obiettivi di trattamento dell'HIV. In risposta, gli *stakeholder* coinvolti effettuarono una serie di consultazioni riguardo nuovi obiettivi strategici da raggiungere in tutto il mondo entro il 2020, arrivando a definirne i tre essenziali, riassunti nello slogan "90-90-90" e declinabili secondo tre percorsi di azione differenziati:

- diagnosi per il 90% delle infezioni da HIV, ossia strategia di azione per l'intercettazione del sommerso;
- avvicinamento del 90% delle persone sieropositive al percorso terapeutico, ossia *linkage to care*;
- abbattimento della carica virale per il 90% delle persone in terapia, ossia *continuum of care e retention in care*.

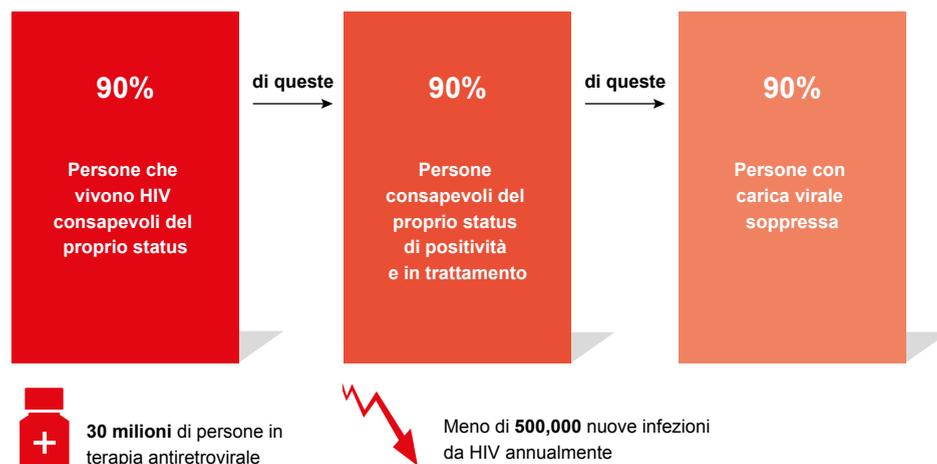


Figura 22. Cosa significa 90-90-90. Fonte: UNAIDS, 90-90-90 - An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic

Il raggiungimento del primo obiettivo, quello della consapevolezza del proprio stato di sieropositività da parte del 90% della popolazione, è il passo prioritario da compiere senza il quale i successivi sforzi risulterebbero vani.

È, quindi, necessaria la messa in atto di strategie e azioni mirate all'aumento di persone che si sottopongono ai test, strategie che devono essere combinate e differenziate per massimizzare il raggiungimento dei vari target di popolazione, soprattutto quelle più a rischio.

Far crescere la percentuale di persone sieropositive consapevoli del proprio stato richiede un superamento di un approccio passivo che prevede la presunzione di responsabilità personali rispetto alla comprensione di essere a rischio e farsi avanti a fare il test, senza nessun tipo di educazione e sostegno al riguardo. Sono, invece, necessarie iniziative proattive e basate sui diritti delle persone sieropositive, come una sensibilizzazione generale, test mirati alle *key population*, investimenti in strategie volti all'aumento della domanda di servizi che si occupano di fare test e consulenza, l'utilizzo di una più ampia gamma di test, promozione dell'auto-test e campagne informative per i più giovani.

Un esempio concreto di risposta a sostegno di questo obiettivo sono i *Checkpoint Community Based*: centri gestiti dalle associazioni, in collaborazione con i Comuni e con le Strutture Sanitarie territoriali, dedicati alla prevenzione dell'HIV e delle altre infezioni sessualmente trasmesse. In Italia sono presenti a Milano, Bergamo, Bologna, Sanremo e Palermo.

Anche per quanto riguarda il secondo obiettivo, è necessario che i diversi Paesi mettano in atto azioni strategiche mirate, come per esempio la promozione dei benefici rispetto all'inizio precoce della terapia²⁸; è opportuno massimizzare i modelli volti al *linkage to care* delle persone con nuova diagnosi, migliorandone l'efficienza clinica, responsabilizzando i pazienti e offrendo approcci personalizzati che rafforzino la loro aderenza alla terapia. Per fare in modo che si raggiunga e mantenga un alto livello di copertura della terapia, è necessario che quest'ultima, compresi i test diagnostici, siano gratuiti per tutti.

Per garantire tassi alti di abbattimento della carica virale e una continuità della terapia è fondamentale stabilire strategie e sistemi che prevedano anche il coinvolgimento della *community* per rafforzare l'adesione al trattamento e riducano il numero di pazienti che abbandonano la terapia. Il raggiungimento del terzo obiettivo richiede, infatti, che le persone HIV+ comprendano la necessità di sottoporsi in maniera continuativa alla terapia e a un monitoraggio regolare per verificare il successo della stessa. Come detto, per raggiungere il terzo 90 ogni persona che inizia la terapia deve poter avere accesso al test della carica virale, strumento essenziale che consente di effettuare valutazioni pro-

²⁸ Gli studi START (INSIGHT START Study Group, Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection, 2015) e Temprano (Temprano ANRS 12136 Study Group, A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa, 2015) indicano chiaramente che la cART è associata ad un beneficio clinico sulla progressione verso l'AIDS o la morte anche in soggetti con linfociti T CD4+ > 500 cellule/uL. Lo studio SMART ha mostrato come l'inizio precoce della terapia sia in grado di proteggere dallo sviluppo non soltanto di eventi AIDS, ma anche di tumori, soprattutto HIV correlati.

gnostiche e di monitorare l'efficacia del trattamento terapeutico; ogni persona sieropositiva ha il diritto di conoscere la propria carica virale. In aggiunta, oltre a ottimizzare i risultati della terapia, i test della carica virale aiutano a ridurre i costi di cura; nei Paesi in cui non sono disponibili, i clinici non sono in grado di monitorare adeguatamente i fallimenti iniziali e di sostenere i pazienti che hanno difficoltà ad aderire alla terapia, con la conseguenza che a persone cui potevano essere preservati regimi di prima linea meno costosi con un supporto all'aderenza efficace, vengono invece cambiati prematuramente in regimi di seconda o terza linea più costosi²⁹.

Obiettivi raggiunti? Siamo oramai nel 2020 ed è, quindi, legittimo chiedersi se gli obiettivi siano stati raggiunti. Indubbiamente, sono stati compiuti molti progressi.

A livello globale, tra tutte le persone che vivono con l'HIV, l'81% è a conoscenza del proprio stato di sieropositività, il 67% ha accesso alla terapia antiretrovirale e il 59% ha una carica virale soppressa³⁰.

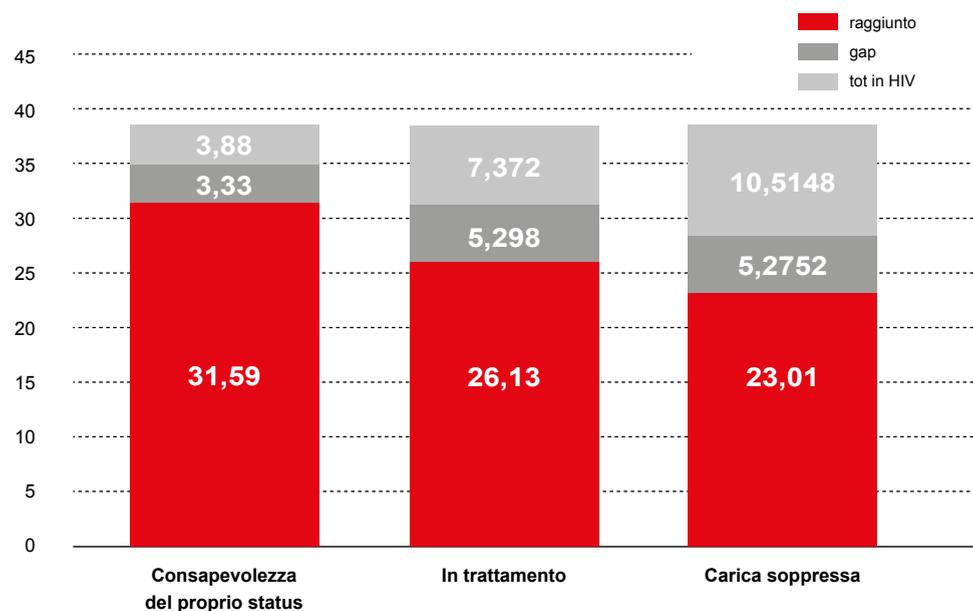


Figura 23. HIV testing and treatment cascade, 2019. Nostra elaborazione dati da UNAIDS-Seizing The Moment: Global AIDS Update 2020

²⁹ UNAIDS, 90-90-90 - An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic, 2017, https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en.pdf

³⁰ UNAIDS, Fact Sheet-World AIDS Day 2020, op.cit.

Miglioramenti per quanto riguarda l'efficacia della terapia, così come l'aumento del numero di diagnosi e di persone che vi accedono si possono presumere per il fatto che i tassi di soppressione della carica virale tra tutte le persone che convivono con l'HIV sono aumentati del 44% tra il 2015 e il 2019, arrivando a una media globale dell'81%. Sono dunque stati fatti enormi passi avanti negli ultimi anni, pur non arrivando all'obiettivo prefigurato dal terzo 90. Inoltre, una volta che le persone sieropositive iniziano la terapia, la maggior parte di esse risulta essere aderente raggiungendo la soppressione virale.

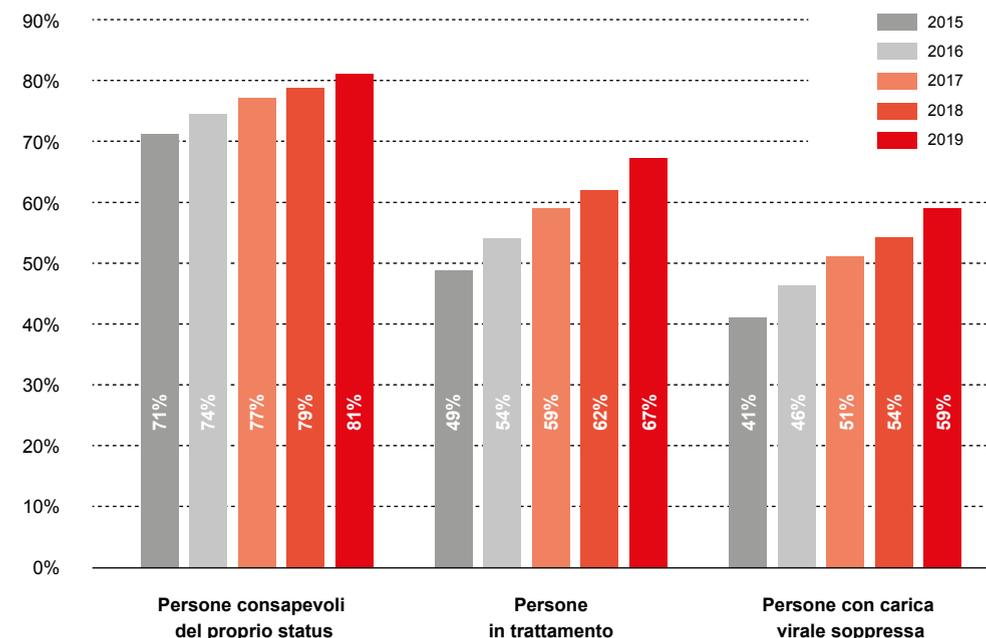


Figura 24. HIV testing and treatment cascade 2015-2019. Nostra rielaborazione da UNAIDS-Seizing The Moment: Global AIDS Update 2020

Sono stati fatti progressi anche per il secondo 90, con l'82% delle persone consapevoli del proprio stato e in terapia antiretrovirale³¹. Di queste, circa l'88% a livello mondiale hanno carica virale soppressa; pur rappresentando un ottimo risultato rispetto alla globalità della storia della patologia, ciò significa che sono ancora 17,7 milioni le persone la cui carica virale non è soppressa e che rischiano di mettere in pericolo la propria salute e quella degli altri.

³¹ Ibidem



Figura 25. Progressi obiettivi 90-90-90 a livello mondiale, 2019. Fonte: UNAIDS-Seizing The Moment: Global AIDS Update 2020

È quindi evidente che, nonostante gli sforzi e i continui progressi, non sia stata raggiunta la meta prestabilita. L'obiettivo verso cui la tensione è maggiore (il primo) presenta un range molto ampio (68-95%); la forbice è meno ampia per quanto attiene al numero di persone in trattamento che, a fronte di una media pari al 67%, presenta punte che vanno dal 54 al 79%.

Molto lontano dall'obiettivo il risultato circa la soppressione della carica virale che, ad oggi, risulta pari al 59% a livello globale (range: 49-69%).

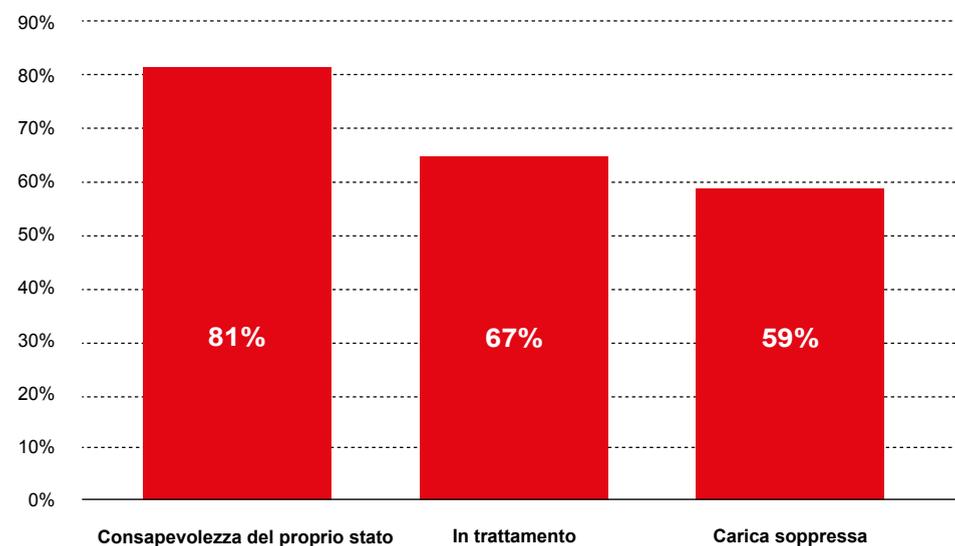


Figura 26. 90-90-90: risultati nel 2020 (su dati 2019). Nostra rielaborazione da UNAIDS-Seizing The Moment: Global AIDS Update 2020

Il raggiungimento degli obiettivi UNAIDS 90-90-90 presenta ancora parecchi problemi nei vari Paesi del mondo e in maniera differenziata. Per esempio, mentre in Italia esiste un importante problema di diagnosi tardiva, in Africa e in altri Paesi a basso reddito le maggiori difficoltà sono rappresentate dal *linkage to care* e dalla *retention in care*³².

I progressi variano quindi da Paese a Paese, l'Africa Subsahariana ha fatto numerosi progressi, ed è seconda soltanto all'Europa centrale ed occidentale e al Nord America. Altre regioni, invece, sono molto lontane dal raggiungimento degli obiettivi: in Medio Oriente e nel Nord Africa, per esempio, soltanto il 52% è a conoscenza del proprio stato, il 38% è in terapia e il 32% ha una carica virale soppressa. Nell'Est Europa e Asia centrale, dove il 70% delle persone con HIV ha una diagnosi, c'è un grande divario tra accesso al test e inizio della terapia: solo il 63% delle persone che sanno del loro stato sono anche sotto terapia, cosicché solo il 41% ha una carica virale soppressa³³.

Il raggiungimento dei tre obiettivi ha come conseguenza che alla fine del 2019 14 Paesi hanno raggiunto il terzo obiettivo almeno al 73%: Australia, Botswana, Cambogia, Eswatini, Irlanda, Namibia, Paesi Bassi, Ruanda, Spagna, Svizzera, Thailandia, Uganda, Zambia e Zimbabwe. Due di questi Paesi, Eswatini e Svizzera, hanno addirittura superato gli obiettivi prefissati per il 2030, con l'86% delle persone sieropositive con carica virale soppressa³⁴.

Tra le varie aree europee, quella con i migliori risultati è quella occidentale, e l'Italia, seppur i dati più recenti risalgono al 2018, riporta un 88 – 87 – 87: 88% di diagnosi, 87% di persone in terapia e 87% di persone con carica virale soppressa³⁵.

³² The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa, The New England Journal of Medicine, 2015

³³ UNAIDS, Seizing The Moment. Global AIDS Update 2020, https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2020_global-aids-report_en.pdf

³⁴ Ibidem

³⁵ Federfarma.it- Aids: Italia vicina a obiettivi Onu per 2020, in linea con Ue, 30 novembre 2020 <https://www.federfarma.it/Edicola/Filodiretto/VediNotizia.aspx?id=18308&titolo=Aids-Italia-vicina-a-obiettivi-Onu-per-2020,in-linea-con-Ue>

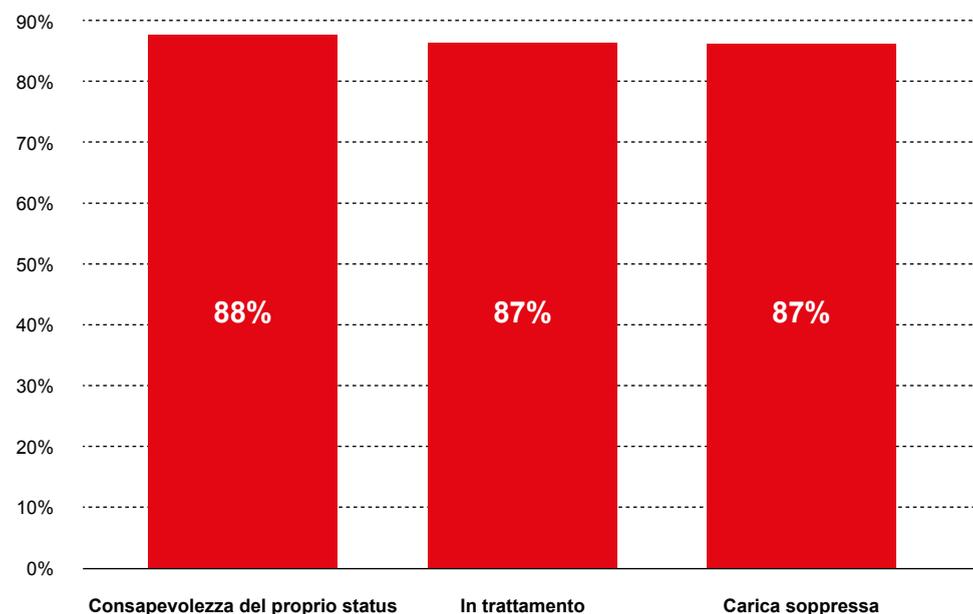


Figura 27. Verso l'obiettivo 90-90-90/2020. Stato dell'arte in Italia. Nostra elaborazione

1.3.2 Obiettivo 2030: 95-95-95

La strategia "95-95-95" è stata annunciata nel 2014 da UNAIDS che ha pubblicato un rapporto intitolato *Fast Track: Ending the AIDS epidemic by 2030* che delinea nuovi obiettivi per porre fine all'epidemia di AIDS entro il 2030 e prevenire quasi 28 milioni di nuove infezioni da HIV e 21 milioni di decessi correlati all'AIDS:

- 95-95-95: il 95% delle persone con HIV conosce il proprio stato, il 95% delle persone che conoscono il proprio stato sono in terapia antiretrovirale e il 95% delle persone in ART sono con carica virale soppressa
- Ridurre il numero annuo di nuove infezioni da HIV tra gli adulti a 200.000
- Fare in modo che nessuno sia discriminato³⁶.

³⁶ UNAIDS - Fast Track: Ending the AIDS epidemic by 2030, 18 novembre 2014

OBIETTIVI DA RAGGIUNGERE



Figura 28. Gli obiettivi 2030

Sebbene il raggiungimento di questi obiettivi richiederà investimenti aggiuntivi e la messa in campo di strategie mirate, il loro mancato raggiungimento potrebbe rappresentare una battuta d'arresto per la risposta all'AIDS e il numero di nuove infezioni e decessi potrebbero ricominciare a crescere. Inoltre, investire subito aiuterebbe a risparmiare denaro a lungo termine: l'UNAIDS stima che verrebbero risparmiati 24 miliardi di dollari in futuri costi di trattamento.

	Persone sieropositive consapevoli del loro stato	Persone sieropositive consapevoli del loro stato e in terapia	Persone in terapia e con carica virale soppressa
Obiettivi 2020 quasi raggiunti (85-89%)	Brasile Burundi Cuba Italia Romania Rwanda Spagna Uganda Stati Uniti	Algeria Botswana Cuba Irlanda Italia Lussemburgo Malawi Perù Portogallo Slovacchia	Etiopia Guyana Italia Lussemburgo Portogallo Zimbabwe
Raggiungimento degli obiettivi 2020 (90%)	Australia Botswana Cile Guyana Irlanda Kenya Malawi Paesi bassi Sud Africa Svizzera Zambia Zimbabwe	Australia Burkina Faso Etiopia Germania Marocco Namibia Paesi Bassi Singapore Spagna Uganda Tanzania Zimbabwe	Brasile Cile Kenya Malawi Marocco Namibia Rwanda Singapore Sud Africa Spagna Trinidad and Tobago Uganda Tanzania Zambia
Raggiungimento degli obiettivi 2030 (95%)	Eswatini Namibia	Burundi Cambogia Danimarca Eswatini Haiti Rwanda Senegal Svizzera Zambia	Australia Botswana Cambogia Eswatini Germania Irlanda Giappone Myanmar Paesi bassi Svizzera Tailandia Vietnam

Tabella 11. Progressi obiettivi 90-90-90 per Paese. Nostra rielaborazione da UNAIDS-Seizing The Moment: Global AIDS Update 2020

1.3.3 Un quarto 90

Il raggiungimento - o l'avvicinamento - ai tre obiettivi 90-90-90 da parte di diversi Paesi del mondo ha migliorato significativamente la sopravvivenza delle persone sieropositive. In conseguenza di ciò, negli anni si è assistito allo spostamento dell'attenzione da approcci prettamente clinici, che consideravano la soppressione virale il target più rilevante nel trattamento dell'HIV, alla focalizzazione sul concetto dell'*Health-Related Quality of Life* come obiettivo strategico per dare completezza al sistema di assistenza socio-sanitaria.

Sebbene l'attenzione verso la "nuova" condizione di cronicità delle persone che convivono con l'HIV (PLWHIV) sia stata comunque presa implicitamente in considerazione dall'OMS sin dal 2016³⁷, è mancata una concreta assunzione dei bisogni dei pazienti rispetto a quanto da loro percepito in termini di impatto di una malattia c.d. *long life* sulla qualità della vita.

Per questo motivo, è stato proposto³⁸ di aggiungere ai tre target di UNAIDS anche un "quarto 90", per assicurare che il 90% delle persone con carica virale soppressa abbiano una buona qualità della vita.

Il concetto è, per forza di cose, molto ampio, estendendosi a tutti quegli aspetti personali, sociali, relazionali, lavorativi, indubbiamente sanitari e anche politici, caratterizzanti l'esistenza di una persona, esistenza che, nonostante l'HIV, deve poter essere dignitosa e "garantita" dagli stessi diritti di chi è sano. Il fatto che ad oggi la discriminazione nei confronti delle persone sieropositive continui a esprimersi in diversi contesti di vita, compreso quello dei rapporti di lavoro, dove è ancora diffusa la pratica di indagare sullo stato di salute di aspiranti dipendenti come requisito necessario per ottenere un impiego, rientra sicuramente tra le questioni che il quarto 90 dovrebbe affrontare. E qui usiamo il verbo "affrontare" nell'accezione inglese *to tackle*, usata tipicamente in ambito sportivo nel gioco del rugby, ad indicare il "placcaggio".

Come si vedrà più avanti in questo lavoro³⁹, tra gli aspetti che dovrebbero comporre l'indagine relativa al quarto 90, rientra sicuramente il punto di vista del paziente, riferito attraverso strumenti che ne misurano l'auto-percezione non solo con riguardo ad *outcome* attinenti alla pratica clinica, ma rispetto all'intera esperienza della persona.

Attraverso l'analisi dei risultati derivanti da questionari⁴⁰ o altre fonti di informazione somministrati ai pazienti, il medico, le aziende farmaceutiche e gli enti *no profit*

³⁷ Lazarus J.V., Safreed-Harmon K., Barton S.E., et al., Beyond viral suppression of HIV – the new quality of life frontier, BMC Medicine, 2016

³⁸ Ibidem

³⁹ Si veda capitolo IV

⁴⁰ Come i Patient Reported Outcomes Measure (PROMs), di cui si tratterà ampiamente nel capitolo IV

impegnati in sperimentazioni e *trial*, le strutture di assistenza e il sistema sanitario in generale, possono ottenere dati rilevanti sull'aderenza, la gravità della malattia, la gestione del dolore, lo stigma, la funzionalità psico-fisica, la soddisfazione terapeutica, la sintomatologia e i cosiddetti *unmet needs* (bisogni insoddisfatti) relativi, soprattutto all'offerta di salute⁴¹.

Depressione, ansia, paura di trasmettere l'HIV, apprensione riguardo una possibile discriminazione e una serie di altri problemi impediscono a molte persone sieropositive di vivere la loro quotidianità.

Nadir, un'associazione italiana *no profit* di pazienti, ha svolto un'analisi con l'obiettivo di valutare il divario nel raggiungimento del "quarto 90" in Italia: 407 persone con HIV e viremia non rilevabile hanno compilato un questionario a risposta multipla tra la fine del 2017 e l'inizio del 2018.

Il campione comprendeva vari gruppi che riportavano le loro esperienze, dalla scoperta del loro status di HIV-positività all'inizio della terapia antiretrovirale. I risultati del questionario dicono che in Italia l'obiettivo sia stato raggiunto dal 40% della popolazione in esame. I principali fattori riportati che impedirebbero il raggiungimento dell'obiettivo sono 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 cronica⁴².

Risulta ormai necessario che, nell'adottare una visione più ampia del paziente in relazione alla sua esistenza a 360 gradi, i sistemi sanitari di tutto il mondo focalizzino maggiormente l'attenzione sulla personalizzazione e sui bisogni dei singoli individui, per soddisfarne con successo le esigenze, nell'ottica della cronicizzazione della malattia e dell'aumentata sopravvivenza, oramai assimilabile a quella della popolazione generale. È un dovere della comunità globale approcciarsi ad una visione della salute in senso olistico⁴³.

1.4 Stigma

La parola stigma, nell'uso letterale, significa marchio, impronta, carattere; in psicologia sociale indica l'attribuzione di qualità negative a una persona o a un gruppo di

⁴¹ Andreoni M. et al., POSITION PAPER. Misurare il valore delle nuove terapie attraverso i Patient Reported Outcomes (PROs): il caso dell'infezione cronica da HIV, Tendenze nuove, 2020

⁴² Marcotullio S., David Osorio D., Mattia Martini M., Von Schösser F., Challenges in understanding the health related quality of life of people living with HIV: a 4th 90 measure in Italy, Journal of HIV and Ageing, 2019

⁴³ Kall M., Marcellin F., Harding R., Lazarus J.V., Carrieri P., HIV Outcomes beyond Viral Suppression 2-Patient-reported outcomes to enhance person-centred HIV care, Lancet, 2020

persone, soprattutto rivolta alla loro condizione sociale e reputazione: un individuo, un gruppo colpito da stigma psico-fisici, razziali, etnici, religiosi⁴⁴. Lo stigma non è facile da riconoscere perché corrisponde a una forma di consenso collettiva, da intendersi come un pregiudizio che un gruppo dominante (spesso solo per una questione meramente numerica) ha nei confronti di un altro che considera possedere caratteristiche che si allontanano dalla presunta "normalità".

Spesso coloro che vengono stigmatizzati non si inquadrano in quest'ottica, ma sono le persone "normali" a definirli diversi e a inserirli entro categorie ben definite. La stigmatizzazione, quando viene percepita, diviene un forte fattore di stress per coloro che vengono stigmatizzati, portando a un sentimento di solitudine, all'idea di poter contare solo sul supporto di persone che si trovano nella stessa condizione, oppure ad un tentativo di ribellione verso questo fenomeno, cercando di nascondere gli indizi su cui si fonda lo stigma e soffocando quei comportamenti che lo renderebbero manifesto. Infine, lo stigma può trasformarsi in *self-stigma* e a un desiderio di alienazione⁴⁵.

La definizione di stigma si applica perfettamente alla condizione di discriminazione in cui spesso si trovano le persone con HIV. Sono molti i motivi che hanno portato a una stigmatizzazione, quali il fatto che l'AIDS sia una malattia curabile ma non guaribile, e che sia una malattia infettiva che si trasmette tramite rapporti sessuali e l'utilizzo di droghe. Tutti questi pregiudizi possono portare a vedere la persona con HIV come qualcuno che "se l'è cercata" o si è meritato l'infezione.

Purtroppo, per quel che riguarda il nostro Paese, tale condizione può riassumersi con quanto ha rappresentato il noto spot de "L'alone viola"⁴⁶, il cui slogan "AIDS. Se lo conosci lo eviti. Se lo conosci non ti uccide" sembrò passare dalla definizione della malattia a un'attribuzione delle persone sieropositive.

⁴⁴ Dizionario Treccani

⁴⁵ Battistella A., Brogonzoli L., De Luca V., Nicotera B., Sacchi M., Il libro bianco sulla schizofrenia, 2020

⁴⁶ Negli Anni '80 la gravità della AIDS è esplosa e, a fronte di ciò, la paura prese il sopravvento e la disinformazione portò a credere che qualsiasi contatto poteva veicolare e trasmettere il pericoloso virus. In Italia, la prima campagna contro l'AIDS fu gestita da Pubblicità Progresso senza alcun tipo di apporto governativo, mentre solo nel 1989 ne fece una il Ministero della Sanità con l'obiettivo di fornire informazioni e chiarimenti su come avveniva la diffusione della malattia, come prevenirla e chiarendo che il "contatto umano" non era fonte di rischio. È stato stimato che, grazie a questa campagna, la percentuale di coloro che riconoscevano l'Aids come malattia era passato dal 36,5% al 51%. Un buon risultato, ma non sufficiente: venne, quindi, progettata una nuova campagna informativa più incisiva. Così apparve in TV la tristemente nota pubblicità con "l'alone viola"

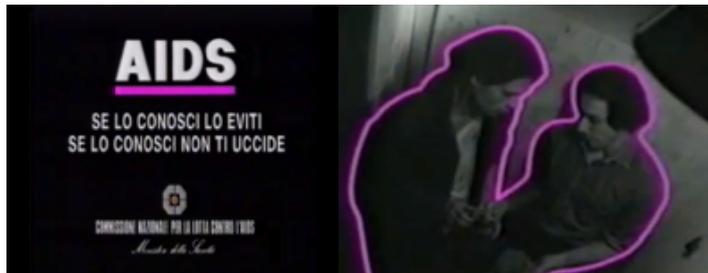


Figura 29. Campagna del Ministero della Salute per la prevenzione dell'AIDS, 1990

In Italia, la prima ricerca/progetto sul tema stigma si è svolta tra il 2010 e il 2011⁴⁷. Il progetto offre una fotografia della situazione in Italia, evidenziando che lo stigma è fortemente presente tra gli operatori sanitari, la gente comune, i familiari dei partner sieropositivi e tra le persone con HIV. Lo stigma associato all'HIV ha un alto costo sia a livello individuale che comunitario; scoprire di avere l'HIV può significare cambiare il modo di percepire sé stessi, la propria identità e il proprio futuro, alimentando un'auto-discriminazione parallela allo stigma. La persona sieropositiva può temere per il suo lavoro, per la sua salute e per la sua famiglia. Perdonare a sé stessi di aver contratto l'HIV e accettare di dover vivere con l'infezione è per molti un processo lungo ed emotivamente doloroso. Lo stigma può rappresentare una fortissima barriera anche per l'accesso alle cure: in tredici Paesi che riportano dati al riguardo, la percentuale di persone sieropositiva che ha segnalato il fatto che gli sia stata negata l'assistenza sanitaria almeno una volta a causa del proprio stato, varia dall'1,7% in Malawi fino al 21% in Perù e Tagikistan. Sono comuni procedure di coercizione medica o sanitaria, così come la violazione della propria riservatezza da parte degli operatori sanitari⁴⁸.

Una ricerca⁴⁹ condotta da NPS Italia Onlus ha evidenziato che nella comunità transgender il tema HIV appare un tabù perché, nonostante rappresenti un tema importante in termini di salute, viene considerato anche la causa dell'attribuzione di un doppio stigma.

Le persone possono essere così spaventate da negare il fatto di poter essere a rischio, con conseguenze che possono portare al non preoccuparsi di proteggere la propria salute e quella degli altri.

⁴⁷ Università degli Studi di Padova, NPS Italia Onlus, Archè, Cica, Cnca, Cnv, Dianova, Forum Aids, Gruppo Abele, Lila, Mario Mieli, Villa Maraini, Lo Stigma: discriminazioni socialmente trasmissibili, 2011

⁴⁸ UNAIDS, Data 2020, op.cit.

⁴⁹ Formisano M., Errico M., Giacomelli A., Bernacchia D., Casella G., Toscano A., Brogonzoli L., (2020), op.cit

In Italia esiste un sommerso di persone sieropositiva che non sono consapevoli del loro stato (si stima che nel nostro Paese siano circa 18mila persone⁵⁰) e, non sottoponendosi ai test e poi alle terapie, peggiorano la propria salute e contagiano nel frattempo altre persone senza saperlo.

In Italia, inoltre, è noto che esistano ancora ampi problemi, soprattutto in ambito lavorativo e assicurativo. Ad esempio, seppur richiedere la positività di una persona in ambito lavorativo rappresenti una pratica vietata dalla legge⁵¹, le associazioni segnalano ancora oggi casi di persone in cerca di lavoro a cui è stato richiesto, nella lista degli esami da fare, anche il test dell'HIV, e nella maggior parte dei casi le persone sieropositiva non sporgono denuncia per paura di rendere manifesta ancora di più la loro condizione. Una situazione simile, che causa molti disagi alle persone che convivono con l'HIV, riguarda la richiesta di mutui e assicurazioni: pur non essendoci dati ufficiali provenienti da *survey* specifiche sul tema, ci sono testimonianze di persone che per ottenere un mutuo hanno dovuto negare la propria positività pagando una polizza per certi versi falsa o a cui gli è stato impossibile ottenere un'assicurazione sugli infortuni perché a fronte di una dichiarazione di positività essa non veniva concessa⁵².

Per combattere lo stigma è necessario innanzitutto partire da sé stessi, prendersi cura di sé, facendo gli esami regolarmente e informandosi sulle terapie. Sono molti gli studi che hanno messo in luce come lo stigma sociale, e di conseguenza quello interiorizzato, abbiano un impatto sullo stato di salute mentale e fisica delle persone sieropositiva e come questo possa avere ricadute negative per quanto riguarda l'accesso alle cure. Ad esempio, quello condotto dall'Università di Montreal⁵³ coinvolgendo 512 uomini sieropositivi ha illustrato che lo stigma correlato all'HIV contribuisce a ridurre le prestazioni nei test cognitivi e la salute mentale, andando a influenzare significativamente anche funzioni quotidiane a livello fisico e cognitivo. Un secondo studio, invece, condotto dall'Università dell'Alabama⁵⁴ su 196 pazienti in terapia antiretrovirale ha testato il grado di stigma interiorizzato, il livello dei sintomi depressivi e l'aderenza alle visite e

⁵⁰ Cristina Le Grazie, direttore medico di Gilead Italia, durante la presentazione di Together we can stop the virus, la campagna promossa da Gilead Sciences e realizzata con il contributo di dieci associazioni di pazienti

⁵¹ Legge 135/90, art.6: "E' vietato ai datori di lavoro, pubblici e privati, lo svolgimento di indagini volte ad accertare nei dipendenti o in persone prese in considerazione per l'instaurazione di un rapporto di lavoro l'esistenza di uno stato di sieropositività"; Circolare Ministero della Salute e Ministero del Lavoro, 2013 "Tutela della salute nei luoghi di lavoro: Sorveglianza sanitaria - Accertamenti pre-assuntivi e periodici sieropositività HIV - Condizione esclusione divieto effettuazione"

⁵² Iardino R., I 3 punti per popolazioni in HIV-out-put web conference, 2020

⁵³ Lam A., Mayo N.E., Scott S., Brouillette M., Fellows L.K., HIV-Related Stigma Affects Cognition in Older Men Living With HIV, Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome, 2019

⁵⁴ Rice W.S., Crockett K.B., Mugavero M.J., Raper J.L., Atkins G.C., Turan B., Association Between Internalized HIV-Related Stigma and HIV Care Visit Adherence, Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome, 2017

alla terapia confrontandoli con indicatori quali età, genere, origine e stato socioeconomico. È risultato che lo stigma interiorizzato è significativamente associato ad una minore aderenza alle visite, che c'è una correlazione tra comunità d'appartenenza e aderenza a visite e terapie (la comunità afroamericana, per esempio, ha registrato una minore aderenza) e nel sesso maschile c'è una relazione tra sintomi depressivi legati all'interiorizzazione dello stigma e minore aderenza alle terapie. I risultati di questo studio mostrano la necessità di mettere in campo approcci specifici in base al genere o alla comunità di appartenenza.

Le conseguenze che lo stigma genera sono quindi dannose per la salute mentale, fisica e cognitiva e favoriscono la circolazione del virus e una minore efficacia delle terapie. Come inizialmente detto, alla base dello stigma si nascondono ignoranza, paura e indifferenza; sono necessarie campagne di informazione efficaci che smentiscano falsi miti e tabù, cosa che porterebbe ad una maggiore informazione riguardo la patologia e ad una restituzione della dignità di persona al paziente, aiutandolo anche a vincere la paura di ciò che non conosce.

1.5 U=U

La sigla U=U sta per *Undetectable = Untransmittable* (in italiano Non rilevabile = Non trasmissibile) e indica la condizione clinica di quelle persone che sotto terapia antiretrovirale hanno riscontrato il raggiungimento e il mantenimento stabile, per almeno sei mesi, di una carica virale non rilevabile, rendendo pressoché nullo il rischio di trasmissione sessuale dell'infezione da HIV al proprio partner sieronegativo.

La validità di tale principio è stata dimostrata da numerosi studi. Il primo importante studio⁵⁵ ad indicare che le persone con una bassa carica virale non sono infettive si è svolto nel 2000 su 415 coppie eterosessuali; sono in particolare però due studi, condotti tra il 2010⁵⁶ e il 2018⁵⁷, che forniscono evidenze scientifiche definitive riguardo quella che si può considerare una vera e propria rivoluzione.

La prima fase dello studio PARTNER (settembre 2010-maggio 2014) è stata condotta in 75 centri di 14 paesi europei su 888 coppie sierodifferenti, in cui il partner con

⁵⁵ Quinn C.T., et al., Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1, *New England Journal of Medicine*, 2000

⁵⁶ Rodger A.J., Cambiano V., Bruun T., Vernazza P., Collins S., et al., Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy, *JAMA Network*, 2016

⁵⁷ Rodger A.J., Cambiano V., Bruun T., Vernazza P., Collins S., et al., Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study, *Lancet*, 2019

HIV era in terapia antiretrovirale e in stato di soppressione virologica, mentre l'altro partner era sieronegativo e non assumeva PrEP. A questa prima fase hanno preso parte sia coppie eterosessuali (548) che omosessuali (340) ed è risultato che su 58mila rapporti sessuali segnalati senza l'utilizzo del preservativo non si era verificato nessun contagio.

Poiché i requisiti scientifici di *follow-up* previsti consentirono in questa fase di confermare la validità scientifica della non trasmissibilità del virus solo per le coppie eterosessuali, la seconda fase dello studio PARTNER-2 (conclusasi ad aprile 2018) ha reclutato e seguito soltanto coppie omosessuali. Anche in questo caso, su 77.000 rapporti sessuali non protetti, non si è verificato nessun caso di trasmissione dell'HIV. Tra le coppie osservate, ma non arruolate, si sono verificati tre casi di trasmissione del virus nei primi sei mesi di terapia a causa della soppressione virale incompleta. Lo studio suggerisce quindi l'importanza di utilizzare il preservativo o la PrEP fino a quando la soppressione virale non sia stata raggiunta in modo stabile e completo. I risultati di PARTNER-2 arrivarono durante il decimo anniversario della Conferenza internazionale sull'AIDS di Città del Messico del 2008 e del dibattito sulla validità della "Swiss Statement", primo documento pubblicato a dire che, in determinate circostanze, le persone con HIV che hanno completamente soppresso la carica virale grazie al trattamento non possono trasmettere l'infezione. Allora veniva detto che, a causa della mancanza di monitoraggio della carica virale nei Paesi a basso reddito, questa scoperta avrebbe avuto poca rilevanza per la maggior parte delle persone sieropositive. La campagna U=U è stata fondata come reazione a queste posizioni, con l'obiettivo di far passare il messaggio che, in caso di soppressione virale, non si è contagiosi.

U=U porta con sé importanti conseguenze sia per la salute pubblica che per quella dell'individuo, per esempio dà la possibilità ad una coppia sierodiscordante di scegliere di non utilizzare il preservativo e di avere figli in modo naturale in considerazione del rischio inesistente di trasmettere il virus al partner e al nascituro.

Comprendere che il successo dell'ART previene la trasmissione del virus può aiutare le persone a ridurre le paure, la discriminazione e la possibile emarginazione sociale. Questo può avere un forte impatto sulla vita delle persone che convivono con l'HIV, migliorandone la qualità della vita e aiutandole a combattere efficacemente stigma e pregiudizi che ancora pesano su chi è sieropositivo; infatti l'infettività del virus e la sua trasmissibilità rappresentano certamente la base della maggior parte dei comportamenti stigmatizzanti nei confronti dei soggetti HIV-positivi.

Per la prima volta, a novembre del 2019 a Roma presso il Ministero della Salute, le istituzioni scientifiche italiane hanno riconosciuto ufficialmente il principio U=U. In un documento, realizzato dopo la Conferenza, sono state esplicitate le evidenze scienti-

fiche che sostengono l'efficacia della terapia antiretrovirale nella prevenzione della trasmissione del virus da persone con carica virale soppressa⁵⁸.

U=U ha anche un enorme impatto in termini di salute pubblica. In quest'ottica la terapia antiretrovirale, oltre a permettere alle persone con HIV di vivere in salute e avere uno stile di vita molto simile alle persone sieronegative, diventa, insieme alla PrEP e all'utilizzo del preservativo, uno degli strumenti più efficaci di prevenzione, come riassunto nell'acronimo TasP (*Treatment as Prevention* - Terapia come Prevenzione).

La terapia è considerata efficace se, entro 3-6 mesi dall'inizio del trattamento, la viremia si assesta sotto la soglia delle 50 copie/ml⁵⁹, e si può quindi parlare di soppressione virale. Per mantenere una carica non rilevabile, è molto importante per una persona sieropositiva essere aderente alla terapia e sottoporsi regolarmente ai test di *screening*, che aiutano le persone sieropositive e gli operatori sanitari a monitorare il successo del trattamento. È importante ricordare però che la terapia antiretrovirale non protegge le persone dal rischio di contrarre e di trasmettere altre malattie sessualmente trasmissibili⁶⁰, la maggior parte delle quali spesso non presentano inizialmente sintomi, cosa che si traduce in un maggior rischio di infettività. Per prevenirle è indispensabile quindi mettere in atto altre azioni di prevenzione: un uso regolare e corretto del preservativo, evitare comportamenti sessuali non sicuri, una diagnosi e un trattamento precoce delle MTS (malattie trasmissibili sessualmente) per impedire la trasmissione ad altri soggetti e l'identificazione, seguita da consulenza e trattamento, dei possibili partner sessuali a cui è stata trasmessa l'infezione.

1.6 HIV e COVID-19

L'emergenza sanitaria da COVID-19 ha comportato serie ed evidenti ripercussioni indirette su tutto il sistema di sanità pubblica e, in particolare, ha avuto un forte impatto sulle patologie croniche non potendo assicurare per un lungo periodo un normale funzionamento rispetto all'accesso agli ospedali, la regolarità delle visite e la diagnostica.

⁵⁸ Simit, Icar, Anlaids, Arci Gay, Asa Onlus, CNCA, LILA, Mario Mieli, Nadir, NPS Italia Onlus, PLUS Onlus, Comitato Tecnico Sanitario, Sezioni L e M, Conferenza di Consenso Italiana su UequalsU (U=U), Ministero della Salute, 12 novembre 2019

⁵⁹ Si tratta di una sorta di unità di misura della carica virale e corrisponde al numero delle copie di materiale genetico del nuovo coronavirus presenti in un millilitro di materiale biologico.

⁶⁰ Le malattie sessualmente trasmissibili più comuni sono: candida, clamidia, condiloma, epatite B o C (HBV o HCV), gonorrea, herpes genitale (HSV), HIV-Aids, papilloma virus (HPV), piattole, scabbia, sifilide, tricomoniasi. Per molte di queste malattie, i primi sintomi generalmente si manifestano con segni visibili nella zona genitale, ma potrebbero comparire anche nella bocca, nell'ano o sulla pelle o in modo generalizzato. I sintomi possono essere leggeri e spesso sono completamente assenti, ma possono comparire dopo molto tempo, anche a distanza di anni.

Inoltre, all'inizio della pandemia, non era nemmeno chiaro quali fossero le popolazioni fragili più a rischio rispetto al nuovo virus.

Per quanto attiene al nostro ambito di interesse, come noto, fin da subito, è stato indagato quale potesse essere il legame tra HIV e Covid, a cominciare dalla possibilità che alcuni farmaci antiretrovirali potessero funzionare contro il Coronavirus, così come rispetto al timore che il nuovo virus potesse avere ripercussioni peggiori per i pazienti sieropositivi.

Sebbene il tempo trascorso sia poco e il Covid sia ancora protagonista di questo difficile periodo storico, sono già molti gli scienziati impegnati nell'analisi della correlazione tra i due virus.

I dati oggi disponibili non suggeriscono che i farmaci antiretrovirali possano servire da copertura contro il contagio da SARS-Cov-2, allo stesso modo la maggior parte degli studi condotti⁶¹ evidenziano il fatto che per una persona sieropositiva in trattamento antiretrovirale contrarre il Covid non rappresenta un rischio di peggior decorso della patologia rispetto ad una persona HIV-negativa⁶². A titolo d'esempio, uno studio⁶³ condotto negli Stati Uniti ha esaminato l'incidenza e gli *outcome* del Covid in due gruppi di individui, 30.891 veterani HIV-positivi e 76.745 negativi, sottoposti al test per il COVID-19, ed è risultato che il tasso cumulativo di positività era circa lo stesso, 9,7% tra gli HIV-positivi e 10,1% tra gli HIV-negativi. Anche per quanto riguarda gli *outcome*, gli effetti sono stati simili nei due gruppi: il 34% dei sieropositivi e il 35% degli HIV-negativi hanno necessitato di ricovero ospedaliero, sono stati ricoverati in terapia intensiva rispettivamente il 14% e il 15%, sono deceduti il 10% e l'11%.

Non è ancora del tutto chiara la correlazione tra i due virus; presumibilmente le persone sieropositive in terapia con una buona risposta immunitaria e con una carica virale non rilevabile non sono particolarmente a rischio, mentre coloro che non seguono nessuna terapia e presentano un'infezione già avanzata sono a maggior rischio. I pazienti che presentano comorbidità necessitano di particolare attenzione e di un attento *follow up* durante e dopo l'infezione da SARS-CoV-2. Gli effetti di una infezione da Covid sull'infezione da HIV, e viceversa,

⁶¹ Bhaskaran K., et al., HIV infection and COVID-19 death: a population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform, The Lancet, 2020. Questo studio inglese, che ha reclutato 17.282.905 persone adulte delle quali 27480 (0,16%) con l'HIV, ha dimostrato invece che le persone sieropositive avevano una maggior probabilità di morire a causa del COVID-19 di quelle sieronegative. L'associazione era attenuata se si consideravano le condizioni economiche, l'etnia, l'abitudine al fumo e l'obesità, mentre c'era una maggiore associazione tra le persone di colore.

⁶² Ministero della Salute, Nuovo coronavirus e HIV: le raccomandazioni del Comitato tecnico sanitario per la lotta all'Aids, 2020

⁶³ Park L.S. et al., 23rd International AIDS Conference, COVID-19 in the largest US HIV cohort, 2020

richiederanno studi immunovirologici dedicati e dovranno essere considerati nei futuri *trials* clinici⁶⁴.

Se quindi, da un punto di vista clinico, per una persona sieropositiva in terapia non c'è una maggiore probabilità di contrarre il coronavirus né di sviluppare forme di malattia più gravi rispetto alle persone HIV-negative, per questi individui però un accesso tempestivo ai servizi e un'assistenza di qualità sono essenziali per una continuità e un'aderenza alle terapie, che fanno sì che si abbia un'alta percentuale di soppressione virale e quindi una condizione di non infettività.

In altre parole, la pandemia da COVID-19, pur non rappresentando un particolare fattore di rischio, sta avendo importanti conseguenze sulla gestione ordinaria dei pazienti perché comporta in molti casi l'interruzione o il rinvio delle visite di controllo e degli *screening*. Secondo le associazioni di pazienti esiste un vero e proprio allarme tanto che, alla fine della prima fase (maggio 2020), hanno scritto e inviato una lettera collettiva⁶⁵ al Ministro della Salute, Roberto Speranza, per manifestare la loro preoccupazione: “[...] la forte pressione provocata dalla pandemia di SARS-CoV 2 e l'impatto maggiore di essa sul comparto medico infettivologico sta limitando fortemente gli spazi di cura e l'accesso ai servizi di assistenza a molte PLWHIV (persone che vivono con HIV). Gran parte dei centri italiani hanno quasi totalmente sospeso le visite di controllo, i prelievi, gli esami diagnostici e di approfondimento; in molti casi risulta complicata anche la consegna dei farmaci antiretrovirali”. Le associazioni hanno così denunciato la quantità di richieste d'aiuto provenienti dalle persone sieropositive a cui sono state posticipate visite, controlli e analisi, così come le attività di diagnosi e prevenzione.

Il Dipartimento di Malattie Infettive dell'Università di Brescia ha condotto uno studio osservazionale⁶⁶ sull'impatto di COVID-19 nella cura dei pazienti affetti da HIV. La ricerca ha coinvolto oltre 3.800 pazienti sieropositivi prendendo in esame il numero di visite effettuate, la quantità di farmaci antiretrovirali forniti, le nuove diagnosi e i ricoveri, confrontando i dati tra due periodi: ottobre-novembre 2019 e marzo-aprile 2020; il risultato del confronto è stato un lieve ma significativo incremento delle visite (da 4,9% nel 2019 a 8,1% nel 2020), soprattutto fra donne e stranieri.

⁶⁴ Cossarizza A., Convegno Nazionale Let's stop HIV: L'impatto di SARS-CoV-2, 21 dicembre 2020

⁶⁵ La lettera è stata firmata da: LILA, ASA, NADIR, PLUS, ANLAIDS, ARCIGAY, CNCA, CICA, M. MIELI, CARITAS, S. BENEDETTO AL PORTO, COMITATO DIRITTI CIVILI DELLE PROSTITUTE, GAYNET, ARCOBALENO AIDS, BALNE, DIANOVA, AIRA, ESSERE BAMBINO, MIT, VILLA MARAINI, FORUM AIDS, CNV, SAN PATRIGNANO, NPS, I RAGAZZI DELLA PANCHINA, CRI, GRUPPO ABELE, 4 maggio 2020

⁶⁶ Quiros-Roldan E., Magro P., Carriero C., Chiesa A., El Hamad I., Tratta E., Fazio R., Formenti B., Castelli F., Consequences of the COVID-19 pandemic on the continuum of care in a cohort of people living with HIV followed in a single center of Northern Italy, BMC Springer nature, 2020

Allo stesso modo, è stata rilevata una diminuzione dei farmaci antiretrovirali distribuiti (-23,1%) e del numero di nuove diagnosi effettuate (una media di 6,4 al mese nel 2019 e 2,5 nel 2020), mentre è stata rilevata una stima di un possibile aumento dei ricoveri (92 pazienti HIV in tutto il 2019, 25 ricoveri solo tra marzo e aprile 2020 25). Grazie al ricorso alla telemedicina però, oltre il 67% dei pazienti ha potuto effettuare un controllo a distanza attraverso un'intervista telefonica.

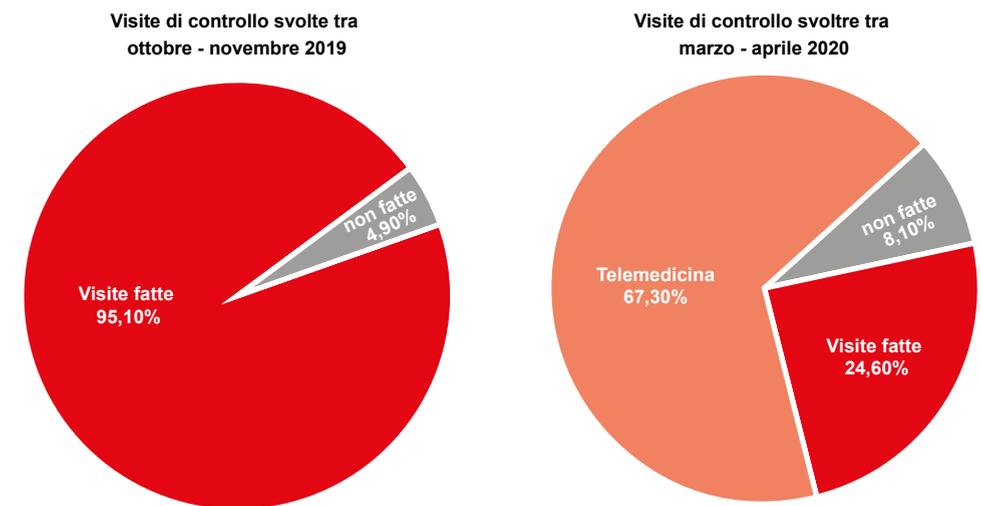


Figura 30. Confronto tra le percentuali di pazienti che hanno effettuato visite di controllo in due bimestri diversi. Nostra rielaborazione dati da Consequences of the COVID-19 pandemic on the continuum of care in a cohort of people living with HIV followed in a single center of Northern Italy.

Per quanto riguarda il comparto HIV, è possibile affermare che, se da un lato la pandemia sta provocando criticità che vanno monitorate e risolte per tutelare la salute dei pazienti HIV+, dall'altro essa può essere vista come una sorta di *stress-test* del sistema generale e, in quest'ottica, analizzata e riletta in termini di una possibile riorganizzazione migliorativa del sistema⁶⁷.

La telemedicina - e in generale i diversi strumenti della *Digital Health* - può rappresentare, ad esempio, un'alternativa molto utile per salvaguardare la continuità terapeutica, prestando particolare attenzione ai soggetti più fragili, ovvero coloro che pos-

⁶⁷ Brogonzoli L., Casella G., Massari E., COVID-19: Il virus ignorante. Un confronto per imparare. Spunti di riflessione e atti del convegno, dicembre 2020

sono essere persi durante il *follow-up*, con una conseguente insufficiente adesione alla terapia e una ripresa della malattia.

I risultati della ricerca bresciana sono confermati anche da una serie di interviste condotte da Fondazione the Bridge in occasione dell'evento di Coalition 2020⁶⁸. In riferimento quindi al periodo della prima ondata di contagi, è emerso che i pazienti con HIV hanno sperimentato difficoltà nell'accesso ai servizi di assistenza in quanto entrare negli ospedali era più difficile, a causa delle restrizioni in vigore, e venivano garantite soltanto le visite urgenti, mentre la gestione clinica delle persone in terapia senza problemi acuti è stata rimandata, in parte gestita telefonicamente, ma senza la possibilità di dare una copertura a tutti i pazienti, e i farmaci venivano spesso inviati a casa, anche grazie all'aiuto delle associazioni di pazienti. Dal momento che i servizi di prevenzione quali la distribuzione della PrEP sono stati nella maggior parte dei casi sospesi e non essendo sempre possibile sottoporsi ai test, anche il numero delle nuove diagnosi è diminuito nel periodo di massima allerta. Non siamo ancora in grado di dare una misura certa dell'impatto della pandemia da COVID-19 sulle persone sieropositive e di prevedere se questo possa trasformarsi in un aggravamento della situazione, certo è che delle conseguenze sulla gestione e l'assistenza della patologia già ci sono.

⁶⁸ Gori A., Marchetti G., Rizzardini G., Cascio M., Calzavara D., Workshop "Innovazione in HIV. Cosa significa?", Milano, 18 e il 19 settembre 2020

2. Innovazione

2.1 L'innovazione nel linguaggio comune

Quando si usa comunemente il termine "innovazione", si intende generalmente esprimere un concetto che evoca mutamenti e trasformazioni in grado di modificare con un certo grado di novità, appunto, diversi aspetti della nostra società. Innovare significa, ad esempio, pensare e introdurre strumenti normativi che vadano a beneficio di un ordinamento politico e sociale agile, comprensibile, al passo coi tempi e in grado di adattarsi. L'innovatività tocca anche i sistemi di produzione e organizzazione industriale, le prassi tecnologiche, la fornitura dei servizi, l'aggiornamento e la messa in pratica di nuove soluzioni scientifiche e mediche, persino il linguaggio, il modo di comunicare, l'arte, la musica e il pensiero filosofico⁶⁹.

Se un processo o un prodotto sono frutto di una invenzione o una scoperta con caratteristiche tali da apportare maggiori benefici e risultati migliori alla società nel suo complesso, l'innovazione ne rappresenta la dimensione applicativa in termini di progresso e implementazione. Non sempre, tuttavia, ciò che si inventa o si scopre ha effetti positivi *tout court*: processi e prodotti possono presentare risvolti diversi a seconda del loro utilizzo e delle conseguenze che ne derivano (si pensi alla fissione nucleare)⁷⁰. È importante, quindi, sottolineare che l'innovazione - come vedremo più avanti in ambito clinico - può necessitare di un comparto di prove e controprove che ne validino l'efficacia, la sicurezza, l'utilità e lo scopo intrinseco.

L'attività di innovazione - che a sua volta può essere innovativa - comprende, di conseguenza, una serie di passaggi e tappe che possono anche diramarsi contemporaneamente in diversi settori, influenzandoli vicendevolmente.

L'innovazione può avere effetti ancor più rilevanti sulla società nel momento stesso in cui quest'ultima viene, a più livelli, coinvolta nel processo innovativo, con apporti di apprendimento collettivo ed esperienziale, basati sulla condivisione di saperi.

Quando l'innovazione rappresenta un'alternativa a un procedimento o servizio già comprovato e in uso, o a un prodotto testato e comunque ancora efficace, il contributo della comunità può essere fondamentale per determinare il valore e l'importanza del nuovo approccio anche in termini di possibilità di scelta. Questo è un fattore di grande rilevanza in ambito sociosanitario e farmaceutico, come poi vedremo più avanti.

⁶⁹ Treccani, Vocabolario on line, <https://www.treccani.it/vocabolario/>

⁷⁰ Boslaugh S.E., Innovation, Enciclopedia Britannica, 2016 <https://www.britannica.com/topic/innovation-creativity>

2.2 L'innovazione in ambito aziendalistico

Dal punto di vista strettamente aziendale, l'innovazione attiene alle strategie di sviluppo e alla competitività nel settore di riferimento. Nel 1934⁷¹ l'economista austriaco Joseph Schumpeter pose il concetto di innovazione all'interno della propria teoria economica, distinguendolo dalla definizione di invenzione⁷² e diffusione⁷³, come *“la prima introduzione nel sistema economico e sociale di un nuovo prodotto, servizio, processo, mercato, fattore produttivo o modello organizzativo”*.

Se l'invenzione è, quindi, rappresentata da una nuova idea, un nuovo sviluppo scientifico o una novità tecnologica mai precedente realizzata, spesso scaturente da un processo casuale non necessariamente legato a ragioni economiche, l'innovazione si traduce nella declinazione della prima attraverso la realizzazione di un prodotto nuovo, di nuove modalità di utilizzo di un prodotto già esistente, di un nuovo processo produttivo e dello sfruttamento commerciale che ne sottende.

Da ciò emergono due considerazioni: la prima riguarda il fatto che, come ovvio, non tutte le invenzioni si trasformano automaticamente in innovazioni, così come queste ultime non deriveranno per forza dalle prime; la seconda è che non esiste una sovrapposizione perfetta del concetto di innovazione nei vari ambiti di applicazione, come vedremo, ad esempio, per quanto riguarda la realtà aziendale, quella clinica e l'accezione adottata dalle agenzie regolatorie del farmaco.

L'innovazione può, quindi, assumere forme differenti, presentandosi nelle diverse fasi di azione imprenditoriale, dallo scaturire di un'idea al suo concretizzarsi nel ciclo produttivo, nell'ottica della dinamicità e della continua evoluzione. L'innovatività è, per Schumpeter, la chiave del vantaggio competitivo, un vantaggio che può presentare dei rischi ma che, d'altra parte, qualora non venisse colto, renderebbe il mercato statico e immobile; è per questo motivo che il cambiamento viene definito dall'economista come *“distruzione creativa”*⁷⁴, un processo che può avere un impatto talmente forte in certi settori, da costringere le aziende al fallimento o all'evoluzione.

L'intuizione schumpeteriana è oggi chiara a tutti poiché l'innovazione, in stretto rapporto con l'evolversi delle conoscenze e della ricerca scientifica, rappresenta sicura-

⁷¹ Schumpeter J., Teoria dello sviluppo economico, 1934

⁷² “Le invenzioni sono contributi ben identificabili al mutamento tecnologico, prime idee e progetti di massima per nuovi prodotti o procedimenti, spesso - ma non sempre - tutelati da brevetto”. In Freeman C., Innovazioni tecnologiche e organizzative, Enciclopedia delle scienze sociali, 1994, Enciclopedia Treccani on line, <https://www.treccani.it/enciclopedia/>

⁷³ “Le innovazioni che hanno successo danno luogo a una fase di diffusione, in cui l'innovazione originaria viene imitata e adottata da altre imprese e da altri utilizzatori”, Ibidem

⁷⁴ Ibidem.

mente una determinante ineliminabile per la crescita economica, sia essa intesa al livello di impresa che rispetto al sistema Paese. Le fonti dell'innovazione possono essere molteplici e interessare più interlocutori (individui, imprese, università, associazioni, enti pubblici di ricerca), in un'ottica di continuo raffronto tra idee, processi, opinioni, riscontri ed emersione di bisogni.

Il processo di diffusione dell'innovazione è tanto importante quanto l'innovazione stessa che necessita di ulteriori accorgimenti perché ne venga implementata e accresciuta la produttività su larga scala: si parla, in questo caso, di innovazioni incremental⁷⁵, adeguamenti in corso d'opera che permettono al cambiamento di adattarsi e radicarsi.

Ciò che appare ancora complesso, da quanto emerge in differenti studi, è il tentativo di classificare e comprendere a priori i rapporti tra le varie declinazioni che il concetto di innovazione può assumere, in relazione agli ambiti di impatto⁷⁶.

A seconda della tipologia⁷⁷, l'innovazione si distingue tra:

- **innovazione di prodotto**, che può essere rappresentata dal miglioramento di un prodotto esistente o dall'introduzione di uno nuovo per una maggior soddisfazione in termini qualitativi, del contenuto tecnologico o delle prestazioni;
- **innovazione di processo**, con cui si intende il miglioramento o la creazione di un nuovo processo produttivo finalizzato alla riduzione dei costi o all'implementazione della qualità e della produzione di nuovi prodotti;
- **innovazione organizzativa** che si traduce nel cambiamento della struttura dell'organizzazione aziendale finalizzata a migliorarne la gestione rispetto al business o al contesto di riferimento: apertura nuovi mercati/ingresso in nuovi settori.

Le innovazioni possono essere distinte per il grado di novità rispetto a tecnologia, organizzazione e domanda, in:

- **innovazione incrementale (*sustaining innovation*)**⁷⁸. Rappresenta la conseguenza di invenzioni e perfezionamenti suggeriti da tecnici o da altre persone direttamente impegnate nel processo produttivo, o derivanti da iniziative e proposte degli utilizzatori. A tale categoria sono riferibili la gran parte dei brevetti e delle invenzioni/innovazioni indotte dalla domanda di mercato.

Con le innovazioni incremental, prodotti, servizi e processi subiscono continue migliorie atte ad estendere la gamma dell'offerta e rafforzare la posizione dei

⁷⁵ Ibidem

⁷⁶ Gatignon H., Tushman M., Smith W., Anderson P., A structural approach to assessing innovation: construct development of innovation locus, type and characteristics, Insead R&D, 2002

⁷⁷ Ruggeri A., Mosconi E., Invenzione e innovazione, origini dell'innovazione, le forme dell'innovazione, UNITUS, 201

⁷⁸ Boslaugh S.E., (2016), op.cit.

produttori già attivi.

- **innovazione radicale (*breakthrough innovation*)**. Tali innovazioni avvengono in modo discontinuo, nascono solitamente da un'attività programmata di ricerca e sviluppo e rappresentano una "rottura" con prodotti e processi esistenti. In questo caso, più che dal binomio domanda-offerta, la direttrice da seguire è influenzata dagli sviluppi sociali ed economici, con uno sguardo a mercati potenziali.

Quando invece si parla **dell'ambito di intervento** dell'innovazione, la stessa può essere **architetturale e/o modulare**, a seconda che si tratti di azioni di ristrutturazione e trasformazione intrinseche a uno stesso sistema organizzativo; mentre l'innovazione architetturale attiene a modifiche della struttura generale del sistema, quella modulare si limita ad agire su singole componenti senza l'apporto di cambiamenti sostanziali. Negli anni, grazie anche al prezioso apporto dell'economista americano Clayton M. Christensen, alle definizioni di cui sopra si è aggiunta anche quella di **innovazione disgregante (*disruptive innovation*)** che, sebbene assimilabile a quella radicale, comporta un completo sovvertimento del mercato, con l'adozione di innovazioni che tendono alla semplificazione dei processi, alla maggior fruibilità e, in termini macroeconomici, alla ristrutturazione totale del settore di riferimento⁷⁹.

Un concetto di particolare rilevanza e di recente studio, particolarmente interessante in relazione alle finalità del presente lavoro, è quello di **Social Innovation**, il cui significato può essere così definito: "...le nuove idee (prodotti, servizi e modelli) che soddisfano dei bisogni sociali (in modo più efficace delle alternative esistenti) e che allo stesso tempo creano nuove relazioni e nuove collaborazioni. In altre parole, innovazioni che sono buone per la società e che accrescono le possibilità di azione per la società stessa"⁸⁰. Murray, Caulier Grice e Mulgan sostengono che la spinta verso questo tipo di innovatività sia data da diversi fattori, tra cui la necessità di colmare il *gap* generato da bisogni insoddisfatti, rispondere ad emergenze sanitarie, sociali e ambientali o, ancora, ridimensionare lo spreco di risorse fondamentali.

Considerate tutte le espressioni inerenti all'innovatività, sorge spontanea la necessità di renderne il contenuto il più possibile comprensibile, alimentando il dialogo con il cliente/fruitori di un prodotto, di un servizio, di prassi organizzative o strumenti abilitanti, al fine di generare un valore concreto che si basi sul miglioramento delle qualità della vita e delle condizioni della società.

⁷⁹ Christensen C.M., *The Innovator's Dilemma*, 1997

⁸⁰ Murray R., Caulier Grice J., Mulgan G., *Libro bianco sull'innovazione sociale*, edizione italiana 2011 a cura di Giordano A., Arvidsson A.

2.3 L'innovazione in ambito clinico

Come per tutti i processi di innovazione, quello clinico, partendo dall'individuazione di specifici bisogni, palesi o latenti, e necessità di tipo medico, concretizza gradualmente ciò che, inizialmente, rappresenta un'idea e che finisce per delinearci in un'invenzione⁸¹. Quest'ultima, a sua volta, va introdotta sul mercato con la veste di nuova o alternativa soluzione per la cura del paziente ma perché ciò accada devono essere superati passaggi di validazione, quali la certificazione, la sperimentazione clinica e, non meno importante, l'inquadramento normativo che ne stabilisca il legittimo utilizzo terapeutico⁸².



Figura 31. Lo sviluppo di un processo innovativo in ambito clinico. Nostra elaborazione.

Dunque, l'innovazione inizia con l'identificazione di una necessità medica basata sull'osservazione o la rilevazione di bisogni (*medical needs*) chiari o percepiti grazie ad altri indicatori che rilevano, ad esempio, l'assenza di terapie, *device* o servizi sanitari per un determinata patologia (*unmet medical needs*).

⁸¹ Yock, P. G., Zenios, S., Makower, J., Brinton, T. J., Kumar, U. N., Watkins, F. J., et al., *Biodesign*. Cambridge University Press, 2015

⁸² Cucino V., Frosini A., Mestroni E., Piccaluga A., Spinardi L. et al., *La valorizzazione dei risultati della ricerca e l'innovazione clinica*, Netval - Network per la Valorizzazione della Ricerca, 2017

Nel percorso innovativo che genera attività inventiva finalizzata a scopi di tipo solutorio o migliorativo rispetto alla situazione contingente, gli attori, pubblici o privati, che possono intervenire a diversi livelli sono molteplici: il Ministero della Salute, le reti del Sistema Sanitario Nazionale e Regionale, le associazioni di pazienti, i pazienti stessi, gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), le aziende produttrici di farmaci o dispositivi medici, le Università e i medici⁸³.

L'innovazione clinica può ricondursi certamente al concetto più generico di innovazione tecnologica, di tipo tangibile e intangibile. Nel primo caso si tratterà di tutte quelle innovazioni che attengono allo sviluppo di nuovi farmaci, composti biologici o chimici (innovazione biomedica/biofarmacologica) nonché a tutti i dispositivi medici diagnostici o terapeutici; nel secondo caso, l'intangibilità attiene ad aspetti gestionali, strategici o organizzativi per i quali l'innovazione diventa una componente di struttura e prassi. L'impatto dell'innovazione clinica è, quindi, assai complesso, potendo toccare i diversi settori della terapia, dell'assistenza sociosanitaria, della diagnosi o della prevenzione, con indubbe ripercussioni sulla salute pubblica di tutta la cittadinanza⁸⁴.

Per meglio gestire il comparto di tutte le aree toccate da un'innovazione, Micheal Porter e Elizabeth Teisburg⁸⁵ hanno associato il concetto di **valore** all'ambito dell'assistenza sanitaria, il cui scopo ultimo non deve essere l'abbattimento dei costi ma l'incremento della salute del cittadino come valore in cambio di investimenti (*Value Based Approach in Healthcare*).

L'innovazione di tipo farmacologico è sicuramente radicata al suo valore. Rispetto all'approccio *Value Based*, adottato anche da AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco)⁸⁶, i cosiddetti *unmet medical needs* (bisogni/esigenze medici/e – terapeutici/e insoddisfatti/e) assumono diversi gradi di importanza e, considerato, il livello di bisogno, si potrà di conseguenza disporre una scala di valore alle innovazioni proposte⁸⁷.

⁸³ Cucino V., Frosini A., Mestroni E., Piccaluga A., Spinardi L. et al., (2017), op.cit.

⁸⁴ Cucino V. et al., (2017), op.cit.

⁸⁵ Porter M.E., Teisburg E.O., How Physicians Can Change the Future of Health Care, JAMA, 2007

⁸⁶ Si veda il paragrafo 2.4

⁸⁷ Si vedano nel paragrafo successivo 2.4 le tabelle di riferimento sul bisogno terapeutico e il valore dell'innovazione terapeutica (pp. 54-55)



Figura 32. L'approccio basato sul valore. Nostra rielaborazione da Cicchetti A., Accessibilità ai farmaci innovativi, 2017, ALTEMS

Tuttavia, il mero approccio valoriale non sembra essere sufficiente. L'ideazione di un prototipo innovativo deve infatti seguire un iter che ne comprovi la validità in termini di utilità, efficacia, efficienza e sostenibilità, attraverso trial clinici e sperimentazioni, e in comparazione con quanto già esistente sul mercato. Tale processo è generalmente ricondotto al campo dell'*Health Technology Assessment*⁸⁸, ovvero la valutazione delle tecnologie sanitarie attraverso un processo che necessita multidisciplinarietà e trasparenza, tenendo in considerazione le implicazioni mediche organizzative, economiche, sociali, etiche e legali che discenderebbero dall'implementazione e distribuzione del prodotto⁸⁹.

⁸⁸ La Torre G., Monteduro A., Kheiraoui F., Comprendere l'Health Technology Assessment (HTA), 2009

⁸⁹ Ministero della Salute, Il processo di Health Technology Assessment (HTA), 2019

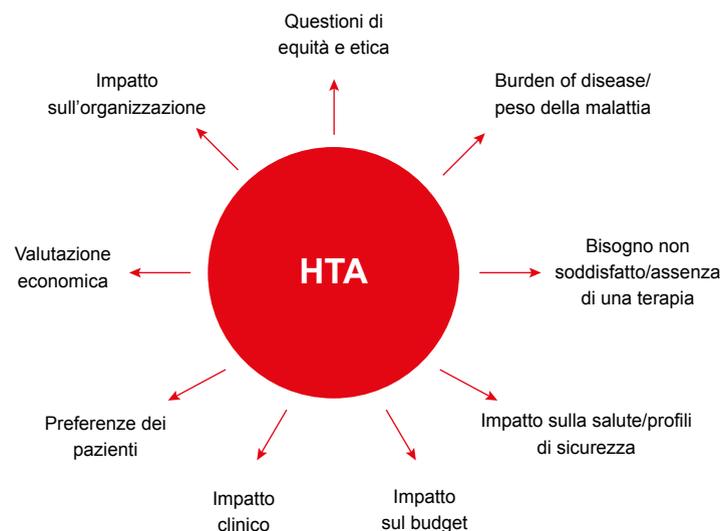


Figura 33. HTA e sue implicazioni. Nostra rielaborazione da Altamura G., Cangini A., L'approccio di AIFA all'HTA, novembre 2018

L'approccio dell'HTA è profondamente radicato al concetto di analisi *evidence-based*, una pratica valutativa che, partendo da studi su determinati cluster di popolazione e comparando esiti e risultati, giunge a cogliere il valore dell'innovatività rispetto a tecnologie sanitarie preesistenti, siano esse farmaci, dispositivi medici, procedure di somministrazione, politiche di gestione della sanità pubblica o pratiche volte a migliorare la qualità della vita dei pazienti⁹⁰.

⁹⁰ EuroScan International Network, A toolkit for the identification and assessment of new and emerging health technologies, Sue Simpson, 2014. Traduzione italiana a cura dell'Ufficio HTA di Agenas e dell'Unità Ricerca Clinica e Valutazione Farmaci dell'ASL di Verona, Manuale metodologico per l'identificazione e la valutazione di tecnologie sanitarie nuove o emergenti, 2019, <https://htai.org/wp-content/uploads/2019/07/ES-Toolkit-IT-FINALE.pdf>

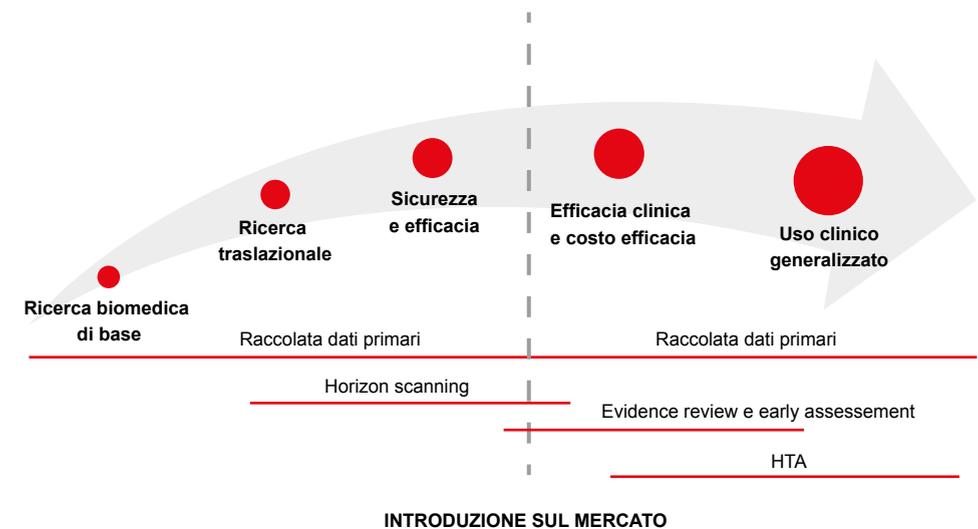


Figura 34. Le attività di Health Technology Assessment (HTA). Fonte: Euroscan International Network, 2014

Mentre l'HTA, con una visione proiettata al futuro, si applica per supportare i diversi *stakeholder*⁹¹ nella scelta se implementare o meno un prodotto innovativo comunque già esistente, un processo ancor più avanzato è quello dell'**Horizon Scanning**, definito come "l'identificazione sistematica di tecnologie sanitarie nuove, emergenti o obsolete e potenzialmente in grado di produrre effetti sulla salute, sui servizi sanitari e sulla società"⁹². L'HS si pone come attività di tipo strategico volto a identificare e preventivamente valutare medicinali e/o indicazioni terapeutiche nuovi al fine di inserirli in commercio, con un impatto clinico che potrebbe essere molto significativo per il Servizio Sanitario Nazionale.

Se il primo step del processo di HS è rappresentato proprio dall'**identificazione** delle tecnologie nuove o emergenti in ambito sanitario, è ovvio che queste ultime, una volta rilevate, dovranno passare un ulteriore **scrutinio** tramite l'applicazione di criteri che ne permettano la selezione.

⁹¹ Decision makers politici, professionisti della salute e pazienti

⁹² AIFA, Horizon Scanning, <https://www.aifa.gov.it/horizon-scanning>

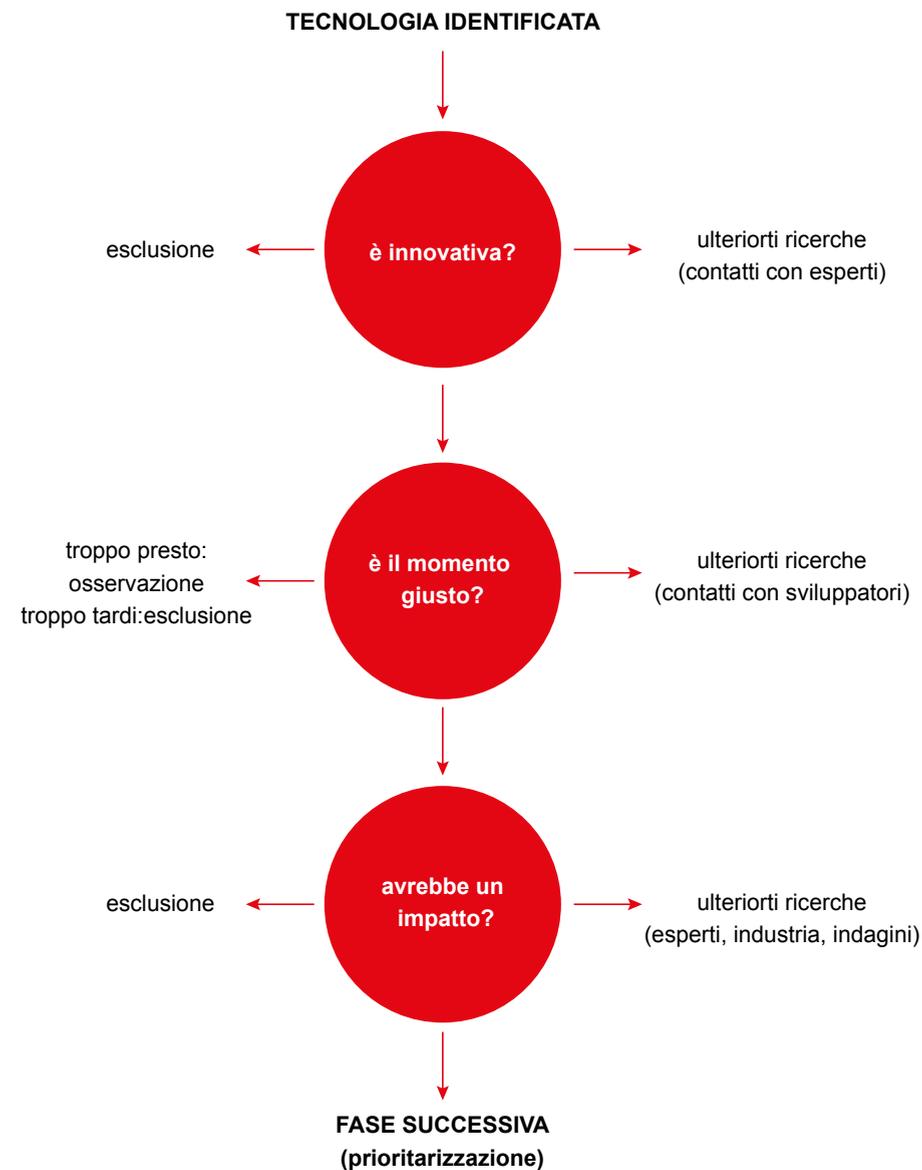


Figura 35 . Il processo di Horizon Scanning. Fonte: Euroscan International Network, 2014

La fase immediatamente successiva, cosiddetta di **prioritarizzazione**, è condotta al fine di considerare l'innovazione rispetto alle risorse disponibili e alle richieste degli *stakeholder* interessati. Solo a questo punto può iniziare il vero processo di **valutazione** sull'aspetto clinico-terapeutico atteso e, in caso di esito positivo, la nuova tecnologia necessita di essere conosciuta in tempi rapidi, grazie a strategie di **disseminazione** di informazioni focalizzate a raggiungere nel modo migliore i diversi gruppi "target" (pazienti, clinici, istituzioni, pubblico in generale).

2.4 L'innovazione secondo l'Agenzia Italiana del Farmaco

È bene, infine, capire quali siano i criteri di valutazione dell'innovatività adottati dall'AIFA, con la dovuta precisazione che, rispetto ai farmaci e ai dispositivi medici, la definizione di innovazione è collegata a stretto giro con la determinazione del prezzo degli stessi, in termini di costo-efficacia. Tuttavia, il "valore" di un prodotto non può prescindere dall'entità del suo beneficio clinico come parametro prevalente e dalla considerazione dell'impatto sulla qualità della vita del paziente⁹³. Per far sì che la valutazione funzioni, i criteri individuati devono essere il più possibile trasparenti, oggettivi e applicabili in modo univoco a tutte le patologie⁹⁴.

L'excursus normativo che ha portato l'AIFA a produrre la **Determina 1535/2017** inerente ai *Criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi* può essere fatto partire dalla previsione di cui all'art. 1 comma 4 del Decreto-Legge 21 ottobre 1996, n. 5361⁹⁵, per il quale l'innovatività era associata all'assenza sul mercato di alternative terapeutiche valide, con l'impegno diretto del Ministero della Salute di predisporre l'elenco dei farmaci che, rispondendo a tale requisito, potevano essere erogati gratuitamente dal SSN.

Nella sua valutazione, il Ministero della Salute doveva tener conto di tre componenti specifiche, così come espresse in tabella.

⁹³ Si veda paragrafo precedente

⁹⁴ Maddestra M., Innovazione farmaceutica e sostenibilità. I nuovi criteri AIFA per la classificazione dei farmaci innovativi, 2017, Sclerosi multipla - Innovazione e sostenibilità in uno scenario terapeutico in evoluzione

⁹⁵ Art. 1. comma 4 "Qualora non esista valida alternativa terapeutica, sono erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale, a partire dal 1 gennaio 1997, i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, i medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e i medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione unica del farmaco conformemente alle procedure ed ai criteri adottati dalla stessa. L'onere derivante dal presente comma, quantificato in lire 30 miliardi per anno, resta a carico del Servizio Sanitario Nazionale nell'ambito del tetto di spesa programmato per l'assistenza farmaceutica"

Punteggi per la disponibilità di trattamenti preesistenti	Punteggi per l'attribuzione dell'entità dell'effetto terapeutico
(A) farmaci per il <u>trattamento di patologie finora prive di adeguato trattamento</u> o destinate a sottogruppi di pazienti portatori di controindicazioni assolute all'uso dei farmaci già in commercio e per i quali i nuovi farmaci rappresentino l'unica opzione terapeutica praticabile	(A) benefici maggiori su end-point clinici (riduzione della mortalità e della morbidità) o su end-point surrogato validati ⁹⁸
(B) farmaci destinati al <u>trattamento di malattie in cui sottogruppi di pazienti sono resistenti o non responsivi alle terapie di prima linea</u>	(B) beneficio parziale sulla malattia o evidenze limitate di un beneficio maggiore
(C) farmaci per il <u>trattamento di malattie per le quali esistono trattamenti riconosciuti</u> <ul style="list-style-type: none"> • (C1) farmaci <u>più efficaci o sicuri o con migliore profilo farmacocinetico</u> rispetto a quelli esistenti • (C2) semplice <u>innovazione farmacologica</u> (nuovo meccanismo d'azione ma con un ruolo in terapia sovrapponibile a quelli esistenti) • (C3) semplice <u>innovazione tecnologica</u> (nuove entità chimiche o prodotti ottenuti per via biotecnologica ma con un ruolo in terapia sovrapponibile a quelli esistenti) 	(C) beneficio minore o temporaneo su alcuni aspetti della malattia

Tabella 13. Criteri per l'attribuzione del grado di innovazione terapeutica dei nuovi farmaci. Nostra rielaborazione da AIFA, 2007

L'algoritmo, basandosi in prevalenza sull'analisi di dati di sicurezza ed efficacia disponibili al momento della prima autorizzazione del farmaco, presenta di fatto un limite inerente all'attualizzazione della valutazione. Difatti, nel suo documento, AIFA sottolinea come almeno il criterio della sicurezza debba essere sottoposto ad analisi aggiornata con una certa periodicità, dal momento in cui il farmaco è stato introdotto

⁹⁸ "Gli end-point clinici vengono storicamente dicotomizzati in: Outcome clinicamente rilevanti. Comprendono, oltre la mortalità, tutti gli eventi clinici morbosi che possono essere rilevati nel corso della storia naturale/post-terapeutica di una malattia. Outcome surrogati. Sono variabili anatomico-fisiologico-metaboliche misurate con test di laboratorio / strumentali. Vengono utilizzati con la presunzione di dimostrare l'efficacia del trattamento su un end-point clinicamente rilevante senza misurarlo direttamente", Cartabellotta A., La rilevanza clinica di un trial (I). Guida alla scelta degli outcome, GIMBEnews, 2009

nella prassi clinica; perché ciò avvenga si sottolinea la possibilità di ricalcolare il punteggio derivante dall'algoritmo in base alle evidenze che, nel tempo, verranno ad accumularsi rispetto al rapporto rischi/benefici⁹⁹.

Nel periodo successivo all'entrata in vigore del primo documento, il dibattito sull'innovazione nazionale e internazionale non si è fermato, focalizzandosi soprattutto sulla necessità incontrovertibile di trovare soluzioni sempre più agevoli per promuovere lo sviluppo di farmaci che potessero far fronte a bisogni sanitari insoddisfatti. L'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha a a questo scopo creato nel 2016 il programma PRIME (*PRiority Medicines scheme*¹⁰⁰), volto a dare supporto alle aziende nella produzione di dati affidabili sull'efficacia e sulla sicurezza dei prodotti di evidente valore terapeutico, al fine di renderne più veloce l'accesso per i pazienti.

Anche lo Stato italiano ha rimesso mano alla propria normativa e, con la Legge di Bilancio del 2017¹⁰¹, all'art. 1, commi 400 e 401, ha innanzitutto disposto l'istituzione di fondi per concorrere al rimborso di quanto speso dalle Regioni per l'acquisto di farmaci innovativi; al comma 402, poi, si prevedeva che entro il 31 marzo del 2017 AIFA stabilisse, con Determina specifica del Direttore Generale su parere della Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS), **nuovi criteri** per la classificazione dei farmaci innovativi.

Con le **due Determine n. 519 e 1535 del 2017**¹⁰², esito di questo lungo e articolato percorso, AIFA ha nuovamente delineato i **criteri per la classificazione dei farmaci innovativi**, la **procedura di valutazione** e i **criteri per la permanenza del requisito dell'innovatività**, predisponendo, inoltre, un modulo per la richiesta del riconoscimento dell'innovazione.

Per quanto riguarda il primo aspetto, devono essere tenuti in conto tre elementi fondamentali:

- il bisogno terapeutico, graduato su cinque livelli, *“condizionato dalla disponibilità di terapie per la patologia in oggetto [...] indica quanto l'introduzione di una nuova terapia sia necessaria per dare risposta alle esigenze terapeutiche di una popolazione di pazienti*¹⁰³”;

⁹⁹ AIFA, Gruppo di lavoro sull'innovatività dei farmaci, (2007), op.cit.

¹⁰⁰ European Medicines Agency, Launch of PRIME – Paving the way for promising medicines for patients

¹⁰¹ LEGGE 11 dicembre 2016, n. 232, Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2017 e bilancio pluriennale per il triennio 2017-2019

¹⁰² DETERMINA n. 519/2017, Criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi ai sensi dell'articolo 1, comma 402, della legge 11 dicembre 2016, n. 232. DETERMINA n. 1535/2017 Criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi ai sensi dell'articolo 1, comma 402 della legge 11 dicembre 2016, n. 232 [integrazioni, aggiornamenti e revisioni in tempi successivi]

¹⁰³ ibidem

Livello di <i>Unmet medical needs</i> / bisogno terapeutico	Definizione
Massimo	Assenza di qualsivoglia opzione terapeutica in relazione alla patologia/disabilità di riferimento
Alto	Presenza sul mercato di alternative terapeutiche che, tuttavia, non producono forte impatto o impatto alcuno in termini di rilevanza e <i>outcomes</i> clinici sulla patologia/disabilità di riferimento
Moderato	Presenza sul mercato di alternative terapeutiche con limitato impatto in termini di rilevanza e <i>outcome</i> clinici sulla patologia/disabilità di riferimento, o che mostrano livelli di sicurezza incerti o non soddisfacenti
Scarso	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica patologia, con <i>outcome</i> rilevanti e noti e livelli di sicurezza positivi
Assente	Presenza di una o più alternative terapeutiche con <i>outcome</i> rilevanti, livelli di sicurezza alti e capacità di modificare positivamente la condizione storica della patologia/disabilità di riferimento

Tabella 14. Il bisogno terapeutico. Nostra rielaborazione da Cicchetti A., 2017

- il valore terapeutico aggiunto, anch'esso graduato su cinque livelli, "determinato dall'entità del beneficio clinico apportato dal nuovo farmaco rispetto alle alternative disponibili, se esistenti, su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto"¹⁰⁴;

¹⁰⁴ DETERMINA n. 519/2017 e DETERMINA n. 1535/2017

Valore aggiunto dell'innovazione	Definizione
Massimo	Maggior efficacia rispetto ad alternative terapeutiche già esistenti (se disponibili), in relazione alla rilevanza degli <i>outcome</i> clinici. Il farmaco o il dispositivo medico è in grado di curare o migliorare la vita del paziente, modificando radicalmente l'excursus storico della patologia/disabilità
Importante	Maggior efficacia rispetto ad alternative terapeutiche già esistenti, in termini di <i>outcome</i> positivi, capacità di riduzione del rischio di complicazioni invalidanti o fatali, capacità di evitare procedure cliniche di più alto rischio, migliore rapporto rischio/efficacia. La terapia/il dispositivo medico è in grado di cambiare l'impatto della patologia/disabilità rispetto a specifici cluster di popolazione o mostrando chiari vantaggi relativi a qualità della vita, alternative terapeutiche, sopravvivenza libera da progressione etc.
Moderato	Maggior efficacia dimostrata rispetto a specifici cluster di popolazione, con limitati effetti in termini di qualità della vita
Scarso	Maggior efficacia che, tuttavia, è dimostrata sulla base di indicatori di <i>outcome</i> non particolarmente rilevanti o di entità limitata. Può presentare vantaggi minori rispetto a terapie alternative già esistenti
Assente	Assenza di qualsivoglia beneficio clinico rispetto a terapie alternative già esistenti

Tabella 15. Il valore terapeutico aggiunto. Nostra Rielaborazione da Cicchetti A., 2017

- la qualità delle prove/la robustezza degli studi clinici.

Affinché il processo di valutazione secondo i parametri di cui sopra possa dirsi completo, è necessario infine soppesare le prove scientifiche portate a supporto dell'innova-

tività. A tale scopo, l'AIFA si serve del metodo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*¹⁰⁵), adottando una gradazione tra qualità delle prove Alta - Moderata - Bassa - Molto bassa.

Box: Fasi di applicazione del metodo Grade¹⁰⁶

1. Definizione del quesito clinico sul quale deve essere formulata la raccomandazione
2. Individuazione di tutti gli *outcome* relativi al quesito clinico e valutazione della loro importanza relativa per una adeguata valutazione dell'intervento specifico
3. Ricerca dei dati relativi agli effetti positivi o negativi dei diversi interventi oggetto di valutazione
4. Sintesi delle prove per singolo *outcome* ritenuto "essenziale" o "importante"
5. Valutazione della qualità delle prove per ciascun *outcome*
6. Valutazione della qualità globale delle prove
7. Bilancio tra benefici e danni attribuibili all'intervento
8. Definizione della forza della raccomandazione
9. Formulazione della raccomandazione
10. Implementazione e verifica di impatto

Dati i tre indicatori del bisogno terapeutico, del valore terapeutico aggiunto e della qualità delle prove, il procedimento per riconoscere il requisito dell'innovatività, una volta sottoposta all'AIFA la richiesta di valutazione, dovrà tener conto di tutti questi aspetti nella loro diversa combinazione.

¹⁰⁵ Tra gli altri, AA.VV., La produzione di raccomandazioni cliniche con il metodo GRADE, DOSSIER 172-2009 a cura del Sistema comunicazione, documentazione, formazione dell'Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

¹⁰⁶ Ibidem

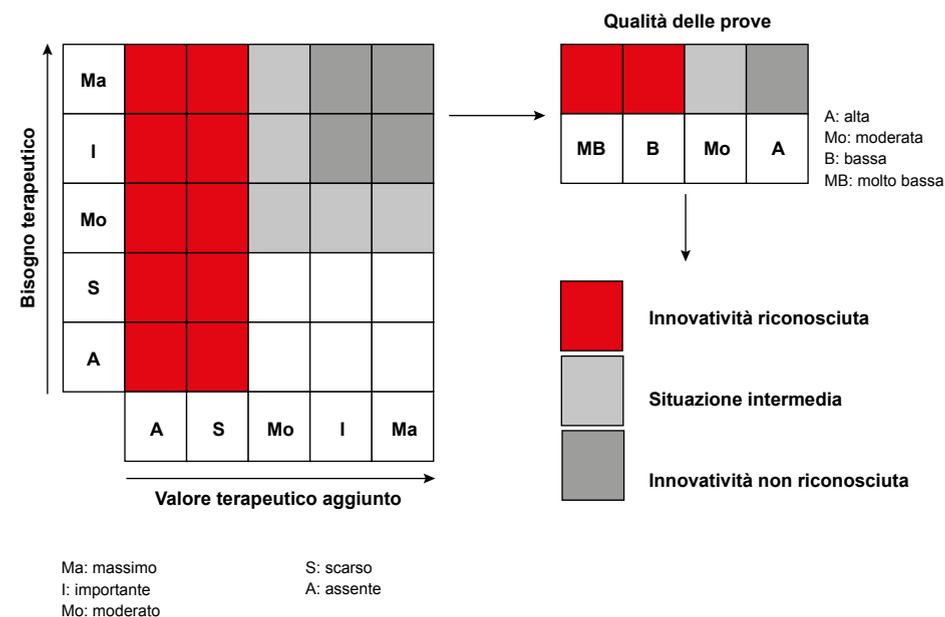


Figura 37. Schema di valutazione multidimensionale ai fini del riconoscimento dell'innovatività. Fonte: Maddestra M., 2017

Sarà il Comitato Tecnico Scientifico a redigere la relazione contenente le considerazioni in merito ai tre parametri suindicati, giungendo, a seconda dei casi a tre esiti bene definiti:

- il riconoscimento dell'innovatività con l'inserimento del farmaco nel Fondo dei farmaci innovativi e nei Prontuari Terapeutici Regionali;
- il riconoscimento dell'innovatività condizionata (o potenziale)¹⁰⁷, con il solo inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali;
- il mancato riconoscimento dell'innovatività.

Una volta riconosciuti, il carattere dell'innovatività e i benefici ad essa connessi hanno una durata massima di 36 mesi, modulabile a seconda dell'indicazione terapeutica. Per quanto riguarda i farmaci a innovatività potenziale, la permanenza della qualifica è rivalutata dopo 18 mesi dal riconoscimento e potrebbe, in caso di nuove evidenze, trasformarsi in innovatività piena.

Va precisato che, ad oggi, non essendo stato dismesso il contenuto della Determina del 2007, continuano a coesistere due *setting* di criteri che sono passibili di sovrapp-

¹⁰⁷ Di cui però mancano nella Determina criteri di valutazione specifici.

Tra gli altri: Garattini S., Che cosa vuol dire innovatività? "Il documento dell'AIFA equipara anche innovatività reale e potenziale. Un altro elemento di confusione. Su che cosa si basa la qualifica di potenziale? È solo una valutazione soggettiva. Dove va a finire la medicina basata sull'evidenza?", Dialogo sui farmaci, 2011

posizione¹⁰⁸.

Inoltre, si sottolinea il fatto che sebbene l'AIFA abbia indicato sul proprio sito l'utilizzo di processi di HTA e di *Horizon Scanning*¹⁰⁹ applicabili anche alla valutazione di novità terapeutiche e farmaceutiche, l'implementazione degli stessi nell'ingranaggio del riconoscimento dell'innovazione non trova ancora formalizzazione in un documento preciso.

Questo aspetto ha tuttavia un'importanza particolarmente strategica, soprattutto se si considera che l'HTA e l'HS, nelle loro qualifiche di strumenti multiprospettici, sono oramai da considerarsi strettamente connessi con le esigenze dei cittadini.

L'adozione di una nuova tecnologia deve essere un'azione dinamica e rivolta al futuro, con la possibilità di operare una rivalutazione che tenga conto, tra vari aspetti, delle modifiche di contesto, del confronto con equivalenti alternative terapeutiche o superiori ma a minor costo, delle preferenze dei pazienti, dell'emersione di prove di efficacia e sicurezza (o inefficacia e pericolosità) nuove e aggiuntive o di differenti indicazioni rispetto all'originaria raccomandazione di cura¹¹⁰.

Infine, altro aspetto che si dovrebbe tenere in dovuta considerazione, visto l'impatto che un'innovazione può avere anche sui modelli organizzativi di gestione della presa in carico dei pazienti, è l'approccio assistenziale e fortemente *patient centered* della *Value Based Healthcare* (VBH), nelle sue principali ramificazioni¹¹¹:

- una dimensione allocativa legata alla distribuzione e redistribuzione delle risorse sanitarie tenendo conto di specifici gruppi di popolazione, dei loro bisogni clinici e delle differenti aree terapeutiche;
- una dimensione tecnica che si propone di selezionare le opportune tecnologie sanitarie, eventualmente dismettendone di obsolete, e razionalizzando percorsi evitando duplicazione dei trattamenti, spreco di risorse umane, servizi non necessari;
- una dimensione individuale per integrare la *evidence-based medicine* con le aspettative, i bisogni e le opinioni dei pazienti;
- una dimensione sociale, aggiunta dall'*Expert Panel on effective ways of investing in Health* (EXPH)¹¹², per bilanciarne le eventuali contrapposizioni tra le tre precedenti e con il fine di parametrare gli interventi sanitari su scopi di coesione sociale.

¹⁰⁸ Fondazione GIMBE, Determina AIFA per la classificazione dei farmaci innovativi: analisi metodologica e monitoraggio dell'applicazione, 2017

¹⁰⁹ Così come definiti nel paragrafo precedente

¹¹⁰ Andreoni M. et al., (2020), op.cit.

¹¹¹ Gray M., Jani A., Promoting Triple Value Healthcare in Countries with Universal Healthcare, Healthcarepapers, 2016

¹¹² EXPH, Opinion on Defining value in "value-based healthcare", 2019. Istituito dalla Commissione Europea nel 2019, l'Expert panel on effective ways of investing in health (Exph) è un gruppo interdisciplinare e indipendente che fornisce pareri non vincolanti su materie inerenti all'efficienza, la resilienza e l'accessibilità dei sistemi sanitari. Opinion on Defining value in "value-based healthcare", 2019

3. Nuovi regimi terapeutici per le persone HIV positive

Al fine di rendere l'esposizione di questo capitolo il più comprensibile possibile per tutti coloro che avranno modo di leggere il presente lavoro, abbiamo scelto di dare spazio alla voce di esperti¹¹³ e a infografiche esplicative.

Oggi i pazienti sieropositivi vengono definiti con un acronimo inglese ben preciso: PLWHIV, *People Living with HIV*, persone che convivono con l'HIV. E proprio di convivenza si tratta, ormai, considerato che a fronte di un calo di mortalità dovuto all'introduzione dei trattamenti antiretrovirali (ART) negli anni '90, i pazienti con HIV, nel tempo, hanno raggiunto un'aspettativa di vita pressochè sovrapponibile con quella della popolazione sana, con un abbattimento della carica virale e della trasmissione dell'infezione che si esprime molto bene nel concetto U=U (*Undected=Untransmittable*)¹¹⁴.

I regimi farmacologici hanno portato a una cronicizzazione della malattia e, mancando ancora una cura definitiva per l'eradicazione del virus dell'immunodeficienza umana, è fondamentale garantire ai pazienti una buona qualità della vita, ottimizzando la *compliance* attraverso regimi terapeutici sempre più personalizzati e innovativi.



Figura 38. Cronicità in HIV, qualità della vita e innovazione. Nostra elaborazione

¹¹³ Parte di questo capitolo è tratto dagli interventi del Dott. Giuliano Rizzardini, Direttore Dip. Malattie Infettive ASST Fatebenefratelli Sacco Polo Universitario H. Sacco di Milano, durante due momenti di confronto organizzati da Coalition HIV e Fondazione The Bridge: il Workshop "Innovazione in HIV. Cosa significa?" tenutosi a Milano il 18 e il 19 settembre 2020, e il Webinar "Innovazione terapeutica in HIV. Un dibattito in corso" svoltosi il 19 ottobre 2020

¹¹⁴ Si veda cap. 1, paragrafo 5

Nella storia del trattamento dell'HIV, gli antiretrovirali sono stati inizialmente pensati in singolo dosaggio¹¹⁵; successivamente si è compreso come, attraverso la combinazione di più principi attivi, si potesse agire in momenti diversi della replicazione del virus con enorme successo sia in termini di efficacia che di sicurezza. Per lungo tempo l'accostamento di molecole diverse è andato di pari passo con l'assunzione di più pillole al giorno: la terapia standard tipica consiste, infatti, nell'associazione quotidiana di 3 o 4 farmaci.

La soppressione virologica, sebbene oggi abbia raggiunto livelli superiori al 90% nella popolazione dei pazienti cosiddetti naïve¹¹⁶, per il suo mantenimento è comunque strettamente connessa al livello di aderenza giornaliera alla terapia. Considerato il fatto che l'eradicazione dell'HIV, come già sottolineato, non è al momento possibile - e verosimilmente non lo sarà ancora per molto tempo - è fondamentale tenere bene presenti quali sono tutti gli effetti collaterali, non solo in termini clinici, di un regime terapeutico giornaliero che dovrà durare tutta la vita (*life-long therapy*): tra gli altri, la tossicità a lungo termine, le interazioni tra diversi farmaci, le comorbidità che possono presentarsi con l'avanzare dell'età, i costi economici e sociali¹¹⁷.

I regimi attuali, quindi, pur molto efficaci, altamente personalizzati e passibili di rimodulazioni, sono di fatto particolarmente invasivi per il benessere di una popolazione che si avvia all'invecchiamento in condizioni di cronicità.

Nel tempo, di conseguenza, il panorama della ricerca e dell'innovazione in ambito HIV si è strutturato sulla risposta a due esigenze fondamentali, espresse dagli stessi pazienti¹¹⁸: da una parte la possibilità di ridurre il carico farmacologico (*drug burden*) e dall'altra la richiesta di diminuire la frequenza e cambiare le modalità di somministrazione delle terapie (*treatment burden*)¹¹⁹.

¹¹⁵ Si pensi all'AZT o azidotimidina, il primo farmaco che mostrò livelli di efficacia nel trattamento del virus HIV negli anni immediatamente successivi il dilagare dell'epidemia

¹¹⁶ Pazienti al primo trattamento

¹¹⁷ Rusconi S., Marcotullio S., Cingolani A., Long-acting agents for HIV infection: biological aspects, role in treatment and prevention, and patient's perspective, *New Microbiologica*, 2017

¹¹⁸ Marcotullio S., et al., EU Patient Experience & Views on Antiretroviral Treatment Findings from the Positive Perspectives Study, EACS, 2017

¹¹⁹ Tra gli altri, si veda Schreiner N., Perazzo J., Currie J., Daly B., Webel A., A descriptive, cross-sectional study examining treatment burden in people living with HIV, *Applied Nursing Research*, 2019

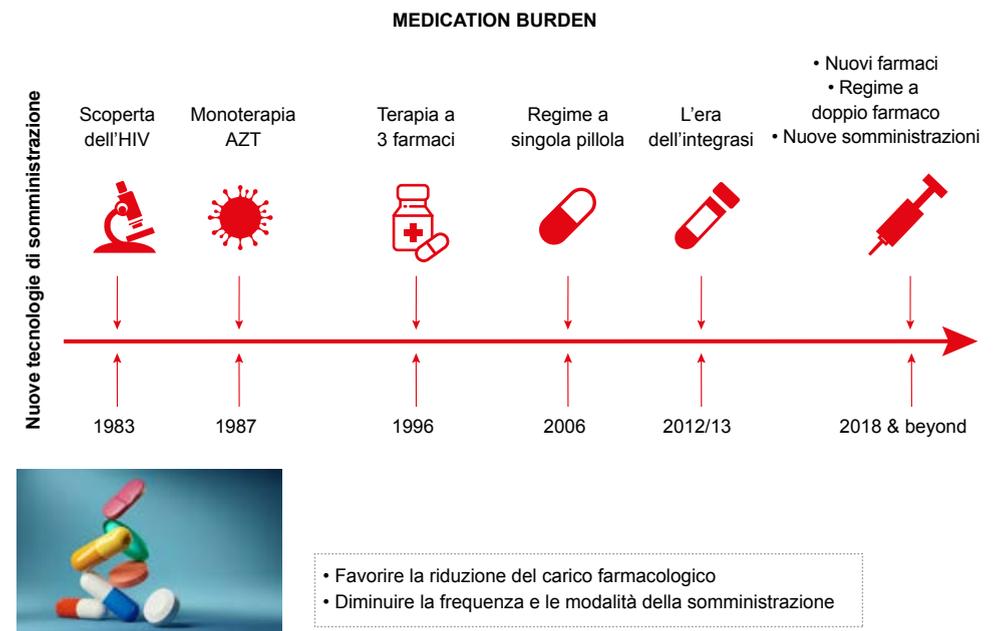


Figura 39. Il trattamento dell'HIV nel tempo, il suo peso e le nuove esigenze dei pazienti. Nostra rielaborazione da: Antiretroviral Therapy: past, present & future, Rizzardini G., "Innovazione in HIV. Cosa significa?", 2020

Le innovazioni tecnologiche più recenti si hanno sul fronte delle terapie *long-acting*, il cui meccanismo d'azione comporta un più lento assorbimento del principio attivo nell'organismo e/o la circolazione nel sangue per un periodo più lungo rispetto ad altri farmaci.

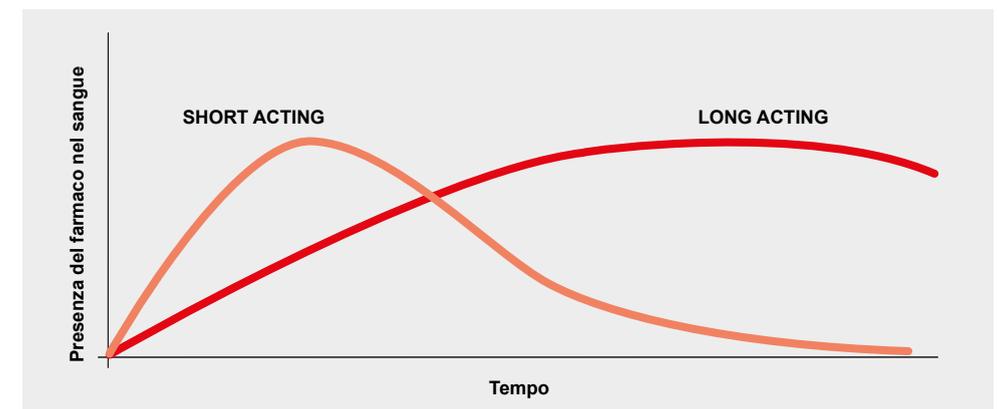


Figura 40. L'azione dei farmaci *long-acting*. Fonte: Rizzardini G., 2020

Le sperimentazioni sulle nuove terapie antiretrovirali *long-acting* si stanno concentrando su diversi tipi di somministrazione (orale, iniettabile o con impianto) e nuove combinazioni molecolari che possono portare a ripetere il trattamento anche a distanza di mesi, con rilevanti implicazioni anche psicologiche.

Un'innovazione che aiuta il paziente a non confrontarsi quotidianamente con il peso della malattia ha un valore che va al di là degli aspetti di efficacia viro-immunologica: può comportare un abbattimento dello stigma perché protegge la *privacy* dell'assunzione del farmaco, può migliorare il benessere psico-fisico e la qualità della vita e può diminuire resistenze in termini di aderenza terapeutica¹²⁰ con la conseguenza di avere una minor circolazione del virus e ovvie ripercussioni positive in termini di salute pubblica.

In uno studio¹²¹ che ha valutato il grado di accettazione e preferenza per la terapia ART *long-acting* (LA-ART) basato sui risultati emersi da questionari compilati personalmente da una coorte composta da diverse tipologie di pazienti HIV positivi, il 61% dei partecipanti si è espresso favorevolmente rispetto all'opportunità di cambiare metodo di somministrazione; tra questi, il 41% opta comunque per un *long-acting* orale, il 40% preferisce le iniezioni e il 18% guarda positivamente alla possibilità dell'impianto. Tra le motivazioni più evidenti per il cambio di regime, il beneficio maggiore si riscontra nel non doversi ricordare di assumere il farmaco tutti i giorni. Tra i rispondenti, coloro che si sono mostrati più propensi all'uso dell'LA-ART iniettabile o con impianto, hanno già un'esperienza consolidata con le terapie antiretrovirali ma riportano difficoltà di programmazione per le visite cliniche.

¹²⁰ Un minor treatment burden dato all'assunzione ridotta di farmaci è stato associato sia con una miglior aderenza che con livelli più alti di soppressione virologica, come dimostrato dalle risposte di 6.312 pazienti adulti raccolte nei 19 studi di Nachega J.B., Parienti J.J., Uthman O.A., Gross R., Dowdy D.W., et al., Lower pill burden and once daily dosing antiretroviral treatment regimens for HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials, Clin Infect Dis, 2014

¹²¹ Dandachi D., Dang B.N., Lucari B., Swindells S., Giordano T.P., Acceptability and preferences for long-acting antiretroviral formulations among people with HIV infection, AIDS Care, 2020



Figura 41. Trattamenti HIV e nuove strategie terapeutiche. Nostra rielaborazione da Rizzardini G., 2020

Le molecole in sperimentazione sono molteplici e con diversi meccanismi d'azione nelle varie fasi di replicazione del virus.

Nell'estate del 2021 dovremmo vedere approvata anche in Italia, dopo Stati Uniti e Europa, la combinazione di due farmaci che possono essere somministrati sia in via orale che iniettabile: le molecole vengono depositate e rilasciate rimanendo in circolo per uno/due mesi, a seconda del dosaggio, con la ripetizione della terapia dopo un lasso di tempo che, in prospettiva, potrebbe allungarsi anche a sei mesi¹²². Nei trial che si sono condotti sin dal 2015 ad oggi¹²³ le risposte da parte dei pazienti sono state estremamente rilevanti in termini di efficacia; nel caso dell'iniezione, gli effetti collaterali che si sono riscontrati sono per lo più identificabili nel dolore e nella tumefazione in sede di inoculazione.

Un altro studio su un farmaco estremamente interessante, *long-acting* orale¹²⁴, presentato per la prima volta alla *International AIDS Society* nel 2017, ha portato alla conclusione che il suo persistere nei tessuti dell'organismo possa avere, nel lungo periodo, un ruolo sia di trattamento che di prevenzione¹²⁵, come supporto PrEP¹²⁶; per questo moti-

¹²² Margolis D.A., 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. Recentemente si è anche dimostrato che la somministrazione a due mesi di distanza non mostra minore efficacia rispetto al dosaggio mensile. Si veda Overton E.T., et al., Cabotegravir + rilpivirine every 2 months is noninferior to monthly: ATLAS-2M study, CROI, 2020

¹²³ Swindells S., et al., Long-acting cabotegravir + rilpivirine as maintenance therapy: ATLAS week 48 results, CROI, 2019

¹²⁴ Matthews R.P., Single doses as low as 0.5 mg of the novel NRTTI MK-8591 suppress HIV for at least seven days, IAS 2017

¹²⁵ Grobler J., et al., Long-Acting Oral and Parenteral Dosing of MK-8591 for HIV Treatment or Prophylaxis, CROI, 2016
Markowitz M., et al., Weekly oral MK-8591 protects male rhesus macaques against repeated low dose intrarectal challenge with SHIVC109P3, IAS., 2017

¹²⁶ PrEP, profilassi pre-esposizione

vo si sta attualmente lavorando per cercare di adattare la molecola per l'inserimento in *device* impiantabili con l'idea che possa essere un coadiuvante nei processi di profilassi¹²⁷.

Tra gli ultimi ritrovati della ricerca *long-acting* si deve sicuramente annoverare anche un altro farmaco iniettabile¹²⁸ che rappresenta, di per sé, un'ulteriore innovazione, in quanto prevede molteplici punti di ingaggio e blocco del virus in diverse parti del suo ciclo di replicazione.

Come possiamo vedere, quindi, in termini di *Horizon Scanning*¹²⁹, il quadro di sviluppo di nuove tecnologie è ampio e in continua evoluzione; inoltre, soprattutto nei primi studi summenzionati, la voce dei pazienti ha trovato il giusto spazio attraverso la sottoposizione di questionari PROs (*Patient Reported Outcomes*)¹³⁰ dai quali è emerso come la maggior parte dei soggetti coinvolti non tornerebbe al regime terapeutico precedente soprattutto per l'evidente e non indifferente scarico di peso psicologico e per la riduzione dell'ansietà correlata all'aderenza.

Non dobbiamo, tuttavia, pensare che il passaggio da una tipologia di trattamento a un'altra sia automatico e semplice. Pur trattandosi, infatti, di opportunità molto importanti per le persone sieropositive, le terapie *long-acting*, modificando i metodi di somministrazione/assunzione con cadenze temporali diverse da quella giornaliera, porteranno indubbiamente a dover ripensare la gestione della presa in carico e il rapporto medico-paziente, con il necessario riadattamento organizzativo dell'assistenza sanitaria tra ospedale e territorio.

Questo tema sarà il contenuto principale oggetto di approfondimento nel lavoro che Coalition HIV svolgerà durante il 2021, attraverso il confronto con tutti gli *stakeholder* interessati, al fine di tenere in considerazione diversi punti di vista e formulare opzioni progettuali che attivino *standard operating procedures* innovative tanto quanto i farmaci che arriveranno prossimamente sul mercato.

¹²⁷ Matthews R.P., et al., First-in-human trial of MK-8591-eluting implants demonstrates concentrations suitable for HIV prophylaxis for at least one year, IAS, 2019

¹²⁸ Sager J.E., et al., Safety and pk of subcutaneous GS-6207, a novel hiv-1 capsid inhibitor, CROI, 2019

¹²⁹ Si veda capitolo 2, paragrafo 2.3

¹³⁰ Si veda cap.4, par. 4.2

4. Centralità del paziente e qualità della vita

4.1 QOLs e PROs. Definizione e importanza

A fronte di quelli che sono i passi fondamentali della scienza medica, in termini di progresso e innovazione terapeutica, e delle scelte dei *policy makers* in ambito sociosanitario, negli ultimi anni si è resa sempre più impellente la necessità di focalizzare l'attenzione sull'*engagement* e *l'empowerment* del paziente, non più da considerarsi come mero consumatore finale di processi e servizi, ma come propulsore insostituibile per generare un sistema che punti al benessere e al miglioramento della qualità della vita (*Quality of Life, QOL*).

Grazie ai progressi tecnologici, alla diffusione delle informazioni e all'associazionismo, oggi il paziente è sempre più formato, esperto e intenzionato a dare il suo contributo affinché il tema della salute diventi un patrimonio condiviso che deve costantemente essere arricchito.

Box. Qualità della Vita

"[...] Questo termine (utilizzato soprattutto nella versione inglese, quality of life, QoL [...]) può in parte farsi derivare dal concetto di salute espresso dall'OMS come "stato caratterizzato da un completo benessere fisico, mentale e sociale, e non semplicemente dall'assenza di malattie o infermità [...]" dove "è la centralità del paziente, del suo ruolo e della sua soggettività" ad essere elemento preponderante.[...] "QoL [...]" indica sostanzialmente un concetto generico che riflette il modo in cui le persone percepiscono e affrontano il proprio stato di salute e altri aspetti della vita in generale."

Fonte: Efficace F., *Qualità di vita, 2010, XXI secolo, Enciclopedia Treccani*

Box. Paziente esperto

Il paziente può definirsi esperto quando può condividere conoscenze e esperienze connesse alla sua patologia e all'assistenza sanitaria ricevuta. Attraverso l'*engagement* di un paziente esperto nelle politiche sanitarie, i decisori istituzionali possono migliorare i percorsi di cura e l'accesso alle terapie. Inoltre, l'ascolto del paziente e dei suoi bisogni è fondamentale per una corretta gestione della pratica clinica e per l'implementazione di innovazioni nell'ambito della ricerca e della sperimentazione.

I costrutti¹³⁶ afferenti alle diverse aree sono misurati associando un determinato valore alle risposte dei pazienti, in modo da poterne trarre un punteggio complessivo di riferimento che abbia un'utilità in differenti contesti (trial clinici, ricerche di sanità pubblica, impatto delle indicazioni terapeutiche, etc.). Esistono PROMs generici¹³⁷, adatti alla somministrazione alla popolazione generale o per il confronto tra gruppi di pazienti affetti da patologie diverse, e PROMs specifici, per i soggetti affetti da specifiche patologie o disabilità (*disease/condition specific*)¹³⁸. I PROMs generici possono ovviamente essere combinati e affiancati a strumenti specifici come ausilio per completare l'indagine di interesse.

Nelle prossime tabelle evidenzieremo quelli che sono gli ambiti maggiormente indagati dai PROs (categorie, caratteristiche, punti di forza, punti di debolezza) e i PROMs generici più utilizzati come misurazioni trasversali (strumenti, *items* indagati e descrizione).

Categoria PROs	Caratteristiche principali	Punti di forza	Punti di debolezza
<i>Health-related quality of life</i> (HRQL)	Multidimensionali Possono essere generici o <i>condition specific</i>	Forniscono una somma omnicomprensiva dello stato di benessere	Possono essere considerati come costrutti scarsamente specifici
Funzionalità	Riflettono la capacità di compiere determinate attività	Possono essere usati in combinazione con specifici strumenti di misurazione basati sulle <i>performance</i> funzionali	Possono mostrare variazioni nella capacità e attualizzazione dell'autovalutazione delle <i>performance</i>
Sintomi e loro impatto	Specifici per il tipo di sintomo di interesse Possono identificare sintomi non ancora recepiti in ambito clinico	Si esprimono meglio attraverso l'autovalutazione	Possono non essere in grado di indentificare aspetti globali inerenti il benessere, considerati importanti dai pazienti

¹³⁶ Il costrutto deriva dall'ambito che si intende indagare e nasce dal confronto tra la relazione logica che dovrebbe esistere tra una misurazione e le caratteristiche del paziente o dei gruppi di pazienti che vengono studiati

¹³⁷ I PROMs possono presentarsi in forma di questionari, interviste telefoniche o moduli online

¹³⁸ Patrick D., Guyatt G.H., Acquadro C., Patient-reported outcomes. In: Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 (updated March 198 K. Engler et al. 2011), The Cochrane Collaboration, 2011

Comportamenti sani	Specifici per il tipo di comportamenti Normalmente misurano la frequenza di un comportamento	Si focalizzano categorie specifiche di comportamento	La loro validità può avere un limite nel bisogno di essere apprezzati socialmente Possono creare un potenziale disagio in pazienti che riportano comportamenti socialmente "indesiderati"
Esperienza del paziente	Attengono al grado di soddisfazione nei confronti dei servizi di assistenza sanitaria, nelle indicazioni terapeutiche, nei farmaci (o altri dispositivi) Riflettono la reale esperienza con i servizi di assistenza sanitaria Promuovono il coinvolgimento e l' <i>empowerment</i> del paziente	Sono una componente essenziale per l'assistenza <i>patient-centered</i> Sono ritenuti importanti dai pazienti, dai <i>caregivers</i> , e dai policy makers Si combinano con l'aderenza al trattamento, con i comportamenti sani e gli <i>outcome</i> di salute	Possono essere costruiti troppo complessi nella loro multidimensionalità Richiedono riservatezza per garantire al paziente il giusto comfort nel condividere esperienze negative Non forniscono prove sufficienti del fatto che l' <i>engagement</i> del paziente possa apportare miglioramenti alle decisioni in ambito sociosanitario e assistenziale

Tabella 16. Gli ambiti di indagine dei PROs. Nostra rielaborazione e traduzione da Cella D., Hahn E.A., Jensen S.E., et al., Patient-Reported *Outcomes* in Performance Measurement. Types of Patient-Reported *Outcomes*, RTI Press, 2015

Strumento	Items indagati e descrizione
CDC HRQOL-4/14, <i>Healthy Days Measure</i>	Come sottolineato, questo strumento è nato nel 1993 partendo da quattro <i>core questions</i> , fino ad ampliare il suo spettro di indagine a 14 ambiti raccolti in più moduli: modulo sulla salute generale, modulo sulla limitazione delle attività, modulo sui sintomi ¹³⁹
<i>Short-form Health Survey</i> (SF-36, SF-12, SF-8)	È uno strumento di valutazione della qualità della vita suddiviso in otto ambiti (attività fisica, ruolo e salute fisica, salute in generale, dolore, vitalità, ruolo e stato emotivo, salute mentale, attività sociali) raggruppati in due sezioni relative alla componente fisica e mentale, con diversi riferimenti di tempo, da un anno a 4 settimane prima della compilazione del questionario (l'SF-12 e 8 sono le versioni abbreviate dell'SF-36)
WHODAS (WHO <i>Disability Assessment Schedule</i>)	Il WHODAS misura la salute e la disabilità sia a livello di popolazione, sia nella pratica clinica e rileva il funzionamento in sei domini: attività cognitive, mobilità, cura di sé, relazionarsi con le persone, attività della vita quotidiana, partecipazione. La versione completa del WHODAS ha 36 domande, quella breve 12 e riguardano le difficoltà di funzionamento sperimentate dall'intervistato nei sei domini nel corso dei 30 giorni precedenti l'intervista
WHOQOL-BREF (WHO <i>Quality of Life-BREF</i>)	Altro strumento sviluppato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, il WHOCOL-BREF è composto da 26 domande che coprono i seguenti aspetti: salute fisica, salute mentale, relazioni sociali e ambiente.
EuroQol 5 Dimensions 5L	EuroQol è uno strumento standardizzato che consente di misurare lo stato di salute degli intervistati e la loro qualità di vita; è fondato su un questionario semplice e breve costituito da due sezioni distinte. La prima sezione riporta 5 domande per indagare lo stato di salute percepito in base a cinque dimensioni: capacità di movimento, cura della persona, attività abituali, dolore o fastidio, ansia o depressione. La seconda sezione include una scala visuale-analogica, rappresentata graficamente come un termometro graduato da 0 (stato di salute peggiore possibile) a 100 (stato di salute migliore possibile) su cui indicare il livello percepito del proprio stato di salute

¹³⁹ Moriarty D.G., Zack M.M., Kobau R., The Centers for Disease Control and Prevention's Healthy Days Measures – Population tracking of perceived physical and mental health over time, Health Qual Life Outcomes, 2003

HUI (<i>Health Utilities Index</i>)	La <i>survey</i> HUI, disponibile nelle versioni con 15 o 17 <i>item</i> inerenti la valutazione di visione, deambulazione, manualità, emotività, cognizione, udito, linguaggio e dolore, può essere auto compilata o proposta tramite intervista
PROMIS (<i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i>) Pain Interference bank (PROMIS-PI)	Il PROMIS-PI indaga le conseguenze del dolore su differenti aspetti della vita di una persona, soprattutto rispetto all'impatto sulle attività sociali e ricreative, cognitive e fisiche, nonché sul peso emotivo. È composto da 40 o 35 <i>items</i>
BRFSS (<i>Behavioral Risk Factor Surveillance System</i>) - CDC	Il questionario è sottoposto a livello statale ¹⁴⁰ telefonicamente. Si compone di 3 parti: la prima presenta un nucleo fisso di domande standard sulle abitudini rispetto alle generiche componenti di rischio di salute (fumo, alcool, uso di stupefacenti...); la seconda è composta da domande che vengono poste ad anni alterni su differenti tematiche; la terza, invece, non supera i cinque <i>items</i> , tratta di rischi emergenti e viene rivalutata di anno in anno
PSQ (<i>Patient Satisfaction Questionnaire</i>)	Sviluppato originariamente negli anni '70, il PSQ era composto da 80 <i>items</i> , poi ridotti a 50 con un'attenzione particolare a 6 aspetti dell'assistenza sanitaria: qualità tecnica, comportamento interpersonale, aspetti economici dell'assistenza, tempo speso con il medico e accessibilità all'assistenza. Del PSQ esiste anche una versione ridotta a 15 domande
SIP (<i>Sickness Impact Profile</i>)	È un questionario che misura, attraverso la somministrazione di 136 voci, le interazioni tra funzionamento fisico e psicosociale e 12 diversi ambiti: lavoro, svago, emozioni, affetti, casa, sonno, riposo, alimentazione, deambulazione, mobilità, comunicazione e interazioni sociali. Del SIP esiste anche una versione ridotta a 68 domande

Tabella 17. Principali PROs indirizzati alla popolazione generale. Nostra elaborazione

Prima di passare alla disamina dei PRO HIV specifici, va ribadita ancora una volta la rilevanza di tali strumenti per rendere completo il quadro di informazioni inerenti la salute del paziente contestualizzando, nella percezione di quest'ultimo, i dati fisiopatologici, biologici e psicologici già raccolti con altri mezzi¹⁴¹, e mettendoli in relazio-

¹⁴⁰ Tra gli Stati che hanno richiesto assistenza agli operatori del CDC americano per implementare il BRFSS a livello nazionale vi è anche l'Italia

¹⁴¹ Andreoni M. et al, 082020), op.cit

ne con le differenti espressioni dell'assistenza sanitaria, della ricerca e della sperimentazione clinica, nonché dell'attività regolatoria e decisionale inerente nuovi trattamenti.

4.2 PROs in HIV

Come anticipato i PROs e gli strumenti di misurazione connessi possono essere sviluppati anche per approfondire il punto di vista del paziente riguardo diversi aspetti di una specifica patologia, sempre al fine di migliorare presa in carico, cura e assistenza sanitaria.

Rispetto all'HIV, l'uso dei PROs è molto frequente soprattutto nell'ambito della ricerca e dei trial clinici, ma è meno integrato nel campo della pratica medica¹⁴². Considerato quanto espresso nella prima parte di questo lavoro, a fronte di un calo di mortalità dovuto all'introduzione dei trattamenti antiretrovirali (ART) e della conseguente più lunga aspettativa di vita, dare ai pazienti che convivono con l'HIV l'opportunità di esprimersi sulla qualità della vita è fondamentale per calibrare un giusto approccio terapeutico e assistenziale, per facilitare e ottimizzare l'aderenza e la *compliance* e, non da ultimo, per far sì che il diritto alla salute individuale si rifletta nella più ampia tutela della sanità pubblica.

Nel tempo le indagini svolte attraverso i PROs HIV specifici si sono sempre più ampliate fino a raggiungere un numero difficilmente riscontrabile di strumenti disponibili. Una review del 2017, ponendosi l'obiettivo di dar conto dei progressi in materia, ha raccolto una serie di dati che hanno permesso l'enucleazione di 117 PROs HIV specifici suddivisi, a loro volta, in categorie e aspetti identificati in relazione al *target* dell'indagine¹⁴³ e per anno di pubblicazione.

¹⁴² Ahmed S., Berzon R., Revicki D.A., et al. The use of patient reported outcomes (PRO) within comparative effectiveness research: implications for clinical practice and health care policy, Med Care, 2012

¹⁴³ Engler K., Lessard D., Lebouche B., A Review of HIV-Specific Patient-Reported Outcome Measures, Patient, 2017

Categoria (n)	Aspetto (n)	Anno
La qualità della vita (23)	Salute e qualità della vita (23)	1991-2012
Terapia antiretrovirale – ART –, esperienze e opinioni in tema di aderenza (19)	Predisposizione/propensione verso le terapie ART (1)	1997-2005
	Attributi della terapia ART [es. sue limitazioni al funzionamento fisico e mentale etc.] (1)	1998
	Strategie di aderenza alla terapia ART (1)	2000
	Percezione degli effetti avversi della terapia ART (1)	2000
	Soddisfazione per la terapia ART (2): • Con iniezione sottocutanea (2)	2002
	Ragioni per non aderire alla terapia ART(2)	2001-2004
	Opinioni/Convinzioni sulla terapia ART (1)	2004
	Autoefficacia nell'aderenza alla terapia ART (2)	2005-2010
	Facilità e possibilità di aderire alla terapia ART (1)	2006
	Prontezza nell'adesione alla terapia ART (1)	2007
	Affrontare gli eventi avversi/effetti collaterali della terapia ART (1)	2009
	Ottimismo nei confronti della terapia ART (1)	
	Cultura/alfabetizzazione rispetto alla terapia ART (1)	2010

	Fattori ostacolanti la prontezza nell'adesione alla terapia ART (1)	2011
	Fattori ostacolanti l'aderenza alla terapia ART (1)	2013
	Fatica connessa alla terapia (1)	2015
Opinioni ed esperienze correlate all'assistenza sanitaria (15)	Bisogni dei pazienti (2): • In relazione all'assistenza sanitaria (1) • In relazione all'informazione sull'HIV (1)	1992-1995 1997
	Qualità dell'assistenza (3): • Aspetti interpersonali (1) • Assistenza interdisciplinare (1)	2003 1992-'93-'95 2014
	Barriere all'assistenza (3): • Bisogni contrastanti (1) • Aderenza all'assistenza (1)	1998 1999 2000
	Qualità della comunicazione medico-paziente (2): • Sull'assistenza al fine vita (1) • Su domande HIV-specifiche (1)	1999 2000
	Soddisfazione dei pazienti rispetto all'offerta di servizi HIV degli ospedali [National Prospective Monitoring System] (1)	1999
	Empowerment – coinvolgimento nelle decisioni inerenti i trattamenti (1)	2001
	Opinioni/convinzioni sull'assistenza per la salute mentale (1)	2003
	Predisposizione/comportamenti verso i fornitori di assistenza sanitaria (1)	2004
	Fiducia verso i fornitori di assistenza sanitaria (1)	2006

Sfide e criticità psicologiche (12)	Sofferenza/angoscia correlate all'HIV (3)	1992-2000-2003
	Stress/tensione correlati all'HIV (3)	1996-1996-2002-2003
	Solitudine esistenziale legata all'HIV (1)	2002
	Sintomi (2): • di depressione (1) • di disordine post-traumatico (1)	2007 2011
	Vergogna legata all'abuso e all'HIV (1)	2012
	Impatto dell'HIV sull'immagine di sé (1)	2013
	Sfide legate alla sopravvivenza all'HIV (1) [psicologiche, esistenziali, etc.]	2015
Sintomi (12)	Sintomi connessi all'HIV (8)	1991-2001
	Sintomi di indolenza psicomotoria (1)	1998
	Sintomi di neuropatia periferica (1)	1998
	Sintomi di affaticamento correlato all'HIV (1)	2002
	Sintomi di affaticamento (1)	2007
Risorse psicologiche (10)	Capacità di reagire (5)	1992-2003
	Adattamento mentale (1)	1994
	Controllo percepito (1)	1994
	Credenze e attività spirituali (1)	2000
	Resilienza (1)	2002

	Significatività dell'HIV (1)	2015
[HIV] Autogestione e cura di sé (8)	Aderenza all'assistenza correlata all'HIV (1) [attitudine, comportamento]	2000
	Autoefficacia (5): • per l'autogestione dell'HIV (2) • dei genitori nella cura di sé (1) • nell'aderire all'assistenza correlata all'HIV (1) • per il controllo dei sintomi HIV (1)	2002-2011 2006 2007 2011
	Controllo e autogestione in HIV (1)	2012
	Intenzione di aderire all'assistenza correlata all'HIV (1)	2012
Stigma correlato all'HIV (8)	Stigma correlato all'HIV (4)	2001-2015
	Interiorizzazione dell'auto-stigma correlato all'HIV (3)	2008-2009-2011
	Meccanismi di stigmatizzazione in HIV (1)	2013
Immagine/aspetto del corpo e del viso (4)	Aspetto del corpo (1)	2005
	Cambiamenti e disagi nel corpo (1)	2006-2014
	Cambiamenti nel corpo (1)	2006
	Impatto della lipoatrofia facciale (1)	2016
Supporto sociale (3)	Supporto sociale ricevuto (1)	1999
	Interazioni sociali non solidali (1)	1999
	Supporto sociale percepito (1)	2014
Salute sessuale e riproduttiva (2)	Motivazione per la gravidanza/avere figli (1)	1999

	Autoefficacia nel rivelare la condizione di positività all'HIV e nella gestione del sesso sicuro (1)	1999
Disabilità (1)	Disabilità correlate all'HIV (1)	2013

Tabella 18. Aspetti maggiormente misurati da specifici PROs su HIV (n=117), organizzati per categoria e anno di pubblicazione. Nostra rielaborazione e traduzione da Engler K., Lessard D., Lebouche B., 2017.

La tabella permette di avere un quadro storico-cronologico di quelle che sono state le tematiche più sentite dall'inizio dell'epidemia fino a giungere ai giorni nostri. Prima che l'ART divenisse una realtà assodata, la raccolta delle informazioni da parte dei pazienti si focalizzava su particolari gruppi di popolazione¹⁴⁴, sull'esposizione ai fattori di rischio (come comportamenti di promiscuità o uso di droghe da iniettare)¹⁴⁵, sui sintomi, sugli iniziali bisogni richiesti ai sistemi sanitari e sulle difficoltà psicologiche riscontrate nello scoprire la propria sieropositività¹⁴⁶ e nel comunicarla, per timore dello stigma che potrebbe derivarne.

L'arrivo delle terapie antiretrovirali a metà degli anni '90 ha creato uno spartiacque significativo nella modulazione dei questionari in tutte le categorie di indagine, sia in termini generici, rispetto all'impatto sulla qualità della vita (che rimane comunque lo spettro più trasversale e indagato), sia specifici, in relazione alla compliance, alla tollerabilità, all'accesso, agli effetti avversi e alle ragioni per aderire o meno al trattamento.

È interessante anche notare come il focus sulla mortalità (ad es. in merito all'accompagnamento sul fine-vita) sia stato sostituito nel tempo dalla necessità di osservare le reazioni dei pazienti alla consapevolezza di poter sopravvivere al virus¹⁴⁷, con tutto ciò che questo implica a livello soprattutto psicologico per la gestione della quotidianità, delle relazioni sociali e interpersonali e per le nuove esigenze assistenziali.

Tornando all'ART, un interessante studio pubblicato nel 2019¹⁴⁸ ha proposto una

¹⁴⁴ Tra gli altri, Martin J.L., Garcia M.A., Beatrice S.T., Sexual behavior changes and HIV antibody in a cohort of New York City gay men, *Am J Public Health*, 1989

¹⁴⁵ Tra gli altri, Vlahov D., Anthony J.C., Munoz A., et al, The ALIVE study, a longitudinal study of HIV-1 infection in intravenous drug users: description of methods and characteristics of participants, *NIDA Res Monogr*, 1991

¹⁴⁶ Tra gli altri, McCain N.L., Gramling L.F., Living with dying: coping with HIV disease, *Issues Ment Health Nurs*, 1992

¹⁴⁷ Audet C.M., Wagner L.J., Wallston K.A. Finding meaning in life while living with HIV: validation of a novel HIV meaningfulness scale among HIV-infected participants living in Tennessee, *BMC Psychol*, 2015

¹⁴⁸ Engler K., Toupin I., Vicente S., Ahmed S., Lebouche B., A review of HIV-specific patient-reported measures of perceived barriers to antiretroviral therapy adherence: what themes are they covering?, *Journal of Patient Reported Outcomes*, 2019

catalogazione dei PROs che hanno come scopo quello di individuare le barriere percepite dai pazienti nell'aderenza alla terapia, pur data per assodata la sua efficacia nel tempo. Si stima, infatti, che nonostante il 77% della popolazione sieropositiva europea e nord-americana acceda al trattamento antiretrovirale¹⁴⁹, solo il 63% riesce a raggiungere un'aderenza pari al 95%¹⁵⁰. L'analisi summenzionata ha organizzato le barriere all'aderenza in sei differenti categorie¹⁵¹:

- aspetti cognitivi e emotivi
- fattori legati allo stile di vita
- contesto sociale ed economico
- caratteristiche della terapia antiretrovirale
- esperienza e stato di salute
- sistemi e servizi di assistenza sanitaria.

Comprendere quali elementi possano rappresentare un potenziale ostacolo per una persona sieropositiva nel suo percorso terapeutico, è un fattore fondamentale nelle riflessioni inerenti la presa in carico, come sottolineato da molte linee guida in materia¹⁵².

I PROM's HIV specifici più utilizzati per la loro trasversalità e dinamicità, rappresentati nella tabella di seguito, si riallacciano spesso allo spettro inerente la qualità della vita, andando a toccare ambiti che rientrano anche nelle altre categorie presenti nella tabella 7.

Strumento	Items indagati e descrizione
HIV-QL31	Lo strumento è composto di 31 <i>items</i> che riguardano dolore, aspetti psicologici, attività sessuale, limitazioni causate da HIV relazioni sociali, sintomatologia e impatto del trattamento farmacologico
ACTG SF-21	Le 21 voci comprese in questo PRO si focalizzano su funzionalità fisica, energia/fatica, funzionamento sociale, capacità cognitive, dolore, percezione dello stato di salute e benessere psicologico

¹⁴⁹ UNAIDS, Fact Sheet- World AIDS Day 2018

¹⁵⁰ Engler K., Toupin I., Vicente S., Ahmed S., Lebouché B., (2019), op.cit.

¹⁵¹ Engler K., Lènart A., Lessard D., Toupin I., Lebouché B., Barriers to antiretroviral therapy adherence in developed countries: a qualitative synthesis to develop a conceptual framework for a new patient-reported outcome measure, AIDS Care, 2018

¹⁵² U.S. Department of Health and Human Services, Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, 2017

HAT-QoL (<i>HIV/AIDS-Targeted Quality of Life</i>)	Il questionario si compone di 34 <i>items</i> suddivisi per 9 categorie: funzionalità generica, soddisfazione per la propria vita, preoccupazioni di salute, capacità di gestire l'HIV, preoccupazioni rispetto alla condivisione della malattia, fiducia nei servizi, funzione sessuale
MOS-HIV (<i>Medical Outcomes Study – HIV</i>)	Di sicuro il PRO più usato è, ad oggi, composto di 35 domande attinenti funzionalità fisica, dolore, funzionalità sociale, limitazioni della funzionalità correlate alla presenza della patologia, energia/fatica, benessere psicologico, funzionalità cognitiva, preoccupazione per il proprio stato di salute, modificazioni dello stato di salute, salute generale e qualità di vita complessiva
HIV-SQUAD (<i>Symptom Quality of Life Adherence Questionnaire</i>)	I 24 <i>items</i> compresi nel questionario indagano aspetti della Health-Related Quality of Life, vari sintomi e una scala di misurazione per l'aderenza
WHOQOL-HIV BREF (<i>WHO Quality of Life – HIV – BREF</i>)	Strutturato con il coinvolgimento di pazienti provenienti da 6 diversi Paesi, questo strumento riesce ad adattarsi a diversi setting culturali, sviluppandosi in 31 voci su funzionalità fisica e psicologica, livello di autonomia, relazioni sociali, ambiente e spiritualità
MQOL-HIV (<i>Multidimensional Quality of Life – HIV</i>)	I dieci ambiti indagati da tale strumento (salute fisica, funzionalità fisica, salute mentale, funzionalità sociale, funzionalità cognitiva, supporto sociale, status economico, attività sessuale, intimità di coppia e accesso all'assistenza sanitaria) si sviluppano in un questionario di 40 <i>items</i> , individuati con il coinvolgimento dei pazienti
HIVTSQs, c (<i>HIV Treatment Satisfaction Questionnaire status and change versions</i>)	Originariamente compost da 10 <i>items</i> inerenti la soddisfazione al trattamento, il questionario si è arricchito con due nuovi aspetti di indagine: da un lato il dolore e il disagio connessi alla terapia (trattato con uno <i>score</i> a parte), dall'altro il grado di difficoltà connesso alla terapia
PROQOL-HIV	Allo stesso modo del MQOL, il PROQOL ha visto la partecipazione dei pazienti alla sua formulazione. Lo strumento si compone di 43 domande suddivise in 8 macroaree: salute fisica e sintomatologia, impatto della terapia, preoccupazione emotiva, preoccupazione circa il proprio stato di salute, modificazioni corporee, relazioni intime, relazioni sociali e stigma

Tabella 19. Principali PROs HIV specifici inerenti la qualità della vita. Nostra elaborazione

Mancando ancora una cura definitiva di profilassi al virus dell'immunodeficienza umana, le terapie oggi disponibili, comportano, come già sottolineato, il cronicizzarsi di una condizione *Undetected* e *Untransmittable* (U=U) per l'abbattimento della carica virale, con l'ovvia conseguenza di spostare l'attenzione sull'impatto che i regimi farmacologici hanno nel percorso di vita dei pazienti, in termini di *convenience*¹⁵³, soddisfazione verso il trattamento e sua sostenibilità nel lungo termine¹⁵⁴.

Solo pochi PROM HIV-specifici sono validati in italiano, e ancora meno quelli validati per l'implementazione nel periodo attuale; tra i più importanti si annovera l'HIVT-SQ (*HIV Treatment Satisfaction Questionnaire status and change versions*), inerente la soddisfazione al trattamento.

4.3 Da elementi qualitativi a strumenti di misurazione: come costruire un PROM

Perché diventino strumenti di misurazione, i *Patient Reported Outcomes* devono essere corredati da una serie di caratteristiche che possano fornire una tendenziale oggettività a parametri per loro natura fortemente soggettivi e legati a esperienze personali.

Le modalità più utilizzate per raccogliere dati dagli *outcome* dei pazienti sono generalmente tre:

- *survey* gestite da un intervistatore
- questionari cartacei autocompilato
- questionari online autocompilato

Nel caso delle *survey* gestite da un intervistatore, di solito si tratta di PROMs composti da pochi *items*, utilizzati nella pratica clinica di routine: assicurano la riduzione di errori di interpretazione da parte del paziente che può chiedere immediate delucidazioni in merito a domande non comprese, e riducono la possibilità delle risposte mancate. D'altro canto, però, l'ingaggio di personale formato per questionari più lunghi ha un costo più alto e può di frequente accadere che le risposte di un soggetto intervistato dal vivo possano essere connotate dal desiderio di rendersi più socialmente accettabili.

I questionari cartacei, di contro, rappresentano un metodo meno invasivo, che permette al soggetto di rispondere più in libertà e con maggior flessibilità di tempo a *survey* più lunghe; tuttavia, anche in questo caso i costi non sono da sottovalutare, con-

¹⁵³ Per *convenience* di un trattamento si intende la complessità del dosaggio e la frequenza della somministrazione. Si veda, tra gli altri, Vinther S., Christensen M., Christensen H.R., The importance of convenience for patient adherence to drug treatments – an overview of secondary Literature, *Clinical Therapeutics*, 2015

¹⁵⁴ Andreoni M. et al, (2020), op.cit.

siderato il dispendio di energie finalizzate a incorporare le informazioni in un *database* che possa restituire risultati utili. Inoltre, non è detto che il soggetto risponda a tutte le domande: una soluzione per una tale evenienza è il compromesso del questionario autocompilato sotto supervisione.

I cosiddetti PROs (*electronic PROs*), sempre più appetibili, se si esclude la popolazione anziana, possono invece essere somministrati con applicazioni apposite e strumenti web, facilmente accessibili ovunque da cellulari, computer e tablet; hanno inoltre il vantaggio di facilitare e automatizzare la raccolta dati attraverso un'informatizzazione in grado di produrre risultati in tempo reale¹⁵⁵.

È comunque indubbio che il passaggio allo strumento tecnologico, pur riconosciute le sue potenzialità, necessita ancora di un'implementazione organizzativa graduale che permetta l'accesso a un sempre più ampio numero di persone e che vada di pari passo con l'aggiornamento dei sistemi di *data collecting* in qualsivoglia contesto si voglia utilizzare il PROs.

A prescindere dal mezzo con cui un PROs può essere esplicitato, è però fondamentale capire a monte quali siano i criteri per garantirne la validità della sua misurazione, rappresentata in scale o *score*, in relazione alla coorte di pazienti scelti, agli *end point* da indagare e alla tipologia dello studio di analisi. In un recente lavoro di Fondazione ICONA (*Italian Cohort Naive Antiretrovirals*)¹⁵⁶, sono state enucleate 8 caratteristiche specifiche che ogni PROMs dovrebbe presentare¹⁵⁷.

¹⁵⁵ Kall M., Marcellin F., Harding R., Lazarus J.V., Carrieri P., Patient-reported outcomes to enhance person-centred HIV care, *Lancet HIV*, 2020

¹⁵⁶ d'Arminio Monforte A., Cingolani A., Maggiolo F., Guaraldi G., Ferrari D., Milic J., HIV e Qualità di Vita, *Quaderno di ReAd files*, 2020

¹⁵⁷ I criteri enucleati da ICONA sono stati estrapolati dal documento del COSMIN (COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments) di Mokkink L.B., Terwee C.B., Patrick D.L., Alonso J., Stratford P.W., Knol D.L., Bouter L.M., de Vet H.C., The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes, *J Clin Epidemiol*, 2010

Domini	Descrizione
Adeguatezza	Una volta definiti gli obiettivi da raggiungere in termini di dati e informazioni, è fondamentale scegliere lo strumento che si dimostri più adeguato allo scopo
Attendibilità	Lo strumento deve essere coerente e possibilmente riproducibile; la sua attendibilità dipende dal contesto e dalla popolazione coinvolta. Con questo criterio, si vuole accertare se i dati ricavati dipendano dall'oggetto dell'analisi (trattamento o patologia) o, invece, da errori nella misurazione. Se la probabilità di errore è alta, la popolazione da ingaggiare deve essere maggiore per assicurare stime più precise
Validità	Lo strumento deve essere in grado di analizzare ciò per cui è preposto, in base al contesto, ai pazienti di riferimento e alla natura dello studio
Sensibilità ¹⁵⁸	La strutturazione della misurazione dovrebbe essere sufficientemente flessibile da prevedere gli eventuali cambiamenti che possono mostrarsi importanti per i pazienti nel corso del tempo, attraverso la revisione routinaria di alcuni <i>score</i> valutati in rapporti con altri <i>outcome</i>
Precisione	Questo parametro dipende moltissimo dalle modalità di somministrazione dello strumento e dalla formulazione degli <i>score</i> : <ul style="list-style-type: none"> risposte binarie (es. sì/no) scale Likert (composte solitamente da 5, 6, 7 gradienti, con formulazioni come "completamente d'accordo" a "completamente in disaccordo") scale visuo-analogiche (come una linea continua su cui indicare l'impatto o la frequenza di un certo indicatore)
Interpretabilità	Più i risultati di uno strumento sono facilmente interpretabili, più la misurazione può dirsi efficace
Accettabilità	Considerati i soggetti a cui è rivolto, lo strumento deve essere costruito in modo tale da minimizzare il disagio legato a una determinata patologia, non troppo impegnativo e lungo, al fine di giungere ad alti tassi di partecipazione e risposta completa
Eseguibilità	Tale requisito si riferisce alla facilità di somministrazione e analisi del questionario

Tabella 20. Le caratteristiche che ogni PROM dovrebbe avere. Nostra rielaborazione da d'Arminio Monforte A., Cingolani A., Maggiolo F., Guaraldi G., Ferrari D., Milic J., 2020

¹⁵⁸ Altrimenti detta Responsiveness. Muti P., PROs: metodologia e misurazione, intervento tenuto durante il workshop Innovazione in HIV. Cosa significa?, organizzato da Coalition HIV il 18-19 settembre 2020.

Nella compilazione di un PROMs va sempre tenuto conto anche del valore della variabilità, intesa come l'attribuzione diversa di valore che un numero ampio di pazienti può dare a un particolare *item* (variazione inter-individuale), o le modifiche di *outcome* riportati da un singolo paziente nel corso del tempo e del suo percorso diagnostico-terapeutico (variazione intra-individuale). Rispetto a quest'ultimo punto, se la variabilità della misurazione del PROs è più ampia tra pazienti diversi in relazione a quella riscontrata nelle risposte di un paziente singolo, lo strumento è da intendersi *reliable* (affidabile).¹⁵⁹ Inoltre, se lo strumento è in grado di misurare una variazione clinicamente e personalmente rilevante per il paziente, esso è anche "responsivo".

Nell'ambito dell'HIV, i PROMs che più si avvicinano a fare emergere i bisogni delle persone che convivono con la patologia sono sicuramente quelli che riguardano la qualità della vita in genere (QOL) e correlata alla salute (HRQoL), e l'aderenza ai trattamenti; rispetto a tali strumenti va tuttavia osservato che, a livello statistico e psicometrico, possono frequentemente presentarsi elementi problematici come i *bias*¹⁶⁰, elementi che andrebbero quantomeno previsti e minimizzati.

I *bias* possono riguardare la selezione errata o mal assemblata della popolazione a cui sottoporre lo strumento di misurazione (*bias* di selezione), il metodo non adeguato e impreciso di misurazione delle variabili (*bias* di misurazione) o di acquisizione delle informazioni (*bias* di informazione)¹⁶¹, le percezioni sviluppate dai soggetti rispondenti in base a credenze, convinzioni o pregiudizi (*bias* cognitivi)¹⁶².

In una review del 2005¹⁶³ è stato presentato un catalogo dei *bias* - suddivisi in tre macrocategorie - più frequentemente rappresentati nei questionari usati in ambito sanitario, tra cui possiamo annoverare anche i PROMs. I *bias* possono quindi riguardare:

- la formulazione delle domande: poco dettagliate, troppo generiche, intrusive, inconsistenti, tendenziose o suggestive
- la formulazione dell'intero questionario: troppo lungo, scarsamente bilanciato tra domande a risposta aperta o chiusa, strutturato in modo evasivo e poco lineare
- il metodo di somministrazione dello strumento: classico esempio è la difficoltà di trasposizione in culture e lingue differenti; in caso di intervista, la non oggettività dell'intervistatore può essere di ostacolo; più in generale, possono creare problemi

¹⁵⁹ Ibidem

¹⁶⁰ Con il termine *bias*, di derivazione inglese, si intende un errore di tipo sistematico presente in uno strumento di raccolta dati, a livello di progettazione, della conduzione o dell'analisi di uno studio, con la conseguenza di ottenere stime errate dei risultati ottenuti

¹⁶¹ Franco F., Di Napoli A., Il bias: un'insidia per la validità di uno studio, 2018, Giornale di Tecniche Nefrologiche e Dialitiche

¹⁶² Wilke A., Mata R., Cognitive Bias, Encyclopedia of Human Behavior (Second Edition), 2012

¹⁶³ Choi B.C.K., Pak W.P.A., A Catalog of Biases in Questionnaires, Prev Chronic Disease, 2005

le reazioni subconscie del rispondente inerenti la *social desirability*, l'avversione verso le domande, la possibile tendenza a leggersi secondi fini.

Fatta questa disamina, nel prossimo paragrafo cercheremo di evidenziare le potenzialità dei PROMs come strumenti in grado di fornire informazioni imprescindibili nella costruzione o nel ripensamento dei percorsi terapeutici e della presa in carico dei pazienti.

4.4 I PROMs e il loro utilizzo nella valutazione dell'innovatività



Figura 43. Usi potenziali dei PROMs in diversi ambiti dello spettro sanitario. Nostra elaborazione

L'utilizzo dei PROMs come parametro complementare e aggiuntivo rispetto alle rilevazioni prettamente cliniche è già stato implementato da tempo come elemento dei disegni di progettazione R&D (*Research & Development*) nei trial di sperimentazione di nuovi farmaci o dispositivi medici. Al contrario, le indicazioni riportate direttamente dai pazienti dal punto di vista fisico, mentale e sociale sono ancora poco "ascoltate" sia nella pratica clinica che negli altri ambiti del settore sanitario che ne potrebbero, invece, giovare (v. figura 43), a causa della scarsa fiducia mostrata verso l'attendibilità di *end point* che si considerano prettamente soggettivi.

Per quanto riguarda l'R&D, nel febbraio 2018 la rivista scientifica JAMA ha pubblicato uno studio volto a produrre le linee guida per l'inclusione dei PROs nei protocolli dei trial clinici¹⁶⁴, aggiornando quanto previsto dal progetto SPIRIT (*Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials*) nel 2013¹⁶⁵, progetto che ancora non contemplava indicazioni specifiche per inserire il punto di vista dei pazienti tra gli

¹⁶⁴ 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

¹⁶⁵ Chan A-W., Tetzlaff J.M., Altman D.G., Laupacis A., Gøtzsche P.C., Krleža-Jerić K., Hróbjartsson A., Mann H., Dickersin K., Berlin J., Doré C., Parulekar W., Summerskill W., Groves T., Schulz K., Sox H., Rockhold F.W., Rennie D., Moher D., SPIRIT 2013 Statement: Defining standard protocol items for clinical trials, Ann Intern Med, 2013

elementi da tenere in considerazione nell'avvio e nel prosieguo di una sperimentazione. La SPIRIT-PRO Extension è il frutto di un lavoro di revisione dei PRO esistenti e degli *items* in essi contenuti, che attraverso il coinvolgimento di moltissimi *stakeholder* di diversa professionalità, ha individuato nei seguenti punti le 16 informazioni base da includere nei protocolli degli studi che intendano includere un PRO tra gli *outcomes* misurati:

- i dati inerenti a chi ha scritto il PRO a fini di trasparenza e affidabilità
- descrizione circostanziata del quesito e del rationale posti alla base del disegno del PRO, nonché delle evidenze già raccolte con lo stesso in altri studi
- descrizione dei principali obiettivi e sommario degli *items*
- specificazione dei criteri di inclusione del PRO
- indicazione della correlazione tra il trial e i domini inseriti nel PRO
- inclusione di un'agenda per la compilazione del PRO e la raccolta dei dati
- qualora il PRO sia l'*outcome* primario del trial, definizione dei criteri di reclutamento e del numero dei soggetti coinvolti
- giustificazione dell'uso del PRO, descrizione dei domini, indicazione del numero degli *items*, degli strumenti di misurazione dei risultati, delle linee guida per l'interpretazione di questi ultimi e dell'eventuale grado di accettabilità da parte dei pazienti, se già disponibile
- indicazione del metodo, luogo e tempo di somministrazione del PRO
- indicazione delle lingue nelle quali è disponibile il PRO e con quale idioma verrà somministrato
- qualora siano necessari eventuali apporti di partecipanti *proxy* (ad es. i genitori nel caso di coinvolgimento di minorenni nel trial), indicazione del motivo
- indicazione delle strategie di *data collection e management* usate per minimizzare il rischio di dati mancanti
- indicazione delle strategie di validazione del PRO nonostante l'eventuale ritiro di alcuni partecipanti dal trial
- indicazione dei metodi di analisi dei PRO e della eventuale conduzione di accertamenti intermedi in caso di PRO multidimensionali che richiedono un tempo di somministrazione più lungo e ripetuto
- descrizione di come i dati mancanti verranno descritti e gestiti all'interno del contesto dell'intero PRO
- indicazione dell'eventuale monitoraggio durante lo studio dei dati del PRO, con il fine di eliminare o minimizzare potenziali *bias*.

La prospettiva del paziente, sebbene dopo un lungo periodo di riluttanza, è sta-

ta poi inserita anche nei procedimenti di sviluppo e approvazione di nuovi farmaci da parte delle Agenzie Regolatorie europea e statunitense.

La *European Medicines Agency* (EMA)¹⁶⁶ e la *Food & Drug Administration* (FDA)¹⁶⁷ in una decina di anni, dal 2005 in poi, si sono espresse in termini favorevoli rispetto al valore dei PROs come *end point* di rango assimilabili a quelli clinici, producendo specifiche raccomandazioni all'inclusione nei trial degli *outcome* riportati dai pazienti, nel tentativo di suggerire una standardizzazione degli strumenti di misurazione per favorire l'intelligibilità dei dati emersi come rilevanti, appropriati e affidabili.



Figura 44. Lo sviluppo di uno strumento PRO. Nostra rielaborazione e traduzione da FDA, 2009

¹⁶⁶ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products, EMA, 2005

¹⁶⁷ U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Devices and Radiological Health (CDRH), (2009), op.cit.

Come si evince dalla figura 10, gli elementi che l'FDA evidenzia per la costruzione di un PRO e del suo relativo strumento di misurazione (PROM), sebbene con qualche differenza, sono gli stessi ripresi dallo studio SPIRIT pubblicato su JAMA nel 2018. Queste raccomandazioni, tuttavia, non sempre sono state accolte con entusiasmo, da un lato per le loro caratteristiche spesso troppo restrittive¹⁶⁸ e dall'altro per l'assenza di una vera e propria indicazione a che il punto di vista del paziente diventi parte integrante e ineludibile dello sviluppo di una sperimentazione¹⁶⁹.

Paradossalmente, come già evidenziato, anche l'Agenzia Italiana del Farmaco menziona il benessere e il miglioramento della qualità della vita, tipici ambiti di indagine dei PROs, nelle sue Determinine inerenti alla valutazione dell'innovatività e della rimborsabilità di un farmaco, all'interno del parametro del valore terapeutico aggiunto.

Rispetto all'innovazione, ricordiamo che il valore terapeutico **importante** afferisce a una *“maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili”*.

Qualora invece sia **moderato**, il valore terapeutico del prodotto comporta *“una maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita [...]”*

Nella produzione normativa di AIFA mancano, tuttavia, indicazioni esplicite su quali strumenti di misurazione possano essere adottati per dimostrare il valore terapeutico clinicamente rilevante rispetto alla qualità della vita e attraverso quali parametri i risultati degli strumenti stessi siano presi in considerazione per la determinazione dell'innovatività.

Se consideriamo quelle patologie croniche, tra cui può ormai annoverarsi anche l'HIV, dove mortalità e/o infettività non rappresentano più l'*output* clinico da sconfiggere, il discorso sull'innovazione va necessariamente ridimensionato, nell'attesa di un trattamento risolutivo (es. vaccino), rispetto a miglioramenti terapeutici che si mostreranno probabilmente marginali¹⁷⁰ e comunque strettamente legati, ai bisogni che com-

¹⁶⁸ Basch E., Patient-reported outcomes: an essential component of oncology drug development and regulatory review, Lancet, 2018

¹⁶⁹ Andreoni M. et al, (2020), op.cit

¹⁷⁰ Ibidem

porta la convivenza con una malattia, alla soddisfazione in merito alla cura e all'incremento di benessere percepito dal paziente.

Nei PROMs quest'ultimo aspetto può tradursi con il concetto della Minima Differenza Importante (*Minimal Importance Difference - MID*), parametro che, risultante da un determinato posizionamento sugli *score* di misurazione, indica, rispetto all'*outcome* indagato, una variazione appunto minima ma percepita come rilevante dal soggetto rispondente, tale comunque da poter influenzare l'aderenza al trattamento o indurre il medico curante a modificarlo¹⁷¹.

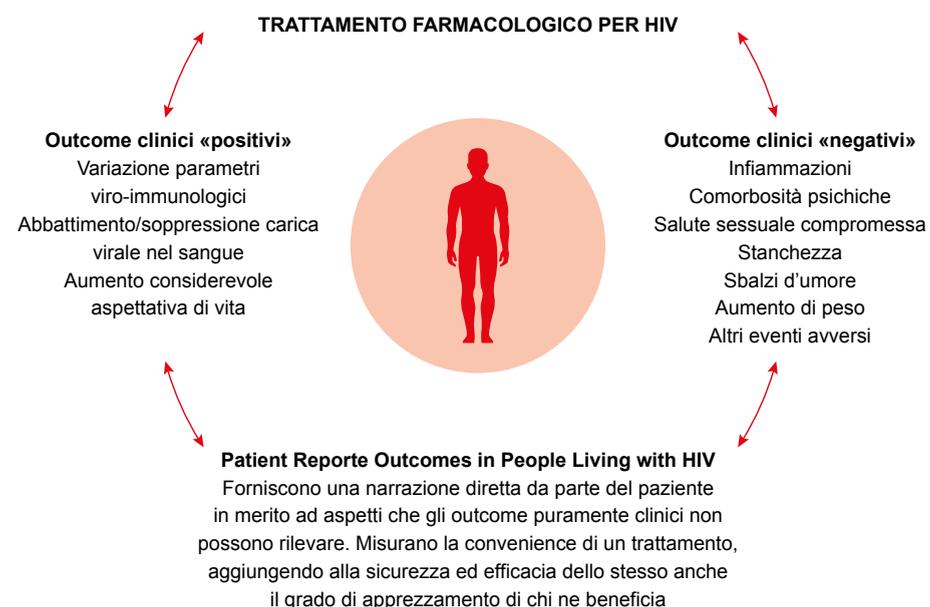


Figura 45. La correlazione imprescindibile tra *outcome* clinici e *outcome* riportati dal paziente rispetto al trattamento terapeutico. Nostra elaborazione.

Andando più nello specifico, la terapia antiretrovirale (ART) oggi consolidata, si compone di regimi personalizzati che prevedono l'assunzione di dosaggi farmacologici di più molecole da assumere quotidianamente; l'ART ha livelli di tollerabilità generalmente buoni, eppure l'efficacia del trattamento può essere compromessa dalla tossicità di lungo termine, dalle interazioni con altri farmaci e dai costi economici e sociali¹⁷².

In questo ambito, e finché altre cure non saranno disponibili, l'innovazione può

¹⁷¹ Muti P., (2020), op.cit.

¹⁷² Rusconi S., Marcotullio S., Cingolani A., (2016), op.cit.

solo esprimersi su due fronti: da un lato, favorendo la riduzione del carico farmacologico, dall'altro diminuendo la frequenza e le modalità della somministrazione.

Dati questi due ultimi fattori, le cosiddette terapie *long-acting*¹⁷³, consentono alla persona sieropositiva di giovare di un periodo libero dal trattamento, nell'intervallo tra una somministrazione e l'altra, con un ridimensionamento del peso dato dalla cura (*medication burden*), strettamente connesso al peso della malattia (*burden of disease*). Una review del 2014, applicando il metodo della meta-analisi a 19 studi controllati randomizzati¹⁷⁴, rappresentanti una popolazione complessiva pari a 6.312 pazienti adulti, ha mostrato come a un più basso dosaggio di farmaci (*lower pill burden*) siano associati una soppressione virologica e un'aderenza alla terapia significativamente migliori¹⁷⁵.

Gli *outcome* riportati dai pazienti sono stati utilizzati, negli ultimi anni, per valutare la risposta degli stessi quando coinvolti in trial clinici nei quali il regime terapeutico ad assunzione quotidiana di pillole era sostituito con somministrazione unica di una formulazione ART *long-acting*. Nel 2013 una *survey* rivolta a 400 pazienti ha posto come questione il passaggio dalla somministrazione orale a quella tramite iniezione, con una propensione alla seconda opzione espressa dal 73% dei rispondenti¹⁷⁶; tra le motivazioni a supporto di questa scelta vi era, tra le altre, la speranza che la nuova formulazione potesse evitare il rischio di dimenticarsi di alcune dosi giornaliere e che comportasse una maggior tollerabilità psicofisica.

Ancor più recentemente alcuni PROMs sono stati inseriti come componente fondamentale di studi di fase III¹⁷⁷ sulla valutazione di un regime ART *long-acting* iniettabile con la combinazione di due farmaci. Già nel capitolo due abbiamo analizzato l'impatto del diverso trattamento sulla qualità della vita e sulla compliance; in questa sede è utile invece riferire quali tipi di PRO siano stati misurati per completare i *gap* che si sarebbero presentati qualora si fossero valutati solo *endpoint* clinici.

¹⁷³ I farmaci *long-acting* sono così definiti perché, a seguito dell'assunzione della prima dose, mantengono il loro effetto permanendo nei tessuti per un periodo di tempo prolungato grazie a un più lento rilascio del principio attivo

¹⁷⁴ Nachega J.B., Parienti J., Uthman O.A., Gross R., David W., D.W., Sax P.E., Gallant J.E., Mugavero M.J., Mills E.J., Giordano T. P., Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trial, 2014, DOI: 10.1093/cid/ciu046

¹⁷⁵ Nachega J.B., Parienti J., Uthman O.A., Gross R., David W., D.W., Sax P.E., Gallant J.E., Mugavero M.J., Mills E.J., Giordano T. P., (2014), op.cit.

¹⁷⁶ Williams J., Sayles H.R., et al., Long acting parental nanoformulated antiretroviral therapy: interest and attitudes of HIV-infected patients, *Nanomedicine*, 2013

¹⁷⁷ Studio FLAIR, 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 Mexico City, 2019

Studio ATLAS, 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 Mexico City, 2019

A parte i più comuni SF-12 (v. tabella 17), HIVTSQ e HAT-QoL (v. tabella 19), i pazienti hanno dovuto rispondere a questionari sul livello di accettazione delle terapie croniche, sulla tollerabilità della somministrazione tramite iniezione e sulla preferenza di regime terapeutico.

Ciò che vogliamo far emergere da quanto finora esposto, è l'importanza del punto di vista del paziente come nodo strategico per connettere tutti gli aspetti inerenti la sua salute, siano essi relativi alla cura, alla gestione della patologia e all'organizzazione dell'assistenza sanitaria ad essa connessa.

Senza nulla togliere al valore del dato clinico, indubbiamente di più facile misurazione e ovvio indicatore ineludibile nel processo di sperimentazione e implementazione di un farmaco/*device* medico, va però ribadito che i PROs sono in grado di cogliere sfumature che possono davvero rappresentare il discrimine tra l'adozione o meno di una data terapia. Lo sforzo di alcuni enti regolatori nel produrre linee guida per l'inserimento degli *outcome* riportati dai pazienti nelle valutazioni di rimborsabilità/innovatività, come abbiamo visto, rappresenta l'esplicito riconoscimento del loro valore e il tentativo di "oggettivizzare" laddove la soggettività è caratteristica precipua.

Su questa caratteristica si basa, di fatto, tutto lo scetticismo espresso da alcuni studiosi e *policy makers* rispetto alla validità scientifica dei PROs; senza andar lontano, la stessa Agenzia Italiana del Farmaco, per ciò che concerne il benessere e la qualità della vita dei pazienti, ritiene che gli strumenti per la misurazione di tali parametri non siano sufficientemente solidi da potersi accostare ad *outcome* come, ad esempio, quelli viro-immunologici in HIV¹⁷⁸.

Il compito degli *stakeholder* interessati sarà allora quello di concepire un metodo di lavoro che, in ossequio a quanto richiesto da più parti in merito alla possibilità di considerare la *Health-Related Quality of Life* come il quarto 90¹⁷⁹ dei tre target originariamente individuati da UNAIDS¹⁸⁰, riesca a individuare la giusta "trama" di elementi che, connessi tra loro, possano rendere i PROs misurabili in modo trasparente, attendibili, efficaci, facilmente validabili e indispensabili per la corretta interpretazione di un approccio sanitario *patient centered*.

¹⁷⁸ Kall M., Marcellin F., Harding R., Lazarus J.V., Carrieri P., (2020), op.cit.

¹⁷⁹ Kall M., Marcellin F., Harding R., Lazarus J.V., Carrieri P., Patient-reported outcomes to enhance person-centred HIV care, Lancet HIV, 2020

¹⁸⁰ Si veda capitolo 1, paragrafo 3

4.5 "Innovazione in HIV". Un progetto di Coalition HIV 2020¹⁸¹

Come abbiamo visto nei capitoli precedenti, il punto di vista del paziente è fondamentale per connettere tutti gli aspetti inerenti la sua salute, siano essi relativi alla cura, alla gestione della patologia e all'organizzazione dell'assistenza sanitaria ad essa connessa, che, nel caso di una infezione cronica come quella da HIV, ha anche implicazioni di salute pubblica (riduzione dei contagi). È pertanto necessario affiancare al dato clinico la misurazione di PROs nella decisione su adozione o meno di una terapia.

Coalition HIV¹⁸², tra gli obiettivi 2020, si è data quello di porre le basi per incrementare l'impiego dei PRO nelle valutazioni dell'efficacia dei trattamenti per HIV, coinvolgendo tutti i portatori di interesse nell'ambito "innovazione in HIV" al fine di iniziare a identificare i PROs e i PROMs per la condizione "infezione da HIV" nel contesto italiano.

A tal fine è stato intrapreso un percorso culminato, nella sua prima parte, con l'organizzazione del Workshop "*Innovazione in HIV. Cosa significa?*" tenutosi il 18/19 settembre a Milano¹⁸³.

¹⁸¹ Di seguito riportiamo il contenuto dei lavori così come descritto dalle Professoressa Paola Muti e Luigia Scudeller, metodologhe ingaggiate per coordinare un primo percorso di identificazione dei PROMs HIV specifici che potrebbero essere considerati come outcome ulteriori da valutare, oltre a quelli prettamente clinici. Paola Muti, Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche ed Odontoiatriche dell'Università degli Studi di Milano - McMaster University; Luigia Scudeller, Direzione Scientifica, Clinical Trial Center, IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico

¹⁸² Progetto nato nell'ottobre 2018, finalizzato a riportare il tema HIV al centro dell'agenda politica attraverso la costruzione di un confronto tra i maggiori KOLs del settore (clinici, accademia, associazioni e industria) insieme per discutere, confrontarsi, proporre i temi più rilevanti.

¹⁸³ Per la consultazione del programma e degli atti del convegno, si vedano l'Allegato 2 e 3

4.5.1 Definizioni

Sono state adottate le seguenti definizioni:

Concetto	Definizione
<i>Patient-reported outcome</i> (PRO)	qualsiasi descrizione dello stato di salute di un paziente che proviene direttamente dal paziente senza l'interpretazione della risposta del paziente da parte di un medico o di chiunque altro (FDA 2009)
<i>Patient-reported outcome measure</i> (PROMs)	sono strumenti che vengono utilizzati per misurare i PRO, il più delle volte questionari autocompilati. Spesso i ricercatori clinici descrivono condizioni di salute rilevanti per il paziente sia direttamente e sia attraverso le osservazioni di operatori sanitari, professionisti sanitari o genitori e tutori, questi non sono PROM ma piuttosto descrizioni riportate dal medico o dall'osservatore (Powers et al 2017)
Tematica (macroarea)	Rappresenta il tema fondamentale e specifico che si vuole analizzare
Costrutto (Concept)	Il costrutto si riferisce a ciò che il PROM sta cercando di misurare, il concetto che definisce il PROM come il dolore, la funzione fisica o l'umore del paziente. I costrutti sono gli attributi postulati della persona che gli investigatori sperano di catturare con il PROM (Cronbach e Meehl 1955). In termini generali e sintetici la definizione di costrutto si riferisce alla definizione operativa (misurabile) di un determinato concetto
<i>Domain</i>	Una sezione che costruisce il PROM, basata sulla raccolta di score prodotti da più <i>items</i> , cioè più domande (per esempio domain "depressione")
<i>Items</i>	Gli <i>items</i> sono le domande che costituiscono il " <i>Domain</i> " o tematica incluse nel PROM (per esempio "...ti senti depresso")

Tabella 21: quadro sinottico delle definizioni adottate. Nostra elaborazione Conceptual Network (FDA, 2009): il framework concettuale definisce esplicitamente i concetti misurati dallo strumento in un diagramma che presenta la descrizione delle relazioni tra elementi, dominio (sotto-concetti) e concetti misurati e i punteggi prodotti da uno strumento PRO.

Conceptual Network (FDA, 2009): il framework concettuale definisce esplicitamente i concetti misurati dallo strumento in un diagramma che presenta la descrizione delle relazioni tra elementi, dominio (sotto-concetti) e concetti misurati e i punteggi prodotti da uno strumento PRO.

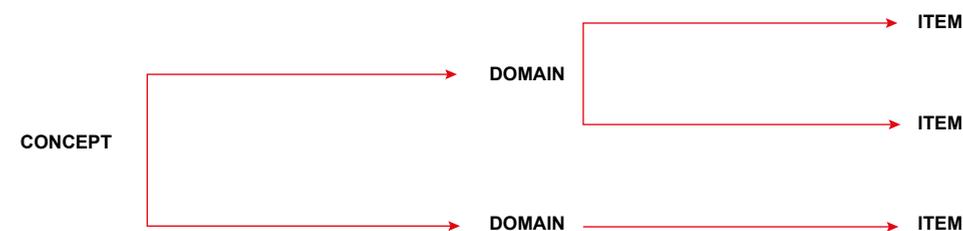


Figura 46. Esempio di diagramma concettuale. Nostra elaborazione.

4.5.2 Scoping review della letteratura

Nei mesi di luglio e agosto 2020 sono state effettuate un'analisi di reviews e una ricerca bibliografica sulla piattaforma PubMed, con l'obiettivo di censire i PRO e i PROMs sviluppati, validati e utilizzati dal 1980 al 2020 a livello internazionale in ambito HIV. Sono state usate le seguenti parole chiave: "*patient-reported outcomes*", "*HIV*", "*AIDS*" (*appendice 1*).

Titoli e abstract sono stati valutati per criteri di inclusione:

- **popolazione:** pazienti con infezione da HIV
- **intervento/confronto:** non applicabile
- **outcome:** patient reported *outcome* (tutti)
- **disegno dello studio:** revisioni sistematiche della letteratura, revisioni della letteratura, linee guida
- **anno di pubblicazione:** dal 1980 al 2020

Degli articoli selezionati, è stato acquisito e valutato il full text per l'inclusione finale.

Sono stati identificati 347 lavori scientifici, poi valutati a livello di titolo e abstract. Di questi, 16 sono stati valutati in full text. Uno di questi¹⁸⁴ è stato selezionato come base per i lavori successivi¹⁸⁵.

¹⁸⁴ Engler K., Lessard D., (2017), op.cit.

¹⁸⁵ Kall M., Marcellin F., Harding R., Lazarus J.V., Carrieri P., (2020), op.cit.

4.5.3 Consensus meeting: scelta dei PRO

Mediante una conferenza di consenso¹⁸⁶ tenutasi a Milano nelle date 18-19 settembre 2020, gli *stakeholders* coinvolti hanno raggiunto decisioni sui seguenti aspetti:

1. scopo del progetto
2. ambito di applicazione
3. metodologia
4. tematiche di interesse
5. costrutti di interesse
6. caratteristiche dei PROMs da considerare ai fini del progetto
7. cronoprogramma.

Il processo ha previsto una serie di interventi preordinati, seguiti da discussione, e conclusi da “votazioni” esplicite.

Il numero di partecipanti con possibilità di voto era 17.

Per i punti 1, 2, 3, 6 e 7, la definizione di consenso utilizzata è stata >70% di accordo con <15% di disaccordo. In caso di non raggiungimento del consenso, il ciclo discussione-votazione è stato ripetuto fino a consenso. La discussione e le votazioni sono state gestite da un unico moderatore (Prof. Paola Muti).

Per i punti 4 e 5 (scelta delle tematiche di interesse e dei costrutti), è stato preparato, e utilizzato nei lavori della giornata, un elenco, tradotto in italiano, delle dimensioni esplorate da tutti i PRO identificati (*appendice 2*). I partecipanti hanno espresso in modo anonimo per iscritto il proprio giudizio sulla rilevanza delle tematiche, assegnando un punteggio da 1 a 4 alle quattro tematiche da loro ritenute più rilevanti; per le tematiche meno rilevanti, è stato considerato un punteggio pari a 5. Per costruire la classifica finale, è stata poi calcolata la somma dei punteggi; con questa metodologia, gli elementi con punteggio più basso rappresentano quelli considerati più importanti.

Analogamente si è proceduto, per la scelta dei costrutti ritenuti più rilevanti all'interno delle quattro tematiche selezionati.

Ogni votazione è stata preceduta e seguita da discussioni a gruppo intero, con l'obiettivo di verificare l'eventuale mancanza di tematiche non originariamente previste.

Ogni decisione operativa nel corso delle successive parti del progetto e non coperta da decisioni raggiunte durante la consensus, è stata demandata a un comitato operativo ristretto composto dalle metodologhe e da una rappresentanza di COALITION e Fondazione The Bridge.

¹⁸⁶ Kipp A.M., Audet C.M., Earnshaw V.A., Owens J., McGowan C.C., Wallston K.A., Re-validation of the Van Rie HIV/AIDS-related stigma scale for use with people living with HIV in the United States, PLoS ONE, 2015

4.5.4 Costituzione del panel

Tra coloro che hanno preso parte alla consensus del 18-19 settembre, alcuni si sono resi disponibili a procedere con i lavori e a partecipare ai successivi step di ingaggio.

Di seguito se ne riportano i nomi, l'affiliazione e la Regione di provenienza.

Nome	Affiliazione	Regione
Daniele Calzavara	Coordinatore Milano Check Point	Lombardia
Mario Cascio	Program Chair for Quality of Life delle EATG (European AIDS Treatment Group)	Sicilia
Benedetto Maurizio Celesia	Infettivologo	Sicilia
Erica Clemente	SISM - Segretariato Italiano Studenti in Medicina	Piemonte
Antonella d'Arminio Monforte	Direttore Struttura Complessa di Malattie Infettive, ASST Santi Paolo e Carlo	Lombardia
Andrea Gori	Direttore UOC Malattie Infettive, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Università di Milano	Lombardia
Rosaria Iardino	Presidente Fondazione The Bridge	Lombardia
Adriano Lazzarin	Primario dell'Unità Operativa di Malattie Infettive all'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano	Lombardia
Sergio Lo Caputo	Direttore dell'UOC Malattie infettive del Policlinico Riuniti di Foggia	Puglia

Donatella Mainieri	Anlaids Lombardia	Lombardia
Leonardo Martello	Gilead Science	Lombardia
Sandro Mattioli	Presidente PLUS	Emilia-Romagna
Ada Moznich	NPS Italia Onlus	Friuli-Venezia Giulia
Silvia Negri	ANLAIDS Lombardia	Lombardia
Mariangela Prada	Patient Access Director, Intexo Società Benefit Srl	Lombardia
Tiziano Prodi	SISM - Segretariato Italiano Studenti in Medicina	Lombardia
Barbara Rossetti	Infettivologa	Toscana
Giuliano Rizzardini	Direttore Dip. Malattie Infettive – ASST Fatebenefra- telli Sacco Polo Universitario H. Sacco, Milano	Lombardia
Fabio Vecchio	ViiV Healthcare	Lombardia
Donatello Zagato	ASA Milano	Lombardia

4.5.5 Reperimento delle pubblicazioni originarie

Nei giorni successivi all'incontro, è stata effettuata una ricerca di letteratura per reperire il full-text delle pubblicazioni relative ai costrutti e PROM identificati nella consensus conference. Nel caso di pubblicazioni non "open access" sono state inviate e-mail di richiesta agli autori delle pubblicazioni per ottenere il file pdf.

Le caratteristiche che il panel ha ritenuto rilevanti per un eventuale utilizzo nell'ambito di interesse sono (in ordine di importanza):

- validazione sia in inglese sia in lingua italiana
- utilizzo attuale o recente in studi clinici (sperimentali o osservazionali) in Italia (preferibilmente >2016)

- validazione solo in inglese
- utilizzo in almeno uno studio clinico (sperimentale o osservazionale) negli ultimi 10 anni, in qualunque parte del mondo.

4.5.6 Metodologia per la eventuale scelta dei singoli PROMs entro ciascuna tematica

La metodologia applicata è stata quella del metodo RAND (appendice 3). È stata utilizzata la piattaforma REDCap, con creazione di una *survey* con inviti univoci e specifici per ciascuno *stakeholder*. La durata della *survey*, preceduta da una e-mail di invito e di indicazioni, è stata di 2 settimane (dal 2/11 al 15/11) con un sollecito dopo 7 e 12 giorni in caso di non risposta, per il primo round, e di 8 giorni (dal 24/11 al 29/11) con sollecito dopo 3 e 5 giorni, per il secondo round.

Per ciascun PROM è stata preparata una scheda riassuntiva che indicava: primo autore, anno di pubblicazione, numero di costrutti analizzati, numero di *items*, tipologia di risposte, modalità di calcolo dei punteggi, lingue di validazione.

In caso di mancato consenso, la scelta era da effettuare in base ai criteri su delineati.

4.5.7 Consensus meeting: scelta dei PRO

Lo scopo del progetto è stato definito come segue:

“identificare e validare, in lingua italiana e per il contesto socio-sanitario italiano, 4 PROMs da utilizzare sia nella ricerca clinica sia nell’assistenza sanitaria per misurare in modo oggettivo l’efficacia dei trattamenti in termini di esperienze e esiti rilevanti del paziente con HIV”.

L'ambito di applicazione è stato definito come:

“tutta la popolazione con infezione da HIV afferente presso gli ambulatori e i reparti di Malattie Infettive in Italia”.

In particolare, questa definizione comprende centri clinici di diritto pubblico e privato di ambito ambulatoriale, di *Day Hospital* o di ricovero, di *naive* o *experienced*, sen-

za definizione di sottogruppi particolari in base a età, sesso, o altre caratteristiche. L'unica caratteristica necessaria per l'utilizzo futuro dei PROM validati in italiano sarà la conoscenza della lingua italiana a livello di impiego quotidiano.

Sono state aggiunte all'elenco originario delle tematiche di interesse le seguenti: Scolarità, Tempo libero, Caregivers, Interazioni con sostanze psicotiche/alcool.

Le quattro tematiche più rilevanti sono risultate: qualità della vita, terapia antiretrovirale e aderenza, opinioni ed esperienze correlate all'assistenza sanitaria, stigma correlato a HIV.

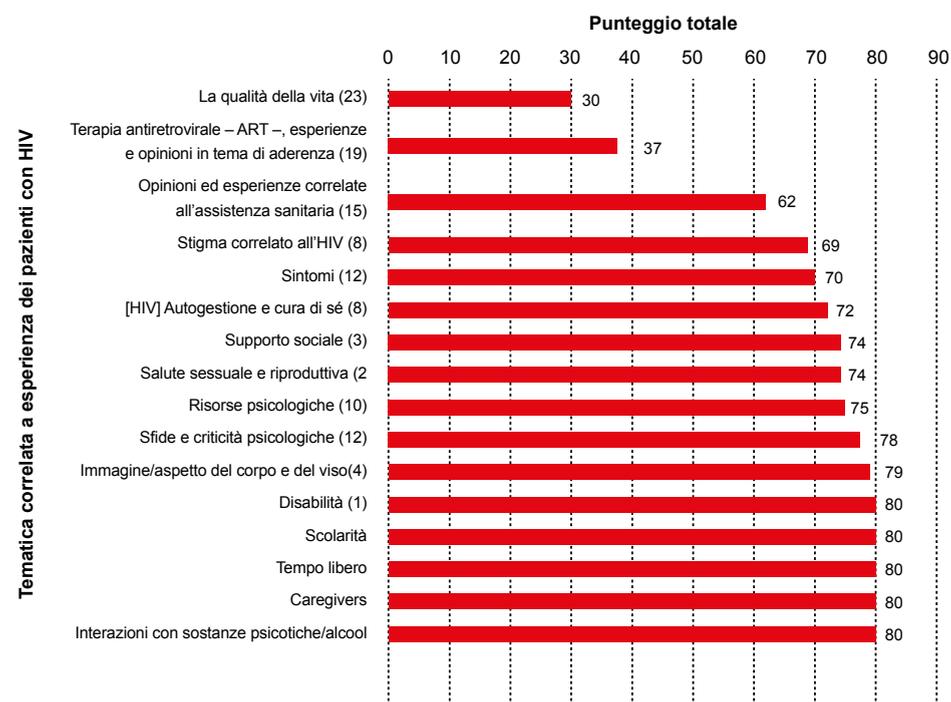


Figura 47. Punteggi ricevuti dalle tematiche di interesse in ambito di PRO per pazienti HIV in Italia. Nostra elaborazione

I punteggi ricevuti dai singoli PRO sono riportati in Appendice 4 del presente capitolo.

Per la tematica “Qualità della vita” è stato deciso di adottare i due questionari validati in lingua italiana dal gruppo di lavoro ICONA: HIVDQoL e HIVSRQ.

Per la tematica “Terapia antiretrovirale: fattori ostacolanti l'aderenza alla terapia ART” è stato deciso di adottare il questionario validato in lingua italiana dal gruppo di

lavoro ICONA: *HIV Treatment Satisfaction Questionnaire*.

Per il costrutto “soddisfazione per l'assistenza sanitaria” l'unico questionario identificato come potenzialmente utilizzabile è il PSS-HIV (non validato in italiano); tuttavia, esso appare molto lungo (58 items) e non adatto al contesto sociosanitario italiano in quanto non valuta dimensioni importanti. In futuro sarà pertanto necessario svilupparne e validarne uno ex novo.

Per il costrutto “stigma”, sono stati reperiti 9 questionari originali in forma completa. Nessuno è validato in italiano. Dal primo round di votazioni RAND, nessun questionario è stato considerato appropriato. Dal secondo round, è emerso che 4 questionari avevano un punteggio mediano di 6 (non sufficiente per il consensus); pertanto, tra questi il questionario scelto è stato il *Van Rie HIV/AIDS-related stigma scale*¹⁸⁷, rivolidato in inglese nel 2015 dopo la prima pubblicazione del 2008.

4.5.8 Conclusioni

Il gruppo di lavoro “Innovation in HIV” ha raggiunto importanti risultati che pongono le basi per l'adozione dei PRO nelle valutazioni sull'efficacia dei trattamenti in HIV in Italia.

Il **primo** risultato importante è la conferma che interesse, motivazione e partecipazione degli *stakeholder* coinvolti sono elevati, malgrado le difficoltà causate dalle restrizioni al movimento delle persone indotte dalla pandemia nel 2020.

Il **secondo** risultato è la selezione delle aree che i pazienti ritengono rilevanti per giudicare l'efficacia non solo di un farmaco ma, più in generale, di una strategia di trattamento, sia rispetto al ristretto ambito della ricerca clinica (sperimentale o osservazionale) che per quanto riguarda i percorsi di cura dei pazienti con HIV in Italia.

Si conferma che la tematica della qualità della vita è la più importante per tutti gli *stakeholders* coinvolti.

Riguardo alla terapia antiretrovirale, è importante sottolineare che la soddisfazione del paziente per la terapia è uno dei determinanti principali dell'aderenza, e che l'aderenza, a sua volta, è fondamentale per una efficacia non solo clinica (quindi rilevante per il binomio paziente-medico) ma anche per una riduzione della “contagiosità” con rilevanti implicazioni di salute pubblica (U=U).

¹⁸⁷ Kipp A.M., Audet C.M., Earnshaw V.A., Owens J., McGowan C.C., Wallston K.A., Re-validation of the Van Rie HIV/AIDS-related stigma scale for use with people living with HIV in the United States, 2015, PLoS ONE

Potrebbe sorprendere l'inclusione dello stigma ancora oggi, nel 2020, a 40 anni di distanza dalle prime infezioni da HIV notate nella zona di San Francisco (US) nel 1981: questo dato indica quanto divario ci sia tra la percezione del medico (e del sistema sanitario, inclusi i *policy makers*) e la "vita vissuta" direttamente dalle persone con HIV in Italia.

La soddisfazione per le cure ricevute, che non si limita solo alle terapie farmacologiche, è estremamente rilevante in quanto ha un effetto su tutte e tre le aree precedenti, e può non solo costituire un *outcome* di processo ma anche riverberarsi in un effetto clinico (ad esempio aumentando l'aderenza alla terapia, o migliorando la qualità della vita, o riducendo lo stigma percepito).

Il **terzo** risultato importante è la rilevazione del fatto che in lingua italiana gli strumenti disponibili (PROMs) per indagare le tematiche di tali aree sono limitati: esistono strumenti validati in italiano solo per qualità della vita e per soddisfazione relativa a ART, grazie al lavoro svolto in questi anni dalla Fondazione ICONA.

Per lo stigma, è stata suggerita la possibilità che in futuro si lavori sulla validazione in italiano del questionario Van Rie HIV/AIDS-related stigma; questo strumento, originariamente validato in Thailandia per pazienti affetti da tubercolosi e HIV, è stato recentemente (anno 2015) validato in inglese in contesto americano. Si compone di sole due dimensioni (una personale e una sociale), non coinvolge aspetti dell'assistenza sanitaria, ha un numero ridotto di *items* (n=21) e richiede risposte su una scala di 4 punti, non consentendo quindi risposte "neutrali" ma inducendo la persona a sbilanciarsi a favore o contro ciascun *item*.

Per la soddisfazione sull'assistenza sanitaria, sarà necessario, in futuro, sviluppare un PROM specifico per il tipo di assistenza sanitaria in Italia, pubblica e gratuita per tutti, ma in un contesto ancora di forte stigma percepito dalle persone con infezione da HIV.

In un contesto moderno e attento all'importanza sociale dell'innovazione in medicina, i PRO devono essere finalmente inclusi nelle valutazioni di efficacia terapeutica.

Il gruppo di lavoro "Innovazione in HIV" ha identificato alcuni strumenti adottabili immediatamente per la tematica qualità della vita (HIVDQoL e HIVSRQ) e soddisfazione per la terapia antiretrovirale (HIV *Treatment Satisfaction Questionnaire*) e ha posto le basi perché si possa considerare lo sviluppo di altri strumenti, dando l'abbrivio perché si avvii a livello nazionale un processo di studio e validazione per gli ambiti inerenti allo stigma e la qualità dell'assistenza sanitaria.

Appendici del capitolo 4

Appendice 1: stringa di ricerca Pubmed

1: ("patient reported outcome measures"[MeSH Terms] OR ("patient"[All Fields] AND "reported"[All Fields] AND "outcome"[All Fields] AND "measures"[All Fields]) OR "patient reported outcome measures"[All Fields] OR ("patient"[All Fields] AND "reported"[All Fields] AND "outcomes"[All Fields]) OR "patient reported outcomes"[All Fields]) AND ("hiv"[MeSH Terms] OR "hiv"[All Fields] OR ("acquired immunodeficiency syndrome"[MeSH Terms] OR ("acquired"[All Fields] AND "immunodeficiency"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "acquired immunodeficiency syndrome"[All Fields] OR "aids"[All Fields]))

2: ("patient reported outcome measures"[MeSH Terms] OR ("patient"[All Fields] AND "reported"[All Fields] AND "outcome"[All Fields] AND "measures"[All Fields]) OR "patient reported outcome measures"[All Fields] OR ("patient"[All Fields] AND "reported"[All Fields] AND "outcomes"[All Fields]) OR "patient reported outcomes"[All Fields]) AND ("hiv"[MeSH Terms] OR "hiv"[All Fields] OR ("acquired immunodeficiency syndrome"[MeSH Terms] OR ("acquired"[All Fields] AND "immunodeficiency"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "acquired immunodeficiency syndrome"[All Fields] OR "aids"[All Fields]))

3: #1 AND #2

Filters: **Guideline, Review, Systematic Review**

Appendice 2: lista di tematiche e costrutti utilizzati alla consensus conference

Categoria (n)	Aspetto (n)
La qualità della vita (23)	Salute e qualità della vita (23)
Terapia antiretrovirale – ART –, esperienze e opinioni in tema di aderenza (19)	Predisposizione/propensione verso le terapie ART (1)
	Attributi della terapia ART [es. sue limitazioni al funzionamento fisico e mentale etc.] (1)
	Strategie di aderenza alla terapia ART (1)
	Percezione degli effetti avversi della terapia ART (1)
	Soddisfazione per la terapia ART (2): Con iniezione sottocutanea (2)
	Ragioni per non aderire alla terapia ART (2)
	Opinioni/Convinzioni sulla terapia ART (1)
	Autoefficacia nell'aderenza alla terapia ART (2)
	Facilità e possibilità di aderire alla terapia ART (1)
	Prontezza nell'adesione alla terapia ART (1)
	Affrontare gli eventi avversi/effetti collaterali della terapia ART (1)
	Ottimismo nei confronti della terapia ART (1)
	Cultura/alfabetizzazione rispetto alla terapia ART (1)
	Fattori ostacolanti la prontezza nell'adesione alla terapia ART (1)
	Fattori ostacolanti l'aderenza alla terapia ART (1)

	Fatica connessa alla terapia (1)
Opinioni ed esperienze correlate all'assistenza sanitaria (15)	Bisogni dei pazienti (2): • In relazione all'assistenza sanitaria (1) • In relazione all'informazione sull'HIV (1)
	Qualità dell'assistenza (3): • Aspetti interpersonali (1) • Assistenza interdisciplinare (1)
	Barriere all'assistenza (3): • Bisogni contrastanti (1) • Aderenza all'assistenza (1)
	Qualità della comunicazione medico-paziente (2): • Sull'assistenza al fine vita (1) • Su domande HIV-specifiche (1)
	Soddisfazione dei pazienti rispetto all'offerta di servizi HIV degli ospedali [National Prospective Monitoring System] (1)
	Empowerment – coinvolgimento nelle decisioni inerenti i trattamenti (1)
	Opinioni/convinzioni sull'assistenza per la salute mentale (1)
	Predisposizione/comportamenti verso i fornitori di assistenza sanitaria (1)
	Fiducia verso i fornitori di assistenza sanitaria (1)
Sfide e criticità psicologiche (12)	Sofferenza/angoscia correlate all'HIV (3)
	Stress/tensione correlati all'HIV (3)
	Solitudine esistenziale legata all'HIV (1)
	Sintomi (2): • di depressione (1) • di disordine post-traumatico (1)

	Vergogna legata all'abuso e all'HIV (1)
	Impatto dell'HIV sull'immagine di sé (1)
	Sfide legate alla sopravvivenza all'HIV (1) [psicologiche, esistenziali, etc.]
Sintomi (12)	Sintomi connessi all'HIV (8)
	Sintomi di indolenza psicomotoria (1)
	Sintomi di neuropatia periferica (1)
	Sintomi di affaticamento correlato all'HIV (1)
	Sintomi di affaticamento (1)
	Cognitivo
Risorse psicologiche (10)	Capacità di reagire (5)
	Adattamento mentale (1)
	Controllo percepito (1)
	Credenze e attività spirituali (1)
	Resilienza (1)
	Significatività dell'HIV (1)
	Salute mentale
[HIV] Autogestione e cura di sé (8)	Aderenza all'assistenza correlata all'HIV (1) [attitudine, comportamento]
	Autoefficacia (5): <ul style="list-style-type: none"> • per l'autogestione dell'HIV (2) • dei genitori nella cura di sé (1) • nell'aderire all'assistenza correlata all'HIV (1) • per il controllo dei sintomi HIV (1)
	Controllo e autogestione in HIV (1)
	Intenzione di aderire all'assistenza correlata all'HIV (1)
Stigma correlato all'HIV (8)	Stigma correlato all'HIV (4)
	Interiorizzazione dell'auto-stigma correlato all'HIV (3)

	Meccanismi di stigmatizzazione in HIV (1)
	Rispetto della privacy
Immagine/aspetto del corpo e del viso (4)	Aspetto del corpo (1)
	Cambiamenti e disagi nel corpo (1)
	Cambiamenti nel corpo (1)
	Impatto della lipoatrofia facciale (1)
	Antropometria aumento di peso
Supporto sociale (3)	Supporto sociale ricevuto (1)
	Interazioni sociali non solidali (1)
	Supporto sociale percepito (1)
	Dimensione del lavoro
	Famiglia
Salute sessuale e riproduttiva (2)	Motivazione per la gravidanza/avere figli (1)
	Autoefficacia nel rivelare la condizione di positività all'HIV e nella gestione del sesso sicuro (1)
	Benessere sessuale diversi per M e F
	Qualità della vita sessuale U=U
	Desiderio sessuale
Disabilità (1)	Disabilità correlate all'HIV (1)
Scolarità	
Tempo libero	
Caregivers	
Interazioni con sostanze psicotiche/alcool	

Appendice 3: il metodo RAND

Il metodo RAND prevede la valutazione, da parte di un *panel* di esperti multidisciplinare, della APPROPRIATEZZA di una serie di “procedure” diagnostiche e terapeutiche in base al quadro clinico del paziente, in situazioni in cui l’evidenza scientifica è sub-ottimale.

Appropriatezza – definizione

Viene definita “appropriata” una procedura in cui “i benefici attesi superino le previste conseguenze negative con un margine sufficientemente ampio tale da giustificare la procedura, senza tener conto dei costi” (Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, et al. The RAND/UCLA adequateness Method User’s Manual. Santa Monica, CA: The RAND Corporation, 2001).

Al contrario, viene considerata inappropriata una procedura il cui rischio sia superiore ai benefici attesi.

Infatti, l’appropriatezza comporta implicazioni dirette e indirette riguardanti la procedura corretta sul paziente giusto al momento opportuno e nel *setting* più adatto. Secondo la definizione Rand, l’esperto che formula un giudizio di appropriatezza / inappropriata deve considerare i benefici di tipo clinico e non essere influenzato da considerazioni di carattere economico.

Pertanto, per appropriatezza si intende la valutazione del rapporto rischio/beneficio di una lista di procedure diagnostiche, gestionali e terapeutiche.

Metrica di valutazione

Il giudizio degli esperti viene espresso su una scala da 1 a 9, dove 1 = sicuramente inappropriato, 5 = incerto, 9 = sicuramente appropriato. Valori intermedi corrispondono a differenti modulazioni rispettivamente del giudizio di inappropriata (2-3), di incertezza (4-6), e di appropriatezza (7-8).

Nel valutare ogni singola indicazione, ogni membro del panel deve fare riferimento sia alla propria esperienza e giudizio clinico sia alle evidenze scientifiche disponibili, e ipotizzare che:

- I pazienti NON PRESENTANO CONTROINDICAZIONI alle procedure
- Tutte le procedure sono DISPONIBILI E ACCESSIBILI
- Tutte le procedure sono effettuate e interpretate da un ESPERTO
- I costi (diretti o indiretti) non sono presi in considerazione

È previsto uno spazio libero per eventuali annotazioni o commenti.

Metodo di valutazione e analisi statistiche dei risultati

Il metodo RAND prevede:

- Un primo round di raccolta dei pareri
- ↓ L’analisi statistica dei risultati
- ↓ La restituzione dei risultati (sia individuali che di gruppo) ai singoli partecipanti
- ↓ Un secondo round di raccolta dei pareri (in cui i partecipanti possono cambiare o confermare il proprio giudizio originario)
- Un’analisi statistica definitiva.

Le analisi statistiche che vengono effettuate sono:

- Calcolo della mediana
- Calcolo del disaccordo
- Calcolo del range 30-70 percentile (IPR)
- IPRCP (Central point of IPR) = $(p70+p30)/2$
- Asymmetry Index = $5 - \text{IPRCP}$
- IPRAS (range interpercentile aggiustato per l’asimmetria): = $2.35 + (\text{Asymmetry Index} * 1.5)$
- Se $\text{IPR} > \text{IPRAS}$, disaccordo

Alla fine del processo, ciascuna procedura, in ciascuno scenario, viene classificata in base al risultato della mediana e del disaccordo come segue:

Mediana	Disaccordo	Classificazione
7-9	No	Appropriata con accordo
7-9	Sì	Appropriata ma con disaccordo
4-6	Non applicabile	Incerta
1-3	Non applicabile	Non appropriata

Solo le procedure appropriate con accordo vengono raccomandate; per le altre procedure, viene riportato e commentato il risultato.

Il *panel* di esperti procede a due round di valutazioni: la prima “in cieco” rispetto al giudizio degli altri membri del panel, la seconda dopo aver ricevuto *feedback* sul giudizio complessivo del gruppo e della propria precedente valutazione.

Il metodo può in seguito essere applicato retrospettivamente (per valutare l'utilizzo pregresso delle procedure) oppure in modo prospettico, per migliorare l'assistenza.

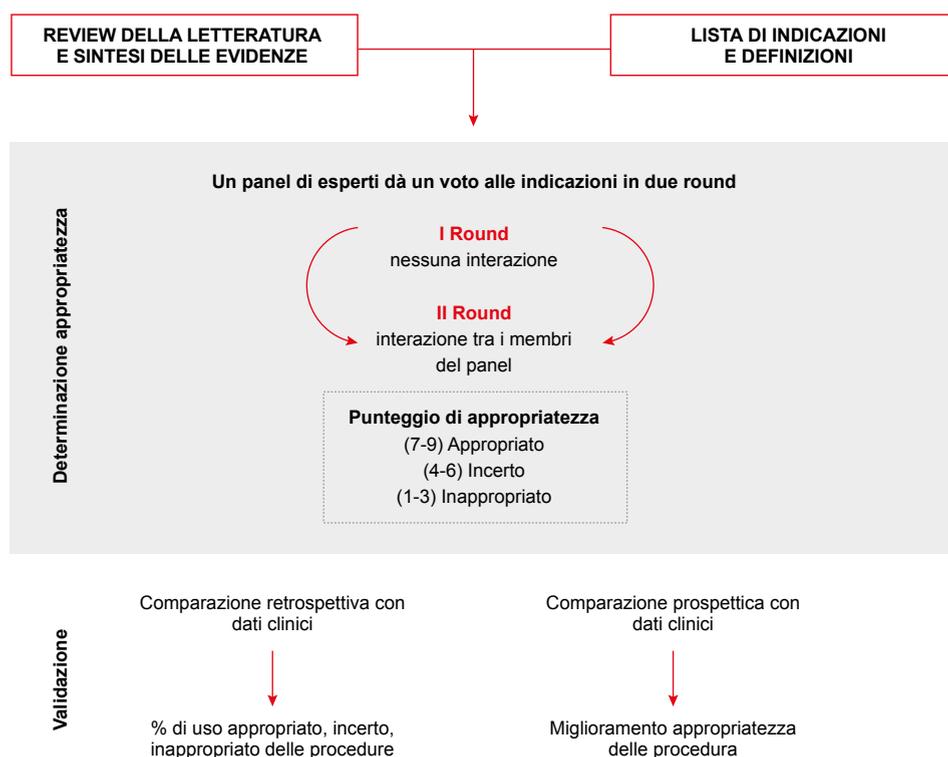


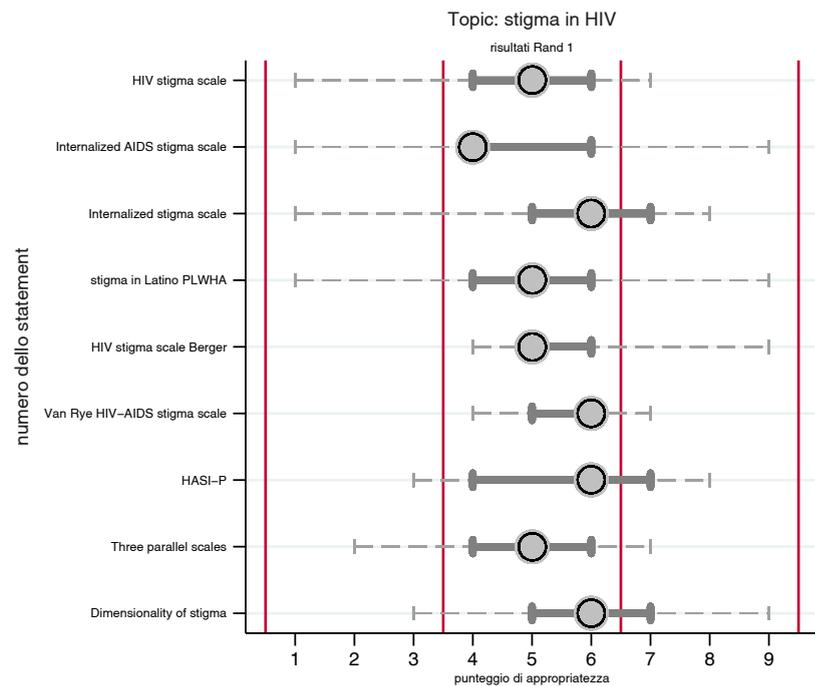
Figura 48. Modellizzazione del metodo RAND. Nostra elaborazione

Appendice 4: punteggi ottenuti dai PROs

Tematica e costruito	Somma di tot
La qualità della vita (23)	
Salute e qualità della vita (23)	Non applicabile
Opinioni ed esperienze correlate all'assistenza sanitaria (15)	
Empowerment – coinvolgimento nelle decisioni inerenti i trattamenti (1)	45
Bisogni dei pazienti (2):	55
Qualità della comunicazione medico-paziente (2):	63
Qualità dell'assistenza (3):	64
Barriere all'assistenza (3):	67
Soddisfazione dei pazienti rispetto all'offerta di servizi HIV degli ospedali [National Prospective Monitoring System] (1)	67
Fiducia verso i fornitori di assistenza sanitaria (1)	80
Opinioni/convinzioni sull'assistenza per la salute mentale (1)	82
Predisposizione/comportamenti verso i fornitori di assistenza sanitaria (1)	82
· Sull'assistenza al fine vita (1)	84
· Assistenza interdisciplinare (1)	85
· Aspetti interpersonali (1)	85
· Bisogni contrastanti (1)	85
· Aderenza all'assistenza (1)	85
· In relazione all'assistenza sanitaria (1)	85
· Su domande HIV-specifiche (1)	85
· In relazione all'informazione sull'HIV (1)	85
Stigma correlato all'HIV (8)	
Interiorizzazione dell'auto-stigma correlato all'HIV (3)	36
Stigma correlato all'HIV (4)	41
Meccanismi di stigmatizzazione in HIV (1)	47
Rispetto della privacy	52
Terapia antiretrovirale – ART –, esperienze e opinioni in tema di aderenza (19)	
Fattori ostacolanti l'aderenza alla terapia ART (1)	61
Strategie di aderenza alla terapia ART (1)	65
Fatica connessa alla terapia (1)	65
Attributi della terapia ART [es. sue limitazioni al funzionamento fisico e mentale etc.] (1)	69

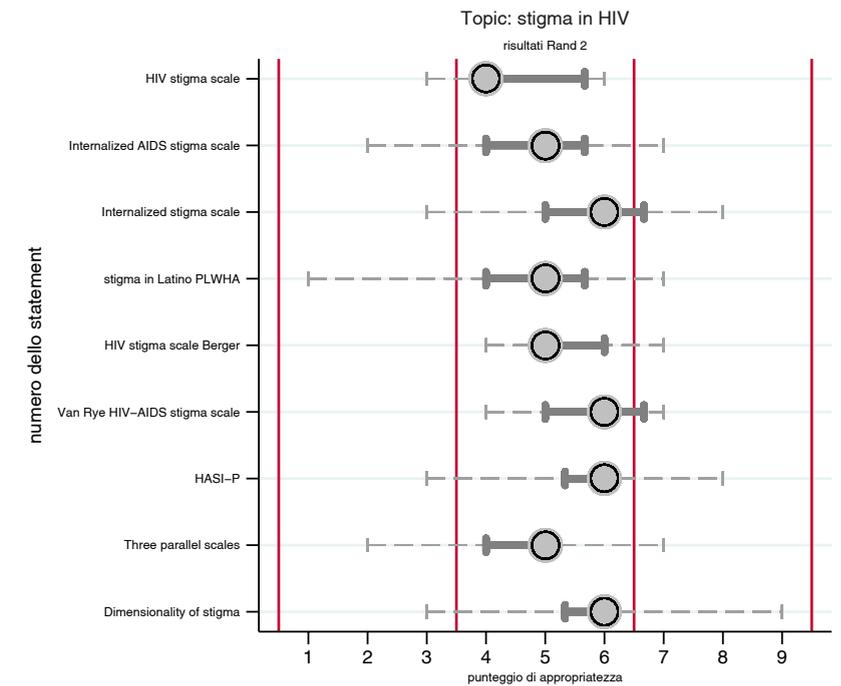
Soddisfazione per la terapia ART (2):	71
Cultura/alfabetizzazione rispetto alla terapia ART (1)	73
Facilità e possibilità di aderire alla terapia ART (1)	73
Affrontare gli eventi avversi/effetti collaterali della terapia ART (1)	74
Fattori ostacolanti la prontezza nell'adesione alla terapia ART (1)	76
Autoefficacia nell'aderenza alla terapia ART (2)	77
Predisposizione/propensione verso le terapie ART (1)	78
Percezione degli effetti avversi della terapia ART (1)	79
Ragioni per non aderire alla terapia ART (2)	80
Opinioni/convenzioni sulla terapia ART (1)	82
Prontezza nell'adesione alla terapia ART (1)	85
Ottimismo nei confronti della terapia ART (1)	85
Con iniezione sottocutanea (2)	85

Appendice 5: risultati dei due round RAND per la scelta del questionario su STIGMA IN HIV da validare in lingua italiana



verde=appropriata; grigio=incertezza;
 rosso=non appropriata
 barra orizzontale: se arancione, disaccordo

● mediana — p30/p70
 - - - min/max



verde=appropriata; grigio=incertezza;
 rosso=non appropriata
 barra orizzontale: se arancione, disaccordo

● mediana — p30/p70
 - - - min/max

Bibliografia

AA.VV., *La produzione di raccomandazioni cliniche con il metodo GRADE*, DOSSIER 172-2009 a cura del Sistema comunicazione, documentazione, formazione dell'Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

Ahmed S., Berzon R., Revicki D.A., et al. *The use of patient reported outcomes (PRO) within comparative effectiveness research: implications for clinical practice and health care policy*, Med Care, 2012

AIFA, Gruppo di lavoro sull'innovatività dei farmaci, *Criteri per l'attribuzione del grado di innovazione terapeutica dei nuovi farmaci ed elementi per la integrazione del dossier per l'ammissione alla rimborsabilità*, 10 luglio 2007

AIFA, *Horizon Scanning*

Andreoni M. et al., POSITION PAPER. Misurare il valore delle nuove terapie attraverso i *Patient Reported Outcomes (PROs): il caso dell'infezione cronica da HIV*, Tendenze nuove, 2020

Audet C.M., Wagner L.J., Wallston K.A. *Finding meaning in life while living with HIV: validation of a novel HIV meaningfulness scale among HIV-infected participants living in Tennessee*, BMC Psychol, 2015

Basch E., *Patient-reported outcomes: an essential component of oncology drug development and regulatory review*, Lancet, 2018

Battistella A., Brogonzoli L., De Luca V., Nicotera B., Sacchi M., *Il libro bianco sulla schizofrenia*, 2020

Bekker L.G., Alleyne G., Baral S., et al., *Advancing global health and strengthening the HIV response in the era of the Sustainable Development Goals: the International AIDS Society—Lancet Commission*, The Lancet, 2018

Boslaugh S.E., *Innovation*, Enciclopedia Britannica, 2016

Brogonzoli L., Casella G., Massari E., *COVID-19: Il virus ignorante. Un confronto per*

imparare. Spunti di riflessione e atti del convegno, dicembre 2020

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

Candiani et al. *Come organizzare una conferenza di consenso*, Manuale Metodologico, SNLG ISS, 2013

Cella D., Hahn E.A., Jensen S.E., et al., *Patient-Reported Outcomes in Performance Measurement. Types of Patient-Reported Outcomes*, RTI Press, 2015

Centers for Disease Control and Prevention, *Measuring Healthy Days: Population assessment of health-related quality of life*, Atlanta Georgia, 1993-2000

Centers for Disease Control and Prevention, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1981

Chan A-W., Tetzlaff J.M., Altman D.G., Laupacis A., Gøtzsche P.C., Krleža-Jerić K., Hróbjartsson A., Mann H., Dickersin K., Berlin J., Doré C., Parulekar W., Summer-skill W., Groves T., Schulz K., Sox H., Rockhold F.W., Rennie D., Moher D., SPIRIT 2013 Statement: *Defining standard protocol items for clinical trials*, Ann Intern Med, 2013

Choi B.C.K., Pak W.P.A., *A Catalog of Biases in Questionnaires*, Prev Chronic Disease, 2005

Christensen C.M., *The Innovator's Dilemma*, 1997

Cingolani A., *Patients reported outcomes: istruzioni per l'uso*, JHA, 2018

Collin L. et al., *J Sex Med*, 2016

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), *Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products*, EMA, 2005

Cossarizza A., *Convegno Nazionale Let's stop HIV: L'impatto di SARS-CoV-2*, 21 dicembre 2020

- Cucino V., Frosini A., Mestroni E., Piccaluga A., Spinardi L. et al., *La valorizzazione dei risultati della ricerca e l'innovazione clinica*, Netval - Network per la Valorizzazione della Ricerca, 2017
- Dandachi D., Dang B.N., Lucari B., Swindells S., Giordano T.P., *Acceptability and preferences for long-acting antiretroviral formulations among people with HIV infection*, AIDS Care, 2020
- d'Arminio Monforte A., Cingolani A., Maggiolo F., Guaraldi G., Ferrari D., Milic J., *HIV e Qualità di Vita*, Quaderno di ReAd files, 2020
- De Rosis S., Bonciani M., Murante A.M., *La valutazione degli esiti nella prospettiva dei pazienti*, Salute e Territorio, 2017
- Deutsch M.B., *LGBT health*, 2016
- Engler K., Lènart A., Lessard D., Toupin I., Lebouché B., *Barriers to antiretroviral therapy adherence in developed countries: a qualitative synthesis to develop a conceptual framework for a new patient-reported outcome measure*, AIDS Care, 2018
- Engler K., Lessard D., Lebouche B., *A Review of HIV-Specific Patient-Reported Outcome Measures*, Patient, 2017
- Engler K., Toupin I., Vicente S., Ahmed S., Lebouché B., *A review of HIV-specific patient-reported measures of perceived barriers to antiretroviral therapy adherence: what themes are they covering?*, Journal of Patient Reported Outcomes, 2019
- European Centre for Disease Prevention and Control, World Health Organization, *HIV/AIDS surveillance in Europe*, 2020
- European Medicines Agency, *Launch of PRIME – Paving the way for promising medicines for patients*, 2016
- EuroScan International Network, *A toolkit for the identification and assessment of new and emerging health technologies*, Sue Simpson, 2014.
- Traduzione italiana a cura dell'Ufficio HTA di Agenas e dell'Unità Ricerca Clinica e

- Valutazione Farmaci dell'ASL di Verona, *Manuale metodologico per l'identificazione e la valutazione di tecnologie sanitarie nuove o emergenti*, 2019
- Federfarma, *Aids: Italia vicina a obiettivi Onu per 2020, in linea con Ue*, 30 novembre 2020
- Fondazione GIMBE, *Determina AIFA per la classificazione dei farmaci innovativi: analisi metodologica e monitoraggio dell'applicazione*, 2017
- Formisano M., Errico M., Giacomelli A., Bernacchia D., Casella G., Toscano A., Brogonzoli L., *Transgender people and HIV*, febbraio 2020
- Franco F., Di Napoli A., *Il bias: un'insidia per la validità di uno studio*, Giornale di Tecniche Nefrologiche e Dialitiche, 2018
- Freeman C., *Innovazioni tecnologiche e organizzative*, Enciclopedia delle scienze sociali, 1994
- Garattini S., *Che cosa vuol dire innovatività?*, Dialogo sui farmaci, 2011
- Gatignon H., Tushman M., Smith W., Anderson P., *A structural approach to assessing innovation: construct development of innovation locus, type and characteristics*, Insead R&D, 2002
- Gori A., Marchetti G., Rizzardini G., Cascio M., Calzavara D., *Workshop "Innovazione in HIV. Cosa significa?*, Milano, 18-19 settembre 2020
- Gray M., Jani A., *Promoting Triple Value Healthcare in Countries with Universal Healthcare*, Healthcarepapers, 2016
- Greig A., Peacock D., Jewkes R., Msimang S., *Gender and AIDS: time to act*, NCBI-National Center for Biotechnology Information, 2008
- Grobler J., et al., *Long-Acting Oral and Parenteral Dosing of MK-8591 for HIV Treatment or Prophylaxis*, CROI, 2016
- Iardino R., *I 3 punti per popolazioni in HIV-out-put web conference*, 2020

Istituto Superiore di Sanità, *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità/COA Volume 33-numero 11*, novembre 2020

Kall M., Marcellin F., Harding R., Lazarus J.V., Carrieri P., *HIV Outcomes beyond Viral Suppression 2-Patient-reported outcomes to enhance person-centred HIV care*, The Lancet, 2020

Kall M., Marcellin F., Harding R., Lazarus J.V., Carrieri P., *Patient-reported outcomes to enhance person-centred HIV care*, Lancet HIV, 2020

Kipp A.M., Audet C.M., Earnshaw V.A., Owens J., McGowan C.C., Wallston K.A., *Re-validation of the Van Rie HIV/AIDS-related stigma scale for use with people living with HIV in the United States*, PLoS ONE, 2015

Lam A., Mayo N.E., Scott S., Brouillette M., Fellows L.K., *HIV-Related Stigma Affects Cognition in Older Men Living With HIV*, Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome, 2019

La Torre G., Monteduro A., Kheiraoui F., *Comprendere l'Health Technology Assessment (HTA)*, 2009

Lazarus J.V., Safreed-Harmon K., Barton S.E., et al., *Beyond viral suppression of HIV – the new quality of life frontier*, BMC Medicine, 2016

Maddestra M., *Innovazione farmaceutica e sostenibilità. I nuovi criteri AIFA per la classificazione dei farmaci innovativi*, 2017

Marcotullio S., David Osorio D., Mattia Martini M., Von Schösser F., *Challenges in understanding the health related quality of life of people living with HIV: a 4th 90 measure in Italy*, Journal of HIV and Ageing, 2019

Margolis D.A., 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

Markowitz M., et al., *Weekly oral MK-8591 protects male rhesus macaques against repea-*

ted low dose intrarectal challenge with SHIVC109P3, IAS, 2017

Martin J.L., Garcia M.A., Beatrice S.T., *Sexual behavior changes and HIV antibody in a cohort of New York City gay men*, Am J Public Health, 1989

Matthews R.P., *Single doses as low as 0.5 mg of the novel NRTTI MK-8591 suppress HIV for at least seven days*, IAS, 2017

Matthews R.P., et al., *First-in-human trial of MK-8591-eluting implants demonstrates concentrations suitable for HIV prophylaxis for at least one year*, IAS, 2019

McCain N.L., Gramling L.F., *Living with dying: coping with HIV disease*, Issues Ment Health Nurs, 1992

Ministero della Salute, *Il processo di Health Technology Assessment (HTA)*, 2019

Ministero della Salute, *Nuovo coronavirus e HIV: le raccomandazioni del Comitato tecnico sanitario per la lotta all'Aids*, 2020

Mokkink L.B., Terwee C.B., Patrick D.L., Alonso J., Stratford P.W., Knol D.L., Bouter L.M., de Vet H.C., *The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes*, J Clin Epidemiol, 2010

Moriarty D.G., Zack M.M., Kobau R., *The Centers for Disease Control and Prevention's Healthy Days Measures – Population tracking of perceived physical and mental health over time*, Health Qual Life Outcomes, 2003

Murray R., Caulier Grice J., Mulgan G., *Libro bianco sull'innovazione sociale*, 2011

Nachega J.B., Parienti J., Uthman O.A., Gross R., David W., D.W., Sax P.E., Gallant J.E., Mugavero M.J., Mills E.J., Giordano T. P., *Lower pill burden and once-daily anti-retroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trial*, 2014, DOI: 10.1093/cid/ciu046

Notiziario Chimico Farmaceutico, *Diffusione dell'HIV in Italia*, 2019

Park L.S. et al., 23rd International AIDS Conference, *COVID-19 in the largest US HIV cohort*, 2020

Patrick D., Guyatt G.H., Acquadro C., *Patient-reported outcomes*. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of interventions* version 5.1.0 (updated March 198 K. Engler et al. 2011), The Cochrane Collaboration, 2011 Porter M.E., Teisburg E.O., *How Physicians Can Change the Future of Health Care*, JAMA, 2007

Porter M.E., Teisburg E.O., *How Physicians Can Change the Future of Health Care*, JAMA, 2007

Quinn C.T., et al., *Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1*, New England Journal of Medicine, 2000

Quiros-Roldan E., Magro P., Carriero C., Chiesa A., El Hamad I., Tratta E., Fazio R., Formenti B., Castelli F., *Consequences of the COVID-19 pandemic on the continuum of care in a cohort of people living with HIV followed in a single center of Northern Italy*, BMC Springer nature, 2020

Revicki D.A. et al., *A history of health-related quality of life outcomes in psychiatry*, 2014, Dialogues Clin Neurosci

Rice W.S., Crockett K.B., Mugavero M.J., Raper J.L., Atkins G.C., Turan B., *Association Between Internalized HIV-Related Stigma and HIV Care Visit Adherence*, Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome, 2017

Rodger A.J., Cambiano V., Bruun T., Vernazza P., Collins S., et al, *Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study*, Lancet, 2019

Rodger A.J., Cambiano V., Bruun T., Vernazza P., Collins S., et al., *Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy*, JAMA Network, 2016

Ruggeri A., Mosconi E., *Invenzione e innovazione, origini dell'innovazione, le forme*

dell'innovazione, UNITUS, 2016

Rusconi S., Marcotullio S., Cingolani A., *Long-acting agents for HIV infection: biological aspects, role in treatment and prevention, and patient's perspective*, New Microbiologica, 2017

Sager J.E., et al., *Safety and pk of subcutaneous GS-6207, a novel hiv-1 capsid inhibitor*, CROI, 2019

Schreiner N., Perazzo J., Currie J., Daly B., Webel A., *A descriptive, cross-sectional study examining treatment burden in people living with HIV*, Applied Nursing Research, 2019

Schumpeter J., *Teoria dello sviluppo economico*, 1934

Simit, Icar, Anlaid, Arci Gay, Asa Onlus, CNCA, LILA, Mario Mieli, Nadir, NPS Italia Onlus, PLUS Onlus, Comitato Tecnico Sanitario, Sezioni L e M, Conferenza di Consenso Italiana su UequalsU (U=U), 2019

Swindells S., et al. *Long-acting cabotegravir + rilpivirine as maintenance therapy: ATLAS week 48 results*, CROI, 2019

The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, *A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa*, The New England Journal of Medicine, 2015

UNAIDS, *Data* 2020

UNAIDS, *Fact Sheet - World AIDS Day* 2018

UNAIDS, *Fact Sheet -World AIDS Day* 2020

UNAIDS, *Fast Track: Ending the AIDS epidemic by 2030*, 2014

UNAIDS, *Seizing The Moment. Global AIDS Update* 2020

UNAIDS, 90–90–90 - *An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic*, 2017

Unicef, *Nuovi dati UNICEF-OMS, calano ancora mortalità infantile e materna*, 19 settembre 2019

Unicef-OMS, *Progress on household drinking water, sanitation and hygiene, 2000-2017*, 2019

Università degli Studi di Padova, N.P.S. Italia Onlus, Archè, Cica, Cnca, Cnv, Dianova, Forum Aids, Gruppo Abele, Lila, Mario Mieli, Villa Maraini, *Lo Stigma: discriminazioni socialmente trasmissibili*, 2011

U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Devices and Radiological Health (CDRH), *Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims*, 2009

U.S. Department of Health and Human Services, Panel on *Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents*, Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, 2017

Vella S., Wilson D., *From Durban to Durban: end of AIDS further than hoped*, Lancet HIV, 2016

Vinther S., Christensen M., Christensen H.R., *The importance of convenience for patient adherence to drug treatments – an overview of secondary Literature*, Clinical Therapeutics, 2015

Vlahov D., Anthony J.C., Munoz A., et al, *The ALIVE study, a longitudinal study of HIV-1 infection in intravenous drug users: description of methods and characteristics of participants*, NIDA Res Monogr, 1991

Williams J., Sayles H.R., et al., *Long acting parental nanoformulated antiretroviral therapy: interest and attitudes of HIV-infected patients*, Nanomedicine, 2013

Wilke A., Mata R., *Cognitive Bias*, Encyclopedia of Human Behavior, 2012

World Health Organization, *Antiretroviral therapy (ART) coverage among all age groups*

Yin S., Njai R., Barker L., Siegel P.S., Liao Y., *Summarizing health-related quality of life (HRQOL): development and testing of a one-factor model*, Population Health Metrics, 2016

Yock, P. G., Zenios, S., Makower, J., Brinton, T. J., Kumar, U. N., Watkins, F. J., et al., *Biodesign*. Cambridge University Press, 2015

Zucker K.J., *Sexual Health*, 2017

Allegati

Allegato 1 – Coalition HIV

La Coalition HIV è nata nel 2018 nel corso di un *Think Tank* dedicato all'HIV cui hanno preso parte clinici, accademici, associazioni e industria del farmaco, con l'intento di riportare al centro dell'attenzione della politica, dei *payers* e dei cittadini la tematica dell'HIV/AIDS.

Diversi portatori di interesse si sono dunque posti obiettivi comuni partendo dalla consapevolezza di come il tema necessiti di essere gestito con strumenti nuovi, adatti a esigenze che sono cambiate nel tempo, e che comprendano gli ambiti economico, sociale, culturale e politico.

L'intento è stato, dall'inizio, quello di favorire momenti di confronto per ripensare, sulla scorta dei cambiamenti avvenuti, gli interventi e le politiche di contrasto alla diffusione dell'HIV e divenire, per tutte le istituzioni, un interlocutore autorevole e unitario.

La Coalition HIV si è posta tre macro-obiettivi, individuabili nei seguenti punti:

- Riportare l'HIV all'interno dell'agenda politico-istituzionale, proponendo una voce unitaria in grado di sviluppare nuove e più efficaci strategie di relazione con le istituzioni.
- Sviluppare iniziative a favore della ricerca e dell'innovazione scientifica e identificare strategie operative in grado di mettere a frutto gli apprendimenti che ne conseguono.
- Costruire, ampliare e mantenere la rete degli *stakeholder* che si occupano di HIV, individuando obiettivi e azioni di interesse comune e trasversale.

Gli obiettivi succitati vengono perseguiti attraverso il perseguimento di valori e principi condivisi che ne orientano le attività, ovvero:

- La centralità dei pazienti, la tutela della presa in carico, l'inclusività e il

contrasto allo stigma.

- L'innovatività e la scientificità delle attività proposte, basate su un approccio multidisciplinare e intergenerazionale orientato a garantire rigore metodologico, condivisione e valorizzazione dei dati clinici e sociali.
- L'importanza di un metodo di lavoro condiviso e partecipato, fondato su un principio di trasparenza.

L'operato della coalizione è costantemente valutato secondo alcune dimensioni di qualità, che consentono di verificare l'efficacia delle azioni intraprese in relazione agli obiettivi perseguiti. In particolare, viene posta attenzione alla capacità di dare risalto alla tematica dell'HIV e alla ricerca ad esso correlata, di attirare nuove risorse umane e organizzative, di configurarsi come una rete inclusiva in grado di favorire la partecipazione attiva dei diversi attori che la compongono. E ancora di svolgere funzione di *ambassador* verso l'esterno e di divenire un soggetto riconoscibile e riconosciuto, e di dotarsi di un piano degli obiettivi chiaro, condiviso e raggiungibile e di realizzare le proprie attività in modo coordinato ed economicamente sostenibile.

Per far sì che gli obiettivi preposti siano messi a sistema, la Coalition HIV si è data un metodo operativo che consiste nel riunirsi in plenaria una volta l'anno, unitamente al dialogo continuo che intercorre offline, e di darsi delle scadenze concrete rispetto alle azioni ideate, che siano attuabili in tempistiche ben precise.

Allegato 2 – Programmi Workshop e Webinar

WORKSHOP “INNOVAZIONE IN HIV. COSA SIGNIFICA?” 18 - 19 SETTEMBRE

18 SETTEMBRE

9.20 Introduzione

Rosaria Iardino, Presidente Fondazione The Bridge

Marcello Tavio, Presidente SIMIT – Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali

On. Mauro D’Attis, promotore gruppo interparlamentare “l’Italia ferma l’AIDS”

On. Fabiola Bologna, Segretario della XII Commissione (Affari Sociali)

SPUNTI DI RIFLESSIONE

Moderatore: **Mario Cascio**, Program Chair for Quality of Life delle EATG (European AIDS Treatment Group)

- Le innovazioni del Long-acting
Giuliano Rizzardini, Direttore Dip. Malattie Infettive – ASST Fatebenefratelli Sacco Polo Universitario H. Sacco, Milano
- *Long-acting*: una possibile riorganizzazione della cura
Adriano Lazzarin, primario dell’Unità Operativa di Malattie Infettive all’IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano
- Non aderenza: i dati ICONA
Antonella d’Arminio Monforte, Direttore Struttura Complessa di Malattie Infettive, ASST Santi Paolo e Carlo

Dibattito

11.20 Pausa

Moderatore: **Sergio Lo Caputo**, Direttore dell’UOC Malattie infettive del Policlinico Riuniti di Foggia

11.35 PROs: metodologia e misurazione

Paola Muti, Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche dell'Università degli Studi di Milano - McMaster University

Misurare il valore delle nuove terapie attraverso i PRO: focus sui bisogni e le preferenze delle persone con HIV

Simone Marcotullio, Direzione Medica di ViiV Healthcare

Dibattito

12.45 Pranzo

14.00 Gruppi di lavoro ristretto - Brainstorming working group con definizione delle criticità e basi per la scrittura di un documento

Paola Muti, Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche ed Odontoiatriche dell'Università degli Studi di Milano - McMaster University

Luigia Scudeller, Direzione Scientifica, Clinical Trial Center, IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico

15.30 Pausa**15.45 Gruppo di lavoro in presenza e virtuale****19 SETTEMBRE****9.00 Ripresa gruppi di lavoro****10.45 Pausa****11.00 Presentazione dei primi risultati dei gruppi di lavoro**

Moderatore: **Giulia Marchetti**, Professore Associato Malattie Infettive Università di Milano - ASST Santi Paolo e Carlo

Luigia Scudeller, Direzione Scientifica, Clinical Trial Center, IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico

Daniele Calzavara, coordinatore Milano Check Point

Patrizia Popoli, Presidente CTS AIFA e Direttore del Centro Nazionale di Ricerca

e Valutazione dei Farmaci, ISS

12.40 Agenda e conclusioni

Rosaria Iardino, Presidente Fondazione The Bridge

13.00 Pranzo

Responsabili scientifici: **Antonella Cingolani**, **Rosaria Iardino**, **Giulia Marchetti** e **Giuliano Rizzardini**

WEBINAR**“INNOVAZIONE TERAPEUTICA IN HIV. UN DIBATTITO IN CORSO”****LUNEDÌ 19 OTTOBRE****16.00 Introduzione**

Rosaria Iardino, Presidente Fondazione The Bridge

16.15 Questioni aperte e opportunità

Sandro Mattioli, Presidente PLUS

Daniele Calzavara, Coordinatore Milano Check Point

16.30 Una panoramica delle innovazioni terapeutiche in HIV – Horizon Scanning

Giuliano Rizzardini, Direttore Dip. Malattie Infettive ASST Fatebenefratelli Sacco Polo Universitario H. Sacco, Milano

16.45 L'esperienza di ICONA

Antonella Cingolani, Dirigente medico Clinica malattie infettive Policlinico Gemelli di Roma

17.00 Misurare i PROs. Metodologia e obiettivi di un percorso in atto

Luigia Scudeller, Direzione Scientifica, Clinical Trial Center, IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico

17.15 PDL 135/90. Il lavoro di Italia Ferma l'AIDS

Mauro D'Attis, Camera dei Deputati

17.30 Dibattito

Allegato 3 – Long-acting e Innovazione. Atti congiunti del workshop e dei webinar di cui all'Allegato 2

Considerata la sovrapposibilità dei temi trattati durante le due sedute del 18/19 settembre e del 19 ottobre, gli atti di riferimento sono stati redatti congiuntamente per permettere al lettore di avere un quadro complessivo di quanto discusso. Si specifica, inoltre, che per la trasposizione degli stessi è stata scelta una forma editoriale che faciliti il più possibile la comprensione, rendendo più formale il contesto colloquiale, le osservazioni e gli interventi.

Rosaria Iardino – Presidente Fondazione The Bridge

Mi limiterò a fare una piccola introduzione tracciando un profilo del contesto storico di oggi. Innanzitutto, bisogna sottolineare l'evidenza che, a livello globale, l'attenzione delle istituzioni, dei media, della cittadinanza è completamente assorbita dalla pandemia di Covid-19 con la conseguenza di vedere altre patologie messe in secondo piano. Sicuramente tra queste rientrano anche le malattie infettive come l'HIV. Negli stessi reparti di infettivologia le priorità, al momento, sono forzatamente altre.

Se poi osserviamo quanto lo Stato sta facendo in questo momento rispetto al tema HIV, ad esempio con l'emanazione del nuovo Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2020-2025, ci accorgiamo che, in termini comparativi rispetto a documenti precedenti, a parte l'inserimento del Piano Nazionale di Interventi contro HIV e AIDS (PNAIDS), molto poco è cambiato. È inoltre da sottolineare come il PNAIDS, già peraltro scaduto nel 2019, sia stato di fatto applicato da ben poche Regioni: a giugno 2019 le delibere adottate erano sette, di cui solo tre hanno dato il mandato agli uffici regionali di dare attuazione al piano e due hanno identificato i componenti delle commissioni regionali AIDS con atto formale.

In politica le parole hanno un peso e quando vi sono evoluzioni sociali, queste vanno rispecchiate in atti che ne tengano conto. Il fatto che il Piano Nazionale della Prevenzione attuale abbia tendenzialmente ricopiato quanto previsto dalle misure del 2014-2018 significa che l'attenzione verso l'HIV è calata anche dal punto di vista normativo. Qualcuno potrebbe pensare che, essendo l'HIV oramai non più fatale, grazie ai farmaci antiretrovirali, si tratti di una patologia che "crea meno problemi" rispetto ad altre. Eppure, se oggi vi è grande richiesta per poter fare il tampone o il test sierologico a tutti coloro che presentano sintomi Covid, a maggior ragione bisognerebbe implementare la ricerca del test per l'infezione da HIV, perché non deve affatto essere sottovalutata. Rispetto alla risposta di prevenzione nei confronti della cittadinanza più allargata,

l'unica vera novità sul territorio nazionale è rappresentata dall'apertura dei checkpoint.

Se pensiamo all'impatto che il Covid ha avuto e sta avendo sulle persone con HIV, si è in gran parte riscontrata la paura di recarsi in ospedale, di non ricevere le corrette attenzioni e di non avere facile accesso alle cure. Forse potremmo leggere queste difficoltà come un'opportunità per ripensare a una riorganizzazione della presa in carico delle persone con HIV: un sistema ospedale-centrico poteva avere un senso fino a qualche anno fa ma è già aperto da tempo il dibattito se portare l'erogazione del trattamento e degli esami anche fuori dalle strutture. Ci siamo anche chiesti se la telemedicina, concetto oramai vecchio, potesse essere implementata con nuove tecnologie e strumenti per facilitare i percorsi di cura.

Non dimentichiamoci che esiste anche una proposta di legge depositata in parlamento che presenta diversi spunti innovativi rispetto alla L.135/1990, tra cui il coordinamento delle malattie infettive in capo alla Presidenza del Consiglio; la proposta è ora depositata in Commissione Affari Sociali dal 21 di agosto 2020, nonostante sia stata presentata un anno fa. Forse ci sono ancora spazi di discussione e miglioramento, ma è una norma che necessita di essere votata ed emanata proprio per riportare il tema dell'HIV al centro dei tavoli istituzionali e non solo.

Il tema di oggi, sempre legato al concetto di innovazione, caro a Coalition HIV, riguarda l'assunzione del parametro della qualità della vita come determinante per la presa in carico sia dal punto di vista clinico che delle politiche sanitarie.

Ora, seguendo l'algoritmo di AIFA sulla valutazione dell'innovazione, quest'ultima, nel caso dell'HIV potrebbe essere riconosciuta solo in caso di valore terapeutico particolarmente rilevante dal punto di vista virologico e immunologico. Sicuramente un'enorme innovazione sarebbe rappresentata dal vaccino che, tuttavia, al momento non esiste. Di conseguenza noi pensiamo che l'innovazione vada ricercata, ad esempio, anche su nuove forme di offerta di somministrazione al paziente. Oggi, noi pazienti, possiamo sicuramente dire di avere a disposizione terapie che ci permettono di avere un'aspettativa di vita quasi pari alle altre persone. Una nuova forma di somministrazione potrebbe avere un forte impatto sull'aderenza e riflettersi, quindi, dal singolo individuo al contesto più ampio della salute pubblica.

La campagna U=U è stata straordinariamente importante per rivendicare uno spazio sociale e di vita che era stato molto penalizzato per le persone con HIV, poiché percepiamo fortissimo lo stigma dell'essere "untori". Nel momento in cui vi è la possibilità di abbattere l'infettività, con una maggior compliance alle terapie e meno circolazione del virus, si crea ovviamente anche un risultato più generico di sanità pubblica, considerato che meno persone dovranno rivolgersi al SSN, con importanti ricadute socio-

economiche.

E allora come possiamo raggiungere l'obiettivo di avere un accesso a una terapia con somministrazione innovativa che, tuttavia, non corrisponde all'algoritmo di AIFA ma che avrebbe un forte impatto sulla qualità della vita dei pazienti?

In alcuni trial di sperimentazione, per comprendere il punto di vista di chi ha una patologia rispetto a vari aspetti tra cui cure, assistenza sanitaria, soddisfazione della propria vita e rapporto medico-paziente, sono stati inseriti degli strumenti che si chiamano PRO, utili a misurare proprio quegli ambiti dove il mero quesito clinico non arriva. AIFA, al momento, non ritiene che i PRO, sinora utilizzati, siano sufficientemente oggettivi da essere ritenute prove scientifiche. Eppure, a livello internazionale, alcune agenzie regolatorie hanno dato indicazioni per l'adeguata formulazione di PRO da inserire nei trial e in grado di essere valutati tra i parametri per il riconoscimento dell'innovatività terapeutica.

I nostri sforzi, dunque, dovranno convergere nel trovare il modo di rendere i PRO strumenti sufficientemente chiari e accompagnati da modelli che diano alle risposte dei pazienti un valore misurabile. Per questo motivo abbiamo anche chiesto il supporto di due metodologie, le Professoressa Muti e Scudeller, per aiutarci a trovare una soluzione. La nostra sfida è quella di non perdere un'opportunità di accedere a un'innovazione terapeutica, a causa della formulazione di un algoritmo, sia per un diritto individuale, sia per un diritto collettivo di sanità pubblica.

Ora passo la parola all'onorevole Fabiola Bologna che è Segretario della XII Commissione Affari Sociali alla Camera dei Deputati.

On. Fabiola Bologna - Segretario della XII Commissione Affari Sociali, Camera dei Deputati

Come sapete, abbiamo in Parlamento l'intergruppo parlamentare "Italia ferma l'AIDS" che ha come suo promotore l'On. D'Attis e di cui sono anch'io componente. Grazie all'aiuto di Coalition HIV siamo riusciti a elaborare una proposta di legge per aggiornare la Legge 135 del '90. Questo intergruppo è nato e cresciuto in maniera trasversale, proprio per dare voce alle innovazioni e all'aggiornamento sul tema HIV. Nel piano di interventi, già all'articolo 1, è inserita una serie di misure strutturali per la prevenzione, per l'informazione, per la ricerca, per la sorveglianza e per la presa in carico.

Si chiede l'adeguamento dei servizi ospedalieri e territoriali alle nuove conoscenze e il mantenimento soprattutto dei professionisti che devono essere adeguatamente formati e che devono ovviamente ruotare intorno ai pazienti. Sappiamo anche che in questa proposta di legge le tematiche fondamentali sono il contrasto allo stigma, l'accesso

omogeneo alle cure, l'assoluta garanzia di riservatezza e la specializzazione nell'approccio terapeutico e la buona qualità di vita.

Come sapete, la pandemia di Covid-19 ha investito pienamente tutto l'apparato parlamentare e l'apparato sanitario ponendo un freno al nostro lavoro e tante proposte di legge che stavamo cercando di calendarizzare purtroppo sono rimaste indietro rispetto ai decreti che arrivavano dal Governo a tema Covid.

Questo però non ha cambiato la motivazione di una commissione come la nostra, composta da tanti deputati di diversa provenienza che in questi due anni di lavoro insieme hanno sempre mostrato interesse e convergenza su temi così importanti. Quindi non dubito che ci sarà una piena collaborazione anche a livello del comitato ristretto che si occuperà di portare a compimento questa legge.

Credo che il lavoro di oggi sia importantissimo per migliorare proprio la qualità di vita in termini di assistenza clinica e risultati per i pazienti, attraverso l'uso di feedback adeguati che arrivino anche ai professionisti sanitari. Noi dal nostro punto di vista parlamentare ci impegniamo affinché tutto il lavoro che svolgerete come Coalition HIV possa essere riportato in Commissione e arricchire la proposta di legge che andremo a discutere. Grazie ancora.

Rosaria Iardino

Ora abbiamo il Presidente della Società Italiana Malattie Infettive, il dottor Marcello Tavio.

Marcello Tavio – Presidente SIMIT

Buongiorno a tutti. Inizierò forse col dire una cosa scontata. In questo periodo Covid è tornato in auge il concetto di resilienza ma va ricordato che la parola, nel suo significato intrinseco, indica la capacità di un oggetto di tornare alla sua forma iniziale. Ebbene, la pandemia ha posto chiaramente in evidenza come il tornare al sistema precedente non sia più possibile, perché probabilmente verrà cambiato per sempre. L'importante è che il cambiamento sia utile per le tante patologie e i tanti segmenti che costituiscono un sistema sanitario. L'HIV non deve fare eccezione. Dobbiamo essere pronti a sfruttare l'opportunità di innovazione che il Covid ha portato, sia da un punto di vista di comunicazione che di sfruttamento di nuove tecnologie. Ritornando alla telemedicina, dobbiamo ricordarci che questo non significa trasferire semplicemente dei dati da un capo all'altro di un telefono, di uno smartphone o di un computer, ma significa supporto a un trattamento medico, significa trasferire know-how e operatività. Questa è veramente una grande sfida che anche il mondo HIV può raccogliere e di

cui può fare tesoro.

Rosaria Iardino

Passo la parola a Mario Cascio, Program Chair for Quality of Life delle EATG (European AIDS Treatment Group).

Mario Cascio – Program Chair for Quality of Life delle EATG (European AIDS Treatment Group)

Buongiorno a tutti. Mi chiamo Mario Cascio e attualmente mi occupo di coordinare le attività delle EATG sulle tematiche che riguardano la qualità della vita delle persone che vivono con HIV. Come persona che vive con l'HIV da oltre 35 anni, sono stato testimone delle numerose innovazioni terapeutiche che si sono succedute nel tempo. Siamo passati dalla somministrazione giornaliera di una quantità infinita di farmaci, con effetti collaterali anche importanti, a nuove classi di farmaci ben tollerati, con effetti collaterali minimi e con la possibilità anche di una somministrazione di una sola pillola al giorno. Quindi la domanda sorge spontanea: c'è spazio ancora oggi per l'innovazione in ambito HIV?

Oggi siamo qui a parlare di qualcosa che viene definito un *game changer*, nuovi farmaci innovativi in grado di cambiare radicalmente cambiare il trattamento per l'HIV. Parliamo di qualcosa che fino a pochi anni fa sembrava quasi impossibile e cioè riuscire a ottenere un azzeramento della carica virale con una somministrazione ogni due mesi attraverso una combinazione di farmaci iniettabili di tipo *long acting*.

Dobbiamo porci alcune domande: quanto questa tipologia di somministrazione risponde ai bisogni dei pazienti? E a quale tipo di questi bisogni? Quali sono le sfide che il nostro sistema sanitario dovrà affrontare per far sì che l'utilizzo di questi farmaci possa essere largamente implementato nella pratica clinica quotidiana? E infine, dobbiamo anche chiederci quanto sappiamo oggi dell'aderenza delle persone alle terapie contro l'HIV e quali benefici l'utilizzo di questi farmaci possono apportare sia alle persone che vivono con l'HIV che alla collettività.

Cercheremo quindi di approfondire questi argomenti grazie anche all'intervento dei relatori oggi presenti.

Antonella Cingolani – Dirigente medico Clinica malattie infettive Policlinico Gemelli di Roma

Vorrei presentarvi il lavoro di ICONA anche per farvi capire quanto possa impattare rispetto a temi come l'innovatività. Difatti anche dati di coorte o osservazione-

li possono rappresentare un importante punto di partenza per sostenere processi di innovazione e dimostrare il valore terapeutico di nuove tecnologie.

L'innovatività, secondo l'ultima Determina di AIFA, si valuta anche in relazione al miglioramento della qualità della vita dei pazienti.

Rispetto a quegli *outcome* che derivano dall'esperienza diretta riportata dal paziente, le definizioni sono molteplici a seconda dell'uso di cui si parla. I PROs sono i veri e propri *outcome* mentre i PROMs sono gli strumenti che servono a misurarli. I PREM, invece, indicano l'autovalutazione del paziente nel suo rapporto con il sistema di presa in carico del sistema sanitario; sono strumenti che possono essere considerati relazionali o funzionali, a seconda del fatto che indichino il rapporto stretto tra medico-paziente o la valutazione esperienziale inerente il sistema di cura e le risorse messe in campo per l'assistenza.

ICONA ha voluto lavorare sui PREM con una *survey* rivolta ai pazienti afferenti ai nostri centri, ai medici e a soggetti negativi ma ad alto rischio di esposizione all'HIV che interagiscono con i website dei *fast-track cities* o con i checkpoint. Abbiamo somministrato tre questionari *web-based* con l'obiettivo di capire quale fosse la consapevolezza del significato del concetto di U=U e quanto fosse accurato secondo il parere dei tre cluster di popolazione intervistata. I dati hanno evidenziato come ci sia una forte discrepanza tra consapevolezza e percezione di accuratezza sia tra pazienti che tra i medici. Se nel rapporto tra i due aspetti, per pazienti e soggetti sieronegativi, alla consapevolezza corrisponde un alto livello di fiducia nel messaggio U=U, il rapporto è invece inverso per i medici (alta consapevolezza del significato ma scarsa fiducia nell'accuratezza).

Un dato estremamente interessante è che i medici hanno sostenuto come il concetto U=U fosse, secondo loro, chiaro solo per l'11% dei pazienti, mentre il 34% dei pazienti stessi sosteneva di aver ricevuto una comunicazione chiara da parte dei professionisti. Questo sta a indicare quanto il rapporto medico-paziente abbia ancora delle chiare falle in tema HIV.

Nell'ambito di ICONA, poi, siamo andati a validare in italiano una serie di questionari PROMs già usati all'estero (es, HIVDQoL, HIVSRQ, HIV Treatment Satisfaction Questionnaire etc.).

Attraverso il coinvolgimento della coorte ICONA, siamo andati a indagare la qualità della vita sia nei pazienti naive che in quelli già in trattamento, con un richiamo a distanza di sei mesi che ha dimostrato un aumento del benessere dopo il primo periodo di terapie ART. Abbiamo anche voluto raccogliere informazioni in merito alla soddisfazione del trattamento.

Con l'arrivo della pandemia da Covid questi ambiti di indagine hanno subito un

impatto forte, sia dal punto di vista fisico che mentale e non solo per i pazienti HIV.

La convergenza di due epidemie (sindemia) comporta enormi problematiche fisiche ma anche psico-sociali e strutturali. Non vi è solo una somma tra sintomi ma un effetto molto più aumentato di tutti quelli aspetti già stressati dalle patologie prese singolarmente.

Al momento stiamo lavorando su un'altra web *survey* finalizzata ad analizzare l'impatto di Covid sulle persone che vivono con HIV in Italia. Gli obiettivi sono tre: valutare l'impatto autoriportato in termini di socialità, sessualità, salute mentale e sicurezza economica; valutare l'impatto autoriportato in termini di accesso alle cure; indagare l'accettabilità di nuovi modelli di assistenza (es. telemedicina). Contiamo di somministrare la *survey* a 1000 pazienti della coorte ICONA per un periodo di 2 mesi.

In ambito internazionale ICONA sta lavorando su aspetti che riguardano la salute mentale con correlazione tra PROs e rilevazioni neuro-cognitive. Ci è stato anche richiesto di collaborare alla creazione di un nuovo questionario PROs da validare tra Spagna e Italia, ma per ora è tutto congelato a causa della diffusione del Covid.

Antonella d'Arminio Monforte - Struttura Complessa di Malattie Infettive, ASST Santi Paolo e Carlo

Buongiorno a tutti. Il tema è molto importante perché, per quanto riguarda l'aderenza in HIV, effettivamente bisogna ammettere che non è più un motivo di ricerca perché è dato spesso per scontato, cosa che in realtà non è, come vorrei dimostrare mostrandovi i dati ICONA.

ICONA è una Fondazione che raccoglie più di 50 centri clinici, presente da più di 20 anni, con un database in cui sono raccolti i dati dei pazienti che iniziano le loro terapie.

Per quanto riguarda l'aderenza ho recuperato dati prodotti all'inizio del nostro lavoro di coorte (sottogruppo di pazienti). Lo studio A di ICONA, principalmente svolto dallo Spallanzani di Roma, ha prodotto una serie di pubblicazioni basate sui risultati di questionari e schede sottoposti a un certo numero di pazienti, con una serie di domande che venivano poste sul grado di soddisfazione della cura e di assunzione della cura.

Quanto emerso dallo studio mostra che nel tempo l'aderenza diminuiva anche se non essenzialmente; le motivazioni che portavano a una riduzione della *compliance* – rivisti a una distanza di vent'anni – erano rappresentati dal timore per i troppi effetti collaterali, dal numero elevato di compresse, dalla loro dimensione e dal loro sapore, dal rischio di essere visti dagli altri, dal fatto di trovarsi fuori casa, dal peso del ricordo quotidiano della malattia, dall'essere troppo impegnati, dall'aver avuto precedenti effetti collaterali, dal dover modificare gli orari abituali, dallo schema terapeutico troppo

complicato, dal dover assumere i farmaci in orari notturni. In quel periodo le terapie erano multiple e complesse, dovevano essere assunte in momenti particolari e si percepiva in modo molto forte lo stigma.

Inoltre, i pazienti riportavano molti eventi avversi collegati alla tossicità dei farmaci: astenia, ansia, insonnia, mialgia, disturbi della vista e disturbi della sfera sessuale, lipodistrofia. La prima cosa che chiedevano i pazienti, già allora, era la riduzione del numero di compresse o delle somministrazioni.

Tra il 2006-2009, grazie ad altri dati raccolti dalla Dott.ssa Cicconi, è stata paragonata l'incidenza di sospensione della terapia nei diversi periodi del calendario, corrispondenti a una diversa offerta di farmaci. L'ultimo periodo del è collegato a una minor sospensione della terapia che si verifica nel 10% dei casi a un anno dall'inizio della terapia, per scarsa aderenza.

I dati di ICAR 2018, sempre a cura dello Spallanzani, introducono i risultati dei *Patent-reported outcomes*. Icona sta lavorando molto sui PROs, validando a livello italiano alcuni questionari inglesi e raccogliendo già da un paio d'anni dati importanti. Le misurazioni che possono rendere più oggettive le risposte afferenti ai PROs sono un fattore cruciale e dipendono dalla giusta strutturazione delle interviste. Crediamo fortemente che i PROs siano fondamentali nell'evoluzione dell'offerta terapeutica per i pazienti HIV positivi.

In un altro studio abbiamo evidenziato come i questionari siano cambiati nel corso della terapia. Abbiamo usato l'EUROQOL sulla qualità della vita, una scala di VAS (visuo-analogica) per autoriportare l'aderenza, un questionario sulla depressione poi l'aderenza, uno sullo stato di salute e un altro che ha indagato la sintomatologia.

Dopo aver sottoposto i questionari a circa 300 pazienti, le risposte date da questi ultimi sono inserite in un database collegato con il database madre di ICONA, in cui sono inserite tutte le caratteristiche di coloro che fanno parte della coorte.

L'aderenza si è sempre mostrata elevata, la qualità di vita è migliorata nel tempo, come anche lo stato di salute; la depressione è, invece, diminuita leggermente e non in modo significativo. Di fatto la correlazione tra qualità di vita e aderenza è molto forte nel senso che a una buona qualità di vita è associata una buona aderenza e viceversa.

In un'analisi mostrata durante la conferenza CROI 2019, sono state paragonate varie tipologie di somministrazione: da 20 compresse al giorno a una single tablet una volta al giorno, da più somministrazioni con regime multi-tablet due volte al giorno, a multiple somministrazioni ma solo in un momento della giornata. Ciò che fa la differenza rispetto alla probabilità di fallimento virologico e di scarsa aderenza in soggetti naïf, è proprio l'aver più compresse più volte al giorno, mentre avere una compressa o

due in dose singola una sola volta al giorno, non fa molta differenza.

Da ultimo, volevo presentarvi i dati più recenti del gennaio 2020 basati su più di 9.500 pazienti; la distribuzione delle cause di sospensione è varia. Il termine “aderenza” è stato sostituito con la formula “*patient decision*”, perché si tratta effettivamente di una scelta del paziente. Dai dati si evince come l’interruzione per tossicità stia diminuendo, mentre aumentano le cause di interruzione per semplificazione della terapia, quando si passa da un regime più complesso a uno più semplificato.

Nei lavori iniziali di ICONA si era visto che la causa di sospensione per tossicità era maggiore nella popolazione femminile. Ultimamente non c’è questa sostanziale differenza tra sessi ma si rileva, come dato confortante, che la nostra popolazione di pazienti naïf, dopo un anno dall’inizio della terapia, per più del 90% sono sufficientemente aderenti per determinare un abbattimento della carica virale; questo vuol dire che le terapie attuali sono efficaci e anche poco tossiche, perché altrimenti il paziente sospenderebbe la terapia.

In 20 anni la percentuale di pazienti con viremia non determinabile a un anno dall’inizio della terapia è aumentata moltissimo. È un successo enorme ottenuto grazie a un regime di terapia gratuita per tutti a livello italiano e ha comportato sicuramente un abbattimento della trasmissione alle persone negative.

Mario Cascio

Spesso noi guardiamo ai successi dell’Italia, rilevabili in quel 90% di persone che effettivamente riescono a raggiungere una carica virale azzerata, dimenticandoci forse di quel 10% di coloro che possiamo definire come “left behind”, lasciati indietro. Questo è un dato che dobbiamo ancora attenzionare anche in relazione al fatto che la semplificazione delle cure potrebbe davvero facilitare gli interventi a migliorare ulteriormente la situazione.

Antonella d’Arminio Monforte

Vi è certamente la necessità di cambiare l’approccio all’assistenza ai nostri pazienti. Non è più possibile che una persona, logicamente controllata da anni, ma comunque inserita in un contesto sociale, lavorativo, familiare assolutamente normalizzato, debba recarsi così spesso in ospedale, una volta per prendere farmaci e una volta per far la visita, una volta per fare gli esami. Abbiamo ancora una medicalizzazione eccessiva per alcune categorie di pazienti che dovrebbe portare a una revisione del modello assistenziale.

Mario Cascio

Adesso darei la parola al dottor Giuliano Rizzardini, Direttore del Dipartimento di Malattie Infettive all’Ospedale Fatebenefratelli Sacco di Milano, che ci parlerà delle innovazioni del *Long-acting*.

Giuliano Rizzardini – Direttore Dip. di Malattie Infettive all’Ospedale Fatebenefratelli Sacco di Milano¹⁸⁸

Vorrei cominciare sottolineando come oggi si parli di innovazione solo in termini di efficacia. In realtà è considerata reale quell’innovazione che è in grado di raggiungere la pratica clinica e che può essere utilizzata diffusamente.

Il percorso della terapia antiretrovirale è un percorso di successo che è partito con AZT e una quantità davvero grande di pastiglie nel 1996, fino ad arrivare alla terapia singola con grandi risultati in termini di efficacia.

Ripensando al quantitativo di farmaci che sono stati prodotti per combattere il virus, viene naturale fare un paragone con quanto sta accadendo rispetto all’attuale pandemia. Sembra di tornare agli anni ’80 quando l’AIDS dilagava e i farmaci come l’AZT non sempre funzionavano. La speranza è che quanto è stato fatto per l’HIV possa essere fatto anche per il COVID, con la stessa proattività di ricerca e sperimentazione per curare i pazienti.

Nella storia terapeutica dell’HIV, 30 anni fa si era comunque partiti con una singola pastiglia per poi passare alla combinazione di più farmaci che agissero in un momento di replicazione diverso del virus: abbiamo raggiunto percentuali di efficacia che non si sono mai viste nella storia della medicina. Solo da qualche anno si è cominciato a pensare di cambiare strategia tornando a somministrazioni limitate.

Uno dei passaggi fondamentali è stato quando siamo riusciti a passare da una terapia abbastanza generale alla personalizzazione della terapia antiretrovirale. Oggi possiamo permetterci di decidere sin dal momento iniziale della terapia il percorso che possiamo fare intraprendere al nostro paziente con eventuali variazioni e adattamenti.

Ciò che dobbiamo come sempre ricordare è il fatto che, ad oggi, non avendo ancora un vaccino, la terapia antiretrovirale è long-life, per tutta la vita, ed è per questo che bisogna pensare a una personalizzazione dei regimi in termini sempre più vantaggiosi per il paziente. Se dobbiamo ragionare in termini di vantaggio per la qualità della vita dei pazienti, una risposta è sicuramente la riduzione della dose, del numero di pastiglie che somministriamo fino a ridurre anche la frequenza di somministrazione, il

¹⁸⁸ Le parole del Dott. Rizzardini qui riportate rappresentano la summa dei suoi interventi del 18-19 settembre e del 19 ottobre.

treatment burden.

Nei prossimi dieci anni vedremo svilupparsi sempre più tipologie di terapie *long-acting*, con differenti formulazioni e tipologie di somministrazione, come la *long-acting* orale, quella iniettabile e addirittura l'impiantabile. Queste tecnologie possono permettere un rilascio più lento del farmaco, con la possibilità di ripetere la terapia a distanza di mesi e non più giornalmente. Le implicazioni psicologiche sui pazienti potrebbero essere davvero rilevanti.

Le prospettive future dal punto di vista scientifico sono ancora molte ed estremamente interessanti.

La definizione di *Long-acting* riguarda quei farmaci che vengono assorbiti più lentamente e che rimangono per più tempo in circolazione nel sangue rispetto a quelli che devono essere presi tutti i giorni. Sebbene la tecnologia sia migliorata, il concetto di *long-acting* esiste da tempo, sin dal 1953.

Oggi abbiamo in sperimentazione il Cabotegravir *long-acting* che viene somministrato una volta al mese o ogni due mesi, in combinazione con un farmaco che avevamo già a disposizione, la Rilpivirina. La terapia si sviluppa quindi su due iniezioni che vengono somministrate dopo un'iniziale fase di passaggio dal farmaco per via orale.

Uno dei primi studi fatti con CARLA (Cabotegravir + Long Acting), mostra l'azione della tecnologia della nano medicina. Le molecole vengono depositate e rilasciate rimanendo in circolo per uno/due mesi a seconda del dosaggio somministrato, con la ripetizione della terapia dopo un lasso di tempo che in prospettiva, anche con forme di *long-acting* orale, potrebbe allungarsi a sei mesi.

Nei trial che stiamo seguendo, abbiamo avuto risposte estremamente esaltanti in termini di efficacia. Vi sono alcuni effetti collaterali, come sempre, tra cui il mal di denti, la tumefazione e il dolore in sede di iniezione.

La cosa estremamente interessante è che per tutti i farmaci su cui si sta lavorando esiste, ovviamente, l'indicazione al trattamento, ma anche per la prevenzione soprattutto sulle donne.

Gli studi sono stati sottoposti sia all'FDA che ad EMA. Per quanto riguarda l'Italia si spera che la terapia possa essere approvata da AIFA entro il luglio del 2021.

Un altro farmaco estremamente interessante, *long-acting* orale, ha portato alla conclusione che il suo persistere nei tessuti dell'organismo possa avere un ruolo di supporto per la PrEP. È un meccanismo molecolare diverso che presenta un'azione multipla rispetto a quelli iniettabili, con un'efficacia comprovata anche sulle forme di resistenza. A parte la formulazione orale, si sta cercando di adattare il farmaco anche a device impiantabili con l'idea che possa essere coadiuvante nei processi di profilassi.

Esistono anche studi che prevedono il trattamento dell'HIV con il farmaco *long-acting* Lenacapavir che rappresenta un'ulteriore innovazione in quanto agisce su un punto diverso di replicazione del virus e può considerarsi rilevante anche in termini di prevenzione. Nel suo meccanismo d'azione, il Lenacapavir, prevede molteplici punti di ingaggio con un blocco del virus in diverse parti del suo ciclo di replicazione; probabilmente si tratta del più potente antiretrovirale che abbiamo.

Un fattore rilevante, come emerso dai questionari sottoposti ai pazienti coinvolti nella sperimentazione, è dato dal fatto che nessuno tornerebbe alla terapia precedente. In un'indagine che è stata fatta tra i giovani, popolazione che ha forse più problematiche per stili di vita e per necessità di lavoro, si è evidenziato come avere terapie che possono "dimenticare" per più giorni sia un fattore estremamente importante. Questo anche perché l'HIV è ancora una malattia molto stigmatizzata e le persone preferiscono non farsi vedere mentre assumono la terapia. Una somministrazione ogni due mesi comporta anche uno scarico di peso psicologico non indifferente, e riduce anche l'ansietà sul problema dell'aderenza.

Un problema da tenere in considerazione riguarda il fatto che, qualora venga cambiata la tipologia di trattamento, così dovrà adattarsi anche l'organizzazione dell'assistenza sanitaria. Nel momento in cui la somministrazione, pur con cadenza mensile o bimestrale, è fatta in ospedale, gli accessi in struttura saranno maggiori rispetto a quanto accade ora, considerato che il paziente, al momento, assume la terapia giornaliera a casa. Se si cambia la somministrazione, devo trovare il modo di vedere il mio paziente almeno una volta al mese. Di conseguenza, in una prima fase di gestione organizzativa, il *long-acting* dovrà essere proposto principalmente a cluster di pazienti ben definiti, come coloro che mostrano poca aderenza o chi viaggia molto per lavoro. Solo in un momento successivo si potrà allargare la platea degli afferenti, cercando di capire chi ne trae davvero beneficio.

Mario Cascio

Passerei la parola al nostro terzo relatore, il professore Adriano Lazzarin, Primario dell'Unità Operativa di Malattie Infettive al San Raffaele di Milano, che ci parlerà di *Long-acting: una possibile riorganizzazione della cura*.

Adriano Lazzarin - Primario Unità Operativa di Malattie Infettive al San Raffaele di Milano

Il tema che mi è stato dato parte da riflessioni che sono state indotte soprattutto nell'ultimo semestre. Spero che oggi, in questo incontro, la condivisione di idee pos-

sa portare a proposte di risoluzione per il problema della gestione dell'offerta di salute, resa più complessa sin da febbraio con l'arrivo della pandemia da Sars-Cov2.

Credo che il tema centrale, in questo momento, dal punto di vista sia organizzativo e pratico, che dal punto di vista della normativa della legge, riguardi l'offerta di salute delle malattie croniche accentrate negli ospedali, rispetto a un'offerta che era o deve essere centrata sul territorio.

Per quanto mi riguarda credo che il processo di centralizzazione sugli ospedali iniziato da Stato e Regione per l'assistenza ai pazienti cronici sia un percorso logico e virtuoso.

Dopo più di 40 anni di attività, l'Ospedale, secondo la logica dello Stato, diventa, dal punto di vista dell'offerta assistenziale, il centro dell'erogazione della salute per tutti, non soltanto per gli acuti. Questo è da considerare come un vantaggio perché la multidisciplinarietà interna a una struttura rende più agevole l'accesso alle cure rispetto alla gestione tortuosa della malattia cronica complessa nelle strutture assistenziali territoriali.

HIV ha rappresentato forse il modello di gestione centralizzata per antonomasia; il medico curante delega all'ospedale la cura della persona sieropositiva per la completa presa in carico dei suoi problemi, con effetti positivi che indubbiamente le persone sieropositive possono riconoscere.

Un altro aspetto da considerare è il fatto che la malattia da HIV, ormai cronicizzata, porta a riflettere sulla conciliazione tra *outcome* prettamente sanitari e *outcome* inerenti al benessere dei pazienti. Dal punto di vista delle risorse, questo comporta complessità organizzative e un cambiamento della mentalità con cui gli enti regolatori devono pensare per concretizzare questo tipo di intervento. Il passaggio da un'offerta basata solo su *outcome* clinici a un'offerta che consideri anche la qualità della vita dei pazienti comporta la necessità di organizzare percorsi che siano finanziati a lungo termine con adeguate risorse.

Per quanto riguarda la misurazione di *outcome* diversi da quelli inerenti ad efficacia e tollerabilità è necessario lavorare assieme per definirla con intelligenza adottando la metodologia della ricerca scientifica.

Bisogna poi comprendere quali siano i pro e i contro di un passaggio totale dalla *Primary Care Assistance* alla gestione delle patologie croniche all'interno degli ospedali, che funzionino come driver e non necessariamente come operatori unici.

Questo tema è strettamente legato anche al concetto di innovazione, che non è solo legata allo sviluppo di farmaci, ma è anche connessa all'introduzione di nuovi percorsi assistenziali. Sono convinto che un passaggio importante e delicato, ma imprescindibile, sia quello di cominciare a gestire in modo lineare, nella logica della medicina preventiva personalizzata partecipata e predittiva, un processo tecnologicamente più avanzato

di quello che oggi il singolo operatore sanitario riesce ad offrire. La medicina preventiva personalizzata partecipata e predittiva non è un concetto oggi applicato dagli ospedali: bisogna cambiare le regole ed è necessario che le risorse dedicate cambino destinazione.

È necessario strutturare una rete governata dall'ospedale che però possa fare affidamento su *players* o *stakeholders* anche sul territorio. La profilassi e la prevenzione, in un contesto di centralizzazione, devono essere fatte o dall'ospedale o dirette dall'ospedale, cosa che oggi non è ancora attuata.

È inoltre auspicabile che l'ospedale inizi a immaginare il futuro sulla base degli strumenti che ha acquisito in questi anni, per come bisogna operare di fronte a una possibile progressione della malattia. Il *core* di questa offerta è rappresentato dai Big Data.

Grazie ai tantissimi dati incamerati nelle strutture ospedaliere, possiamo probabilmente cominciare ad applicare i principi della medicina predittiva a veri e propri cluster di persone, su cui possono essere strutturati percorsi ad hoc multidisciplinari. Non credo che ci siano altre patologie come l'HIV che abbiano accumulato una memoria storica così importante: vent'anni di storia di una malattia che è stata così radicalmente cambiata quasi esclusivamente da un solo intervento: la terapia antivirale. Sono pochi i modelli che consentono di andare così avanti nella capacità di gestione delle complicanze e delle altre malattie d'organo. Questa è un patrimonio che non dobbiamo perdere. I dati che si ricavano per alcune malattie d'organo da HIV, con tempi così lunghi di osservazione e così tanti dati, portano a una predittività molto elevata.

Dobbiamo poi capire cosa succederà di fronte a una rivoluzione copernicana del trattamento per la disponibilità di nuovi farmaci, come i *long-acting* per via parenterale che rendono necessario un cambiamento dei percorsi assistenziali.

In questo ambito un centro clinico che segue un paziente cronico non può tirarsi indietro, deve inserire la possibilità di passaggio alla somministrazione singola nei propri programmi terapeutici.

In questo semestre a causa del Covid l'offerta di salute ha subito un duro colpo. Dobbiamo considerare che, anche solo nei prossimi sei mesi o per future pandemie, si protrarrà la convinzione che l'ospedale è un luogo dove l'infezione da Covid si prende più facilmente. E questo è stato un deterrente fortissimo per la garanzia dell'offerta di salute, soprattutto per scelta dell'utente più che degli operatori. La persona deve essere messa nelle condizioni di essere informata rispetto all'offerta sanitaria disponibile. Il CDC, ed esempio, per la protezione personale, consiglia di seguire una serie di procedure in caso di pandemia che devono essere diffuse dai mezzi di comunicazione di massa.

Vorrei ora tornare al concetto di innovazione e alla necessità o meno di un cambiamento repentino soprattutto per i pazienti che sono già in cura con una terapia che ha

soppresso la viremia. Qualsiasi innovazione deve essere inserita nel contesto della possibilità di verificare se è uguale, meglio o peggio della terapia che un paziente seguiva in precedenza. Purtroppo, forse, questo è il momento meno indicato per fare una grande campagna di promozione dell'innovazione.

L'offerta di salute in questi mesi è cambiata di molto nel nostro centro, abbiamo fatto 4.500 visite di meno. Non è nemmeno il momento più idoneo a far sì che l'ospedale accentri su di sé attività che il territorio può e deve fare, a meno che non si pensi a una riorganizzazione con la delocalizzazione di altri servizi, aumentando le risorse, gli spazi ecc.

Ci sono poi due aspetti da tenere inevitabilmente in considerazione: per prima cosa il distanziamento sociale ha complicato cento volte di più l'offerta dell'assistenza di una qualsiasi visita ambulatoriale, di un prelievo, di un accesso all'ospedale ecc. Secondariamente va evidenziato che l'infettivologo, al momento, per via della pandemia, occupa il 50-80% del suo tempo a seguire un'altra patologia rispetto all'HIV.

Sarebbe allora utile attuare un piano, in primo luogo, rivedendo la legislazione esistente e poi rivedendone le regole organizzative. Il Covid ci ha dato vari assist in tal senso, permettendoci ad esempio di inviare farmaci attraverso corrieri, cosa mai accaduta prima. Se non ci fosse stata questa possibilità probabilmente la continuità di cura sarebbe stata un bel problema per tante persone sieropositive. Bisogna poi implementare le unità speciali di continuità assistenziale (USCA), cominciando a ragionare sul fatto che i prelievi e le iniezioni possano essere fatti a casa, come anche le visite di *follow-up* per HIV. La telemedicina è la soluzione esteticamente più ragionevole ma non è sufficiente: bisogna allontanare le persone dall'ospedale per controlli routinari come prelievi, questionari o per la consegna dei farmaci.

Ancora sulla telemedicina: come rendicontare le attività svolte con questo strumento? Come ricevere i pagamenti? Sono problemi a cui è necessario dare risposta considerato che oramai anche una prima visita di *screening* può essere condotta da remoto, come anche le visite di *follow-up* nei pazienti che stanno bene. Serve tuttavia una regolamentazione chiara.

Come Ospedale San Raffaele pensavamo di cominciare a verificare se la declinazione di alcune regole in fieri possano essere applicate direttamente, in un contesto in cui Covid è paradossalmente un facilitatore. In questo frangente stiamo valutando la possibilità di organizzare un percorso innovativo di gestione clinica a distanza dei pazienti con infezione HIV. Abbiamo presentato un progetto di studio, coinvolgendo i vari *stakeholder* che possono essere implicati e interfacciandoci con l'ATS, per capire se la gestione a distanza, andando per le case delle persone, possa rappresentare almeno una

parziale soluzione del problema che abbiamo oggi. L'obiettivo è quello di verificare se un percorso innovativo di gestione clinica a distanza possa portare all'esterno dell'ospedale alcune attività, perché vengano sostituite da altre che non sono delocalizzabili, come le iniezioni intramuscolari del paziente sieropositivo. Se non si ridimensiona l'attività dell'ambulatorio diventa difficile assorbire decine di migliaia di visite per terapie parenterali per centri clinici che seguono migliaia di casi. Quello che potrebbe essere fatto esternamente sono i prelievi, la consegna dei referti e della terapia antiretrovirale, le visite virtuali, i questionari di valutazione sul progresso rispetto all'offerta assistenziale.

Rispetto all'innovazione rappresentata dalla tecnologia *long-acting* è indispensabile che i soggetti sieropositivi siano preparati al punto da poter partecipare alla stesura del consenso informato alla terapia. Una persona deve essere convinta di cambiare percorso e passare a una medicalizzazione, altrimenti l'aderenza non è affatto assicurata. È necessario che il paziente firmi un consenso informato quasi in forma di contratto, impegnandosi personalmente a informarsi e a partecipare a un percorso diverso rispetto a quello da sempre intrapreso.

Prima che i *long-acting* diventino accessibili, sarebbe opportuno fare un'indagine per capire in termini numerici quali possano essere i potenziali pazienti candidati a fare questo percorso. Ad esempio, nel nostro centro vorrei verificare quanti pazienti mesi davanti alla possibilità di cambiare somministrazione si dicano d'accordo e disposti a sottoscriverlo. E se sembra una forzatura è però da sottolineare che senza questo dato sarà difficile organizzare la gestione del nuovo percorso. Bisogna che un soggetto con HIV rifletta in modo pratico e razionale sull'alternativa, piuttosto che pensarla solo in termini di prospettiva. Dobbiamo essere anche consapevoli che chi si offre come soggetto per i trial clinici è solitamente preparato e motivato, ha già fatto una scelta senza conoscere l'esito sicuro: si tratta però sempre di poche centinaia di persone.

Il professionista non cambia un modello o schema di offerta sanitaria e di trattamento senza avere prima in mente che strategia effettuare: deve prepararsi e pensare a quali sono le indicazioni per la selezione dei criteri di accesso sia con il proprio team che con i pazienti, pianificare nuovi standard di procedure di somministrazione e nuove tempistiche.

Le istituzioni devono pensare a come cambiare i PDTA, al maggior tempo che si deve spendere per inserire quest'innovazione all'interno dell'ospedale. Il management di una terapia che da orale passa all'intramuscolare, con un aumento della medicalizzazione, deve prevedere una riprogrammazione consistente in base alle risorse disponibili. I vantaggi ci sono ma è necessario adeguarvisi.

Possiamo avere tre scenari:

1. fare tutto quanto previsto dall'introduzione di nuove somministrazioni senza cambiare nulla;
2. formare specialisti con corsi ad hoc;
3. cambiare completamente approccio.

Un modo per facilitare il passaggio anche organizzativo è sicuramente la strategia dell'*Oral lead-in*, selezionando pazienti con viremia negativa, che hanno già assunto Dolutegravir e Rilpivirina che sono le molecole base del trattamento *long-acting* e che sono i candidati ideali per non avere effetti collaterali e per avere efficacia sul trattamento antiretrovirale.

Riassumendo, bisogna ripensare le *standard operating procedures*, riorganizzare i percorsi di presa in carico sulla base delle necessità dei pazienti che afferriranno a CARLA e, non da ultimo, delocalizzare il trattamento perché in questo momento se la metà dei pazienti che hanno le caratteristiche per farlo dovessero dire "da domani scelgo l'intramuscolo", una realtà come il San Raffaele non ce la farebbe. Abbiamo allora preso in considerazione anche tutti i punti-salute che l'ospedale ha sul territorio e che possono ricevere il paziente su mandato dell'ospedale per compiere le stesse operazioni ma in diverse strutture.

Rosaria Iardino

Voglio sottolineare alcune cose importanti. Oggi non stiamo promuovendo solo il *long-acting* iniettabile ma tutta l'innovazione terapeutica legata a nuove tecnologie di somministrazione che arriveranno nel prossimo futuro. Noi oggi parliamo di come avviare all'innovazione nel dialogo con AIFA, e ci troviamo sicuramente anche per discutere di programmazione e di modelli organizzativi.

Da questo punto di vista trovo sia opportuno che tra la comunità delle persone HIV e degli ospedali si crei un accordo rispetto alla possibilità o meno di ricevere le cure a casa o in ospedale. Non tutti i pazienti, infatti, possono o vogliono accogliere in casa propria un infettivologo che somministri il farmaco.

Sarà quindi utile organizzare un incontro dove si chiarisca cosa è meglio per i pazienti in raffronto alle esigenze delle strutture ospedaliere. Dobbiamo affrontare assieme le complessità, perché non si tratta solo di un cambiamento di regole, ma è soprattutto un cambiamento culturale più ampio.

La proposta è quella di fare un lavoro serio insieme su qual sia il modello organizzativo migliore da proporre in un contesto di evoluzione culturale anche caratterizzato da un sistema emergenziale come quello della pandemia.

Un altro punto importante riguarda gli effetti collaterali. Se possono essere d'ac-

cordo sul fatto che il *long-acting* presenti meno eventi avversi sul paziente che assume la terapia, forse non dovremmo mai dimenticarci di chi vive con quel paziente. Questa terapia rende spesso molto suscettibili e nervosi per le prime settimane, ma è una cosa che pian piano diminuisce e che il paziente magari non percepisce fino in fondo. Lo percepiscono però le persone che gli stanno accanto nella vita o in ambulatorio, in attesa della somministrazione successiva. Non è un evento avverso? Forse. Ma è sicuramente un effetto che ha un impatto sociale in merito al quale le persone vanno adeguatamente formate.

L'innovazione è fondamentale ma non sminuiamo quello che comporta per la vita del paziente: è necessario parlarne e non omettere nulla.

Rispetto al modello organizzativo credo ci debba essere un momento formale di condivisione non solo con le Regioni o con il Ministero, ma tra chi poi con i pazienti ha a che fare. Dobbiamo sempre tenere in conto anche quelli che sono i problemi psicologici dei pazienti. Alcune persone non vogliono il *long-acting* perché si sentirebbero meno seguiti mentre altri ancora portano con sé vissuti diversi, non sovrapponibili. E allora, nel rapporto medico-paziente si deve agire in trasparenza, con il clinico che espone quanto la nuova terapia possa davvero migliorare la vita del paziente, ma anche quali possono essere gli ostacoli da superare. Più che di un contratto parlerei di un patto di salute basato sul counseling, sul supporto alla persona, fattore che è di fondamentale importanza; la parte psicologica, sociale e ambientale deve sempre essere tenuta in debita considerazione.

Sandro Mattioli – Presidente di PLUS

Rispetto al tema dell'offerta di salute proporrei un ritorno alla sanità territoriale ma con una gestione vera da parte delle aziende sanitarie, non solo da quelle ospedaliere. Questo almeno per quanto riguarda, ad esempio, la somministrazione di terapie *long-acting* o altri servizi.

Dobbiamo anche riconoscere che da oltre 30 anni il terzo settore svolge un ruolo poco riconosciuto in ambito HIV. Si pensi ai checkpoint, dove si registrano su Milano almeno 250 utenti in PrEP e su Bologna tra i 120 e 130. Proprio i checkpoint, allora, potrebbero farsi carico di servizi attinenti le nuove innovazioni terapeutiche, considerata la presenza in loco di medici specializzati e infermieri. Proviamo a risolvere tutti quegli aspetti burocratici e normativi, risolvibili anche a livello regionale, che possono permettere al paziente di uscire in parte dal contesto dell'ambulatorio.

C'è molta attesa per i regimi *long-acting*, soprattutto dal punto di vista psicologico, perché si permetterebbe alla persona di vivere un periodo più lungo senza ricordarsi

ogni giorno del fatto che ha un'infezione che, se non curata, porta alla morte. L'aspettativa è tanta e spero non si creino troppi ostacoli organizzativi o normativi.

Giuliano Rizzardini

Sicuramente, e non solo per HIV, la cultura ospedalocentrica, soprattutto in alcune Regioni ha avuto la meglio negli ultimi anni. Basta guardare a cosa è accaduto con il Covid. In alcuni gruppi di lavoro abbiamo cercato di pensare come portare sul territorio determinati servizi ma non è sicuramente un discorso organizzativo che può essere implementato nell'immediatezza. Noi ospedalieri dobbiamo imparare a cambiare approccio, immaginare cosa potrà essere fattibile in futuro, ragionare in termini di sostenibilità e rilocalizzazione dell'offerta sanitaria; per farlo abbiamo però bisogno dell'aiuto di tutti gli *stakeholder*.

Adriano Lazzarin

Il Covid ci ha mostrato come l'ospedale da solo non possa gestire tutto e, per questo motivo, bisogna cambiare il modo di pensare adottando l'approccio degli interventi assistenziali partecipati, creando sinergia tra i pazienti, le istituzioni che si occupano di medicina del territorio e gli ospedali, che comunque possono offrire sempre un valore aggiunto. Dobbiamo attuare un concetto di delocalizzazione centralizzata, con l'ospedale che regoli il percorso e una rete che lo supporti.

Marcello Tavio – SIMIT

Volevo fare una piccolissima riflessione sull'AI, sull'intelligenza artificiale, approfittando della presenza di politici sensibili alle nostre istanze: siamo prossimi a un'era di tecnologizzazione molto avanzata che metterà una scadenza a noi tutti, mettendo anche a rischio i ruoli di medici e pazienti. Ritengo quindi che sia indispensabile vegliare sull'etica dell'intelligenza artificiale che non va mai disancorata da una componente umana.

Rispetto a quanto è sinora stato detto, vorrei evidenziare come l'ospedale debba tornare alla sua vocazione originale di occuparsi solo o in gran parte dei pazienti gravi. Il Covid lo ha chiaramente dimostrato. Siamo tutti d'accordo sul fatto che una patologia cronica come l'HIV debba essere gestita fuori da un'ottica totalmente ospedalocentrica e che l'infettivologo possa comunque giocare un ruolo importante in questa delocalizzazione.

Vorrei chiedere sia al Dott. Lazzarin che al Dott. Rizzardini se vogliono darci un orizzonte temporale perché questo si realizzi in cui pensare e attuare un cambio paradigmatico di modello organizzativo.

Giuliano Rizzardini

L'orizzonte temporale è già scaduto, siamo già in ritardo considerati i numeri alti di coloro che vorranno accedere alle nuove terapie. Dobbiamo comunque pensare di organizzarci con un modello che possa garantire l'accesso all'innovazione nel modo più ampio possibile. Il Covid ha bloccato qualsiasi ragionamento potessimo mettere in campo per almeno sei mesi e solo ora ne stiamo di nuovo parlando. Se la pandemia dovesse perdurare ancora per molto, cosa che temo, dovremo liberare spazi e risorse per garantire ai nostri pazienti di afferire al *long-acting* magari utilizzando la telemedicina per coloro che invece non vorranno usufruire.

Adriano Lazzarin

Se stiamo sul piano teorico, l'ingresso di un farmaco *long-acting* nell'offerta sanitaria non è affatto impossibile. Tuttavia, a livello pratico, è indubbio che debbano essere aumentate le risorse destinate alle visite ambulatoriali. In questo momento ciò che penalizza il concretizzarsi del processo è che la contingentazione delle visite rende già di per sé più difficile mantenere lo standard di cura precedente, e di conseguenza aggiungere spazio, persone e tempi, garantendo un lavoro di qualità e percorsi di formazione per accogliere un'innovazione di questo genere è molto complesso.

Bisogna mantenere centralizzata la performance sull'ospedale, divaricando però l'intervento dei professionisti, aumentandone il numero e prevedendo di spostare sul territorio quelle azioni che possono essere delocalizzate pur sotto la guida dell'ospedale. Questo perché perdere il valore aggiunto che la gestione ospedaliera di questa patologia ci ha dato sarebbe un errore grossolano. Io non sono preoccupato, ma non vorrei che ci trovassimo distratti o impreparati nel pianificare la soluzione di questi problemi.

Giuliano Rizzardini

Noi in questo momento stiamo ragionando sul *long-acting* iniettabile ma, in termini di *horizon scanning*, dobbiamo guardare ancora più là nel futuro perché stanno arrivando altre innovazioni nella somministrazione, come già sottolineato. Di conseguenza il cambio di prospettiva deve anche tener conto di questo aspetto.

Rosaria Iardino

La mia proposta, rispetto a tutto quanto evidenziato negli ultimi interventi, è quello di fare un gruppo di lavoro sul tema della riorganizzazione, mettendo attorno allo stesso tavolo le aziende, i clinici e le istituzioni che si occupano di politiche sanitarie, sia a livello nazionale che, soprattutto, regionale.

Vorrei che ci prendessimo tutto il tempo necessario per pensare a un modello applicabile a tutte le Regioni, pur con le differenze locali che possono esserci. È un tema che va necessariamente affrontato collettivamente.

Sergio Lo Caputo – UOC Malattie infettive del Policlinico Riuniti di Foggia

Apriamo ora la sessione dedicata ai *Patient Reported Outcomes* con l'intervento della Professoressa Muti.

Paola Muti – Dip. di Scienze Biomediche, Chirurgiche ed Odontoiatriche, Università Statale di Milano – McMaster University

Mi presento: sono epidemiologa e attualmente lavoro all'Università Statale di Milano.

Mi sono sempre occupata di prevenzione oncologica e ho lavorato molto con i PROs, soprattutto per quanto riguarda i tumori al seno; ho fatto parte di uno studio collaborativo sui PRO implementati negli *screening* per tumore al seno in un programma della Comunità Europea, in collaborazione con la McMaster University.

Applicare le mie conoscenze all'ambito HIV è qualcosa di nuovo e molto stimolante.

Volevo anche ringraziare la dott.ssa Scudeller che, da infettivologa, ha lavorato sui PRO da professionista, e ci ha aiutato molto a costruire il programma di lavori che si apriranno oggi nel pomeriggio.

Il mio intervento di oggi è molto divulgativo e ampio, per permettere a tutti di partire dalle stesse basi di conoscenza.

Partiamo dalla definizione di *Patient Reported Outcomes*. La Food and Drug Administration nel 2009 include per la prima volta i PROs nelle linee guida per lo sviluppo di *trials* qualificandoli come report prodotti sulla salute dei pazienti provenienti direttamente dalla loro voce, senza l'interpretazione del clinico o di amici o parenti.

Prima di questo momento il paziente era stato sempre piuttosto silente ed è stato molto importante dargli la possibilità di esprimersi in merito all'esperienza e al vissuto inerenti al percorso diagnostico terapeutico.

Questi *outcomes*, questi pareri devono essere ascoltati e soprattutto misurati. Per misurare i PROs si usano di solito dei questionari che devono essere sempre validati e standardizzati. Il parere al paziente viene chiesto in molteplici circostanze. Nei *clinical trial* si può valutare un PRO all'inizio dell'intervento e/o alla fine, rispetto al gruppo di intervento e/o a quello di controllo. Questo è importante perché permette di capire esattamente la percezione che ha il paziente rispetto allo stato della propria salute in diversi momenti, fornendo dati utili per la valutazione dell'efficacia clinica e della *safety* del trattamento.

L'uso dei PROs è fondamentale sia nella ricerca clinica che negli studi osservazionali e nella pratica medica di routine; in quest'ultimo caso è molto meno frequente e tuttavia andrebbe implementato perché non è detto che a un miglioramento delle condizioni cliniche corrisponda poi anche un miglioramento della sensazione di benessere dei pazienti.

Al contrario, ci sono anche casi dove è difficilissimo caratterizzare la risposta clinica, perché gli unici *outcome* dello studio sono proprio i PROs. Si pensi, ad esempio, alle valutazioni del dolore soggettivo del paziente nelle sindromi dolorose, nella fatica, nelle disfunzioni sessuali, ma anche negli effetti avversi. Alle volte solo questi dati permettono di capire quale e come il paziente risponde alla terapia.

Nell'ambito dell'oncologia, l'utilizzo dei PROs sta diventando importantissimo soprattutto nei pazienti terminali, dove l'equilibrio tra terapia ed effetti tossici dell'intervento è molto precario, e la misura dei PRO permette di valutare il beneficio, almeno soggettivo, del paziente.

I PROs valutano segni e sensazioni, lo stato funzionale come dato alternativo della qualità della vita, la soddisfazione, l'aderenza, gli effetti avversi etc.

Si somministrano generalmente con questionari autocompilati, o forniti da un assistente di ricerca che raccoglie le risposte dei pazienti o con metodo misto. Quando vi è la presenza dell'assistente di ricerca solitamente il costo è più elevato ma i questionari sono compilati meglio. Si tratta naturalmente di assistenti che sono stati formati per compiere questo lavoro. In questo caso è necessario, comunque, che lo studio sia in cieco, perché naturalmente l'assistente di ricerca non deve sapere se sta intervistando un paziente trattato col nuovo farmaco o una nuova modalità di trattamento rispetto a uno che invece è nella condizione di standard o placebo.

Per quanto riguarda i questionari autocompilati, sono strumenti giudicati importantissimi perché il paziente da solo riesce, con più probabilità, ad esprimersi molto meglio, sentendosi più libero di dire quello che veramente pensa rispetto ai diversi punti proposti dal questionario; spesso, però, possono rimanere alcune risposte in bianco e il questionario non compilato del tutto. È quindi fondamentale che il paziente sia stato ben informato e abbia capito le domande perfettamente. In uno studio pilota sullo *screening* del tumore al seno, abbiamo osservato che alle volte i pazienti cercano di evitare domande sul loro modo di sentire rispetto a degli *outcome* che potremmo definire "spiacevoli" come domande sulla coscienza del fatto che magari lo *screening* può portare alla diagnosi di un tumore anche avanzato.

Il questionario autocompilato va quindi costruito tenendo conto del possibile stigma percepito o delle difficoltà nel rispondere ad alcune domande rispetto all'e-

sperienza personale.

L'ultima tipologia di misurazione è quella a metodo misto, che prevede un questionario autocompilato sotto la supervisione di un assistente di ricerca. Questo è di certo il metodo migliore e più completo. La maggior parte di questi test sono di tipo psicometrico e sono stati sviluppati dal mondo della psicologia, appunto.

Il PRO per eccellenza è quello inerente l'*Health related quality of Life*.

Nel concetto di qualità della vita sono ricompresi svariati aspetti: il salario, la vita affettiva, le relazioni etc.

Si è scelto di caratterizzare i questionari legati alla qualità della vita connessa alla salute, con informazioni che afferissero, ad esempio, all'abilità di curare sé stessi, alla percezione della salute fisica, alle funzioni emozionali e a quelle sociali.

Ognuno di questi argomenti prevede una serie di *items*, relativi all'area che si vuole indagare. Nel caso dell'*Health related quality of life*, se si sottopone un questionario a un paziente affetto da una patologia cronica anche invalidante bisogna considerare che la sua patologia è strettamente connessa alla sua qualità di vita, in termini di impatto sulla socialità, le relazioni, il lavoro, etc.

Esistono due tipi di *Health-related quality of life*. Il primo tipo è quello che affronta domande sullo stato generale di salute dei pazienti e vengono considerati, appunto, *generic instrument*; sono rappresentati da diversi tipi di ben noti questionari di cui vi parlerò più avanti. Il secondo tipo, invece, attiene all'HRQoL connesso a specifiche patologie.

Rispetto agli strumenti generici, un valore aggiunto è sicuramente il fatto che possano essere somministrati a diversi tipi di pazienti, di età diversa e con diverse patologie.

Per quanto invece riguarda gli strumenti specifici, i PROs indagano alcune funzioni come, ad esempio il sonno, o fattori legati a singole patologie o aspetti connessi a un determinato cluster di pazienti.

Uno dei questionari generici più noti e usati è l'EuroQol, strumento molto flessibile, disponibile in 200 lingue diverse, validato, affidabile ed efficiente. L'EQ-5D indaga 5 dimensioni: la mobilità, la cura di sé stessi, le attività quotidiane, il dolore o il disagio, la depressione e l'ansietà. Per ciascuna di queste caratteristiche, ci sono tre livelli di gravità: *no problem, some problems o extreme problems*. Altro esempio di scala utilizzata in questo tipo di questionari è la visuo-analogica, costituita solitamente da un segmento di retta alle cui estremità corrispondono i livelli di riferimento e sulla quale il paziente posiziona la risposta alla domanda sottopostagli.

Oltre alla versione cartacea esiste anche quella per smartphone, intuitiva e altrettanto valida.

Un esempio di questionario specifico, invece, è il *St George's Respiratory Question-*

naire, che è forse il più importante strumento che valuta la *Health related quality of life* nei pazienti con difficoltà respiratorie. In questo caso le domande sono più specifiche e riguardano sintomatologie connesse alla patologia come la tosse o la mancanza di respiro, anche dal punto di vista psicologico: si pensi, ad esempio, all'affermazione "*my cough or breathing is embarrassing in public*" per cui il paziente deve esprimere se, nella sua esperienza, sia vera o falsa.

Sia che si tratti di PROs generici o specifici, nel misurare le risposte dobbiamo sempre tenere conto di un margine di variabilità, che è una potenziale fonte di errore. È quindi importantissimo sapere, a monte, se lo strumento che stiamo usando è quello adatto allo scopo e in grado di misurare una "verità" utile. Il questionario può essere impostato male e non caratterizzare sufficientemente ciò che voglio studiare o non catturare veramente l'esperienza del paziente.

Due fonti di *variability* sono la variabilità interpersonale e quella intrapersonale. La variabilità interpersonale, utilissima da calcolare, è quella che si osserva quando si somministra lo stesso questionario a diverse persone che rispondono naturalmente in maniera diversa, anche rispetto a una malattia che ha gli stessi sintomi.

La variabilità intrapersonale, al contrario, può provocare discrepanze nella misurazione perché attiene alla differenza di risposta che la stessa persona può dare in momenti diversi quando l'ideale sarebbe avere un dato univoco. La variabilità intrapersonale dipende da fattori sia biologici che ambientali e un questionario deve essere costruito in modo tale da ridurla al minimo.

Negli studi che usano i PROMs come strumenti di misurazione si possono rilevare due tipi di errore: quelli sistematici, che possono mostrare una variabilità intrapersonale scarsa e essere molto precisi, ma poco in grado di avvicinarsi all'essenza di ciò che vuole esprimere il paziente, con il risultato di ottenere risultati poco validi, o quelli randomici che mostrano risposte poco caratterizzanti perché distribuite in modo uniforme senza indicazioni precise rispetto alla domanda posta.

I questionari devono essere facilmente riproducibili, e devono essere caratterizzati, da una buona *reliability* (affidabilità) e *responsiveness* (efficienza, responsività). La riproducibilità è il grado di concordanza tra le misure di uno stesso questionario, sottoposto nello stesso modo a uno stesso paziente. Perché sia riproducibile le risposte al questionario devono mostrare costanza.

La riproducibilità è il mattone costitutivo del questionario.

La *reliability* corrisponde alla capacità del questionario di caratterizzare bene la differenza tra pazienti con una buona variabilità interindividuale e una bassa variabilità intraindividuale.

La responsività, infine, è l'abilità del questionario di carpire le modificazioni di quello che si sente come espressione della *Health related quality of life*. I cambiamenti sono importanti per il paziente: si può anche trattare di piccole differenze, ma il questionario deve essere in grado di catturarle. La responsività è connessa alla differenza di effetto negativo o positivo tra i pazienti che hanno osservato l'effetto e i pazienti che non l'hanno osservato.

La validità corrisponde, nell'immaginario di chi indaga, nel sapere esattamente che cosa il paziente vuole dire, nel catturare ciò che si ha bisogno di conoscere con esattezza. La validità può essere affrontata a seconda che si abbia o meno un *gold standard*. Cosa vuol dire? Per sapere se un questionario sia in grado di misurare effettivamente ciò che si prefigge di misurare c'è bisogno di un riferimento sicuro, un certo tipo di verità in base alla quale si valuta il livello di concordanza delle risposte.

Un altro tipo di validità è quella cosiddetta per criterio o empirica. Possiamo fare un esempio: alcuni dei più importanti *outcome* utilizzati in questo campo sono la sopravvivenza, la mortalità e la percezione del proprio stato di salute. È stato osservato che la percezione del proprio stato di salute, anche in pazienti terminali, è un predittore fortissimo della sopravvivenza o della mortalità. Se un questionario valuta la percezione dello stato di salute, si sa per certo che la validazione è basata su una variabile forte, connessa a contenuti predittivi, in grado di identificare con sicurezza la caratteristica si vuole rilevare. Cosa succede, però, se un *core outcome* manca? In questo caso si sviluppa il confronto tra la relazione logica che dovrebbe esserci tra la misura e le caratteristiche dei pazienti. Anche in questo caso è utile fare un esempio. In uno studio in cui si voleva validare un PRO sulla *Health related quality of life disease specific* inerente alla malattia infiammatoria dell'intestino, il questionario era composto da 30 diversi *items*, suddivisi in quattro *domains* che erano i sintomi intestinali, i sintomi sistemici, la funzionalità emozionale e quella sociale. Erano stati arruolati 42 pazienti visti in due tempi diversi, a distanza di circa un mese. Prima di condurre la ricerca, si era immaginato quali potessero essere le concordanze tra quello che era la misura dell'evoluzione della malattia attraverso un questionario più clinico, un *disease activity index*, e il PRO, postulando che quest'ultimo sulla *Health related quality of life* percorresse la storia della medicina e l'evoluzione della malattia dal punto di vista del paziente. I risultati hanno mostrato che la validità del PRO era forte per alcune voci, ma debole per altre e che, data l'incertezza, necessitava di altri step di validazione che tenessero conto di più variabili. Questo processo, mancando un *gold standard*, è sicuramente più lungo e complesso di quello che si ottiene quando il *gold standard* c'è.

Arriviamo ora all'interpretazione dei dati. Una volta misurati gli *score* o il *rating*, è

necessario comprenderne il significato e trasformare i dati in informazioni. Bisogna capire se una particolare modificazione nello "score" di valutazione corrisponde a un piccolo ma importante "cambiamento" (miglioramento o deterioramento), oppure a un cambiamento moderato o ampio.

Ma è importante rilevare un effetto grande o un effetto piccolo?

Sicuramente anche un effetto piccolo, perché indica comunque un cambiamento nello score, anche se piccolo, cioè il primo step della scala. Come fanno i clinici a dire se è importante o non una data differenza? Perché raccolgono le informazioni e guardano se queste informazioni sono predittive di eventi successivi nella storia clinica dei pazienti: una modificazione della pressione diastolica, ad esempio, può comportare una riduzione nel rischio di stroke.

Nel caso della *Health related quality of life* naturalmente l'interpretazione è più complessa ma attraverso le scale, le misure e il rating è possibile attuarla. Un fattore assolutamente rilevante da tenere in considerazione è la minima differenza importante (MDI), che viene definita come la differenza più piccola nello score valutativo dell'*outcome* d'interesse che il paziente informato percepisce come importante, sia come effetti benefici o dannosi e che contribuiscono fundamentalmente a un management di tipo diverso nel trattamento del paziente. Avere consapevolezza di questa differenza rappresenta la chiave interpretativa dello score, cioè il livello più basso che si può osservare di cambiamento. La MDI permette di caratterizzare immediatamente la potenziale risposta alla terapia, di calcolare l'*effect size* per studi successivi e la definizione del paziente come responder.

Dopo questo veloce passaggio sulla definizione dei pro e delle loro misure indico ora i punti che saranno importanti da affrontare in questi due giorni di lavoro. Se vogliamo introdurre dei PROs nell'ambito di un clinical trial o di uno studio osservazionale di pazienti, è innanzitutto necessario capire quali sono i pazienti che vogliamo includere nello studio e perché vogliamo includere quei pazienti. Dobbiamo poi selezionare i PROs da considerare e indicare il razionale della scelta; successivamente dobbiamo individuare gli ambiti/*items* e le misurazioni specifiche per ognuno di essi. Dobbiamo prendere in considerazione un numero di PRO non elevato per fare in modo che i pazienti siano in grado di rispondere attentamente. Una volta individuati i questionari (PROMs) dobbiamo capire se siano validati, riproducibili, reliable e responsivi.

Il primo tema da affrontare sarà, quindi, come definire il tipo di pazienti che vogliamo includere nello studio, le modalità di reclutamento, le caratteristiche cliniche dei pazienti o altre caratteristiche che vogliamo tenere presente nella nostra selezione.

Sergio Lo Caputo

Perfetto. Passo subito la parola a Simone Marcotullio che ci parlerà della misurazione del valore delle nuove terapie attraverso i PRO.

Simone Marcotullio – Direzione Medica ViiV Healthcare

In coda alla relazione ampia e metodologica della professoressa Muti mi è stato chiesto di fare un focus sull'origine dei PRO in HIV, le cui misure contribuiscono a rappresentare - almeno in parte - i bisogni e le preferenze delle persone sieropositive.

Qualche premessa di scenario: oggi come oggi oramai parliamo di un'infezione di fatto cronica, avendo a disposizione una terapia antiretrovirale efficace. In HIV è universalmente riconosciuto il legame tra i marcatori surrogati e l'avanzamento della malattia e questo ha portato al veloce sviluppo nell'approvazione dei farmaci antiretrovirali. Oggi abbiamo una terapia consolidata: quasi tutti i regimi terapeutici si basano sull'assunzione di una compressa una volta al giorno con esiti abbastanza *safe* e con altissima efficacia. Grazie al successo della nostra farmacoterapia ci siamo però resi anche conto di quali sono i limiti degli studi prospettici randomizzati, perché per andare a cercare altri *outcome* che riferiscano qualcosa di apprezzabile e significativo servirebbero degli studi molto più ampi con popolazioni variegata e risorse maggiori sia economiche sia umane. Abbiamo dovuto cominciare a sviluppare studi di coorte, che hanno il limite di un'evidenza minore, ma che almeno ci permettono di avere le informazioni che ci servono.

In questo scenario, tutto sommato positivo, è il concetto di *convenience* (convenienza) che sta assumendo importanza in HIV. Un concetto che deve tenere conto della *safety* in senso lato, ma anche di quello che è l'apprezzamento o il bisogno dell'utilizzatore. Comprendere come costruire questo parametro e come valorizzarlo è forse la vera sfida dei prossimi anni. Si tratta, dunque, di andare oltre quella che è l'efficacia tradizionale espressa in termini di parametri viro-immunologici a cui siamo abituati, per cercare quella che alcuni chiamano direttamente *effectiveness*, e altri come qualcosa che contribuisce a dare l'*effectiveness*; a me piace utilizzare il termine omnicomprensivo di "beneficio vero" della terapia.

Da un lato quindi abbiamo i parametri tradizionali come la carica virale e i CD4, dall'altro invece ci sono i nuovi parametri, come i PROs, che siamo chiamati a valutare, proprio per parlare di *effectiveness*. In questo modo abbiamo un'interazione tra la riduzione dello stato di malessere tradizionale *versus* l'aumento del benessere, con il risultato di ottenere il beneficio vero del trattamento. Oggi comprendere come valorizzare questa 'visione' nel nostro Paese è una vera sfida.

Ma come misuriamo la *convenience*? Il PRO può essere uno degli strumenti utili a tale scopo, per capire quanto l'innovazione che l'industria farmaceutica propone sul mercato sia coerente con un bisogno manifestato. In questo contesto si parla di nuovi *outcome* e di cosa devono indagare, affinché il trattamento (innovativo) che l'azienda propone sia davvero rispondente alle esigenze del paziente.

Le aree di esplorazione sono la qualità della vita correlata alla salute, la preferenza per una terapia o l'interazione positiva o negativa che il paziente stesso ha nell'ambiente in cui in cui vive. Voglio ricordare, come già detto dalla Professoressa Muti, che oggi, soprattutto nel campo dell'oncologia, ma anche nel nostro settore, iniziano ad assumere importanza non solo i *reported outcome* classici su sintomatologia e mancanza di aderenza, ma anche quelli inerenti all'esperienza complessiva del paziente rispetto a un dato trattamento.

Il numero di questionari compilati da persone con HIV nel tempo è davvero impressionante, soprattutto se di pensa ad *outcome* come sintomatologia, aderenza, non aderenza, presunta aderenza, etc. Le esigenze e le istanze dei pazienti, anche di fronte a trattamenti più friendly e convenienti, sono comunque rimaste simili negli anni.

I PROs sono usati anche dalle autorità regolatorie americana ed europea, che hanno prodotto position paper assimilabili seppur con stile diverso. La FDA è un po' più analitica, l'EMA più olistica, ma si interessano all'argomento da circa una decina d'anni. Si tratta sicuramente di un settore in espansione anche nell'ambito dell'assistenza sanitaria, per valutare gli interventi, tenendo conto anche del punto di vista del paziente.

Questa prospettiva si chiama *patient centered*: il fatto di non essere riusciti a dare alla locuzione una definizione condivisa e metodologicamente ineccepibile tra ricercatori, istituzioni e pazienti, è il *vulnus* di questo approccio.

Dobbiamo metterci nelle condizioni di generalizzare il più possibile e avere degli strumenti universalmente riconosciuti. È necessario che tali strumenti siano snelli, con poche domande che siano in grado di catturare sfumature importanti. Dobbiamo anche considerare che chi deve compilare questi questionari sono persone, tra loro diverse, addirittura con culture diverse, diversa scolarizzazione...

Dobbiamo anche identificare quei bisogni che devono essere inseriti nei PROs, bisogni correlati alla *convenience* e all'offerta di un trattamento innovativo.

Le persone con HIV sono storicamente preoccupate degli effetti collaterali, lo erano nel 2007, lo erano nel 2002, lo erano secondo una nostra *Survey* del 2017. Tutte le maggiori aziende farmaceutiche si stanno dirigendo verso proposte terapeutiche a minor numero di farmaci. Cosa deve fare un'industria farmaceutica se non porsi l'obiettivo intelligente di capire quali sono i bisogni dei pazienti? I pazienti sono afflitti da

25 anni dalla poca tollerabilità e dagli effetti collaterali. Le aziende tentano di produrre regimi sicuramente sperimentati, ma che vogliono rispondere, con molta semplicità, a queste problematiche. Altri fattori misurati nel tempo sono il peso della quotidianità della terapia per la persona con HIV e quello dell'interazione con l'ospedale. E anche in questo caso tutte le principali aziende farmaceutiche si stanno muovendo per proporre regimi a lento rilascio, perché di fatto i dati ci dicono che ai pazienti il carico farmacologico pesa e la quotidianità pesa altrettanto.

In una *Survey* europea fatta da ViiV circa tre anni fa è emerso come il contesto in cui i bisogni dei pazienti vengono maggiormente manifestati è il rapporto medico-paziente. In HIV, dove tutto sommato non possiamo lamentare un cattivo rapporto medico-paziente, vi è comunque un buon 50% dei pazienti che non esprimono al medico curante le proprie istanze per i più svariati motivi. Ai pazienti HIV piace il rapporto vis-a-vis, ma apprezzano anche la telefonata, la mail e altri strumenti. Il Covid ha rimesso scolato un po' le carte in tavola, soprattutto per quanto riguarda le visite in ambulatorio; la televisita può essere un mezzo alternativo valido di comunicazione, ma funziona bene se a monte vi è già un rapporto medico-paziente ben consolidato. La telemedicina non deve, infatti, essere un alibi per non porsi adeguatamente il tema dell'ascolto, che deve essere sempre garantito con le dovute attenzioni. Possiamo tentare di identificare un marcatore digitale nella personalizzazione, nell'innovazione, nella qualità della vita.

Qualunque sistema si sceglierà, cerchiamo di mantenere vivo il rapporto medico-paziente perché, diversamente, gli innovatori non riuscirebbero a capire di che cosa i pazienti hanno bisogno.

Luigia Scudeller – Direzione Scientifica Clinical Trial Center IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico

L'obiettivo della mia presentazione oggi è farvi una proposta su come scegliere i PROs che saranno utili per dimostrare l'innovazione dei farmaci.

Nell'ambito della ricerca si parte sempre dagli obiettivi. Vi ricordo, allora, gli obiettivi dell'intero nostro progetto: identificare le dimensioni rilevanti per il paziente con Infezione da HIV. Cosa intendo per dimensioni rilevanti? Sono quelle dimensioni che aiutano il paziente a decidere se un farmaco gli va bene o non gli va bene.

Il lavoro che ci proponiamo di fare nei prossimi 2-3 mesi rappresenta solo la base per tutto quello che verrà dopo: dobbiamo scegliere lo strumento, il questionario o i questionari che vogliamo usare, validarli se non sono validati in italiano, e solo a quel punto usarli nella ricerca o addirittura, meglio ancora, nella clinica.

In una recente review sono stati raccolti i vari PROMs specifici per HIV. Va innan-

zitutto detto che i *Patient Reported Outcomes* non possono essere considerati validi in qualunque contesto; è necessario, anzi, adattarli alla realtà dove verranno somministrati. PROMs già esistenti ma in lingua diversa dall'italiano devono essere tradotti anche culturalmente perché possano portare risultati rispetto al contesto di popolazione con HIV in questo preciso periodo storico e con un'ottica al futuro che consideri le nuove terapie.

La scelta del PRO giusto per uno studio è fondamentale per misurare cosa "funziona" veramente per i pazienti.

Ma cosa significa validare un questionario già esistente in altre lingue? Non solo tradurlo, ma verificare che il contesto culturale sia lo stesso, che le stesse parole, gli stessi concetti siano interpretati nello stesso modo in contesti diversi. Banalmente, i pazienti non italiani potranno usare gli stessi PROM che noi italiani sceglieremo? È una domanda ci si deve sempre porre.

Al fine di raggiungere gli obiettivi di oggi, abbiamo deciso di adottare la metodologia del *consensus* di cui in molti conoscerete lo svolgimento; ritengo comunque necessario ripercorrere alcune caratteristiche del metodo in modo da partire tutti dalle stesse basi.

Il consenso rappresenta lo scopo ultimo: il trovare accordo su un tema, ma è anche il processo attraverso il quale questo scopo è raggiungibile. Per consenso, dunque, si può intendere l'accordo all'interno del gruppo e anche il processo con cui si raggiunge questo accordo.

Per agreement si può intendere sia quanto gli appartenenti a un gruppo sono d'accordo con un concetto che viene espresso, sia quanto l'accordo è tra i partecipanti stessi del gruppo. Si tratta di due concetti correlati, ma leggermente diversi.

Raggiungere il consenso significa arrivare a una decisione che sia accettabile da tutti, anche se non c'è accordo al 100%. Io esprimo consenso perché sento di poter sostenere una certa posizione anche all'esterno con altri *stakeholder*, dopo averne discusso con tutto il gruppo di lavoro.

Gli elementi del consenso sono i seguenti:

1. l'inclusione di tutti i portatori di interesse;
2. la partecipazione attiva sia dal vivo che con espressioni di voto a distanza;
3. la cooperazione, che significa collaborare senza cercare di imporre la propria posizione, nel tentativo di armonizzarla con le altre;
4. la parità di valore di tutte le posizioni, per cui tutti i partecipanti devono avere la stessa possibilità di fornire il proprio parere e la propria esperienza. A tal fine useremo il metodo Delphi modificato RAND;
5. l'orientamento alla soluzione, che preveda la concreta possibilità di operationalizzare il risultato nel nostro lavoro.

Le componenti di un processo di consensus sono la discussione di un tema, la formazione di proposte e la verifica del consenso che, in questo caso, avverrà on-line.

Il Delphi è uno dei principali metodi utilizzati per il consenso perché ha una serie di vantaggi. Innanzitutto, è anonimo, e si evita quindi il problema di avere posizioni troppo dominanti portate avanti da chi è magari più “bravo” a esprimersi, imponendo il proprio pensiero sugli altri. Inoltre, consente una restituzione al singolo partecipante sia del risultato dell'intero gruppo sia del proprio voto nelle fasi precedenti, consentendogli di modificare il proprio parere, di armonizzarlo o meno rispetto a quello che pensa l'intero gruppo. È uno strumento molto flessibile che consente davvero di raccogliere una varietà di opinioni.

L'idea alla base del metodo Delphi è che esista una posizione latente verso la quale il gruppo converge attraverso round successivi. In sostanza si presuppone ci sia una “verità” verso cui ci si può avvicinare.

Gli aspetti potenzialmente negativi riguardano l'intenso lavoro preparatorio per essere sicuri di raccogliere veramente le opinioni e il forte supporto logistico. Ci vuole una forte motivazione da parte di tutti i partecipanti.

Noi pensiamo che una metodologia del consenso in questo progetto sia valida e che il Delphi sia uno strumento adattabile alle nostre necessità.

Il metodo RAND è una modifica che rende il Delphi semi-quantitativo, in grado, cioè, di qualificare numericamente le risposte dei partecipanti. È un metodo utilizzato già da quasi 100 anni in ambito di predizione. All'inizio è stato usato dall'esercito americano per predire i risultati delle scelte strategiche nella Seconda Guerra Mondiale ma oggi viene applicato in molti ambiti in cui bisogna raccogliere le esperienze individuali dei partecipanti. Il RAND è definibile come una sintesi semi-quantitativa di pareri: per intenderci, i numeri, quantitativi, esprimono concetti soggettivi, qualitativi.

Per ogni *statement*, per ogni affermazione, ogni PROM, se pensiamo a questo progetto specifico, ognuno di voi darà il proprio parere su quanto sia rilevante lo strumento di misurazione del PRO per l'esperienza di un paziente con infezione da HIV nella valutazione dell'efficacia e della qualità della vita.

Alla fine del primo round, si faranno delle semplici analisi statistiche e a ciascuno dei partecipanti verrà restituito il parere del gruppo, in termini di numeri, mediana e altri parametri. Su questa base a tutti verrà chiesto di votare una seconda volta e, se necessario anche una terza.

Al termine del processo potremo classificare ogni PRO come importante, potenzialmente importante o non necessario.

Per quanto riguarda il progetto su cui lavoreremo, l'obiettivo è quello di identifi-

care nel lungo termine una o più dimensioni rilevanti nell'ambito dei PROs. Ma come primo step dobbiamo capire a quali pazienti ci vogliamo rivolgere: esistono tante persone, ognuna diversa, con l'infezione da HIV, e noi non possiamo rivolgerci a un unico tipo di paziente, ma neanche all'infinita variabilità umana delle persone con infezione da HIV. Dobbiamo, quindi, scegliere idealmente delle classi di pazienti.

Oggi dobbiamo fare lo sforzo di identificare poche classi di pazienti, che saranno poi quelli a cui verrà destinata la terapia che abbiamo in mente.

Una volta che avremo le classi di pazienti e la lunga lista di PROMs possibili in questo ambito faremo un appaiamento e vi verrà chiesto di votare su una scala da 1 a 9, quanto ritenete importante una certa dimensione per un determinato tipo di pazienti. In base alle analisi statistiche, decideremo il ranking, e dovremo scegliere una o due dimensioni importanti per ciascuna classe di pazienti.

Il metodo RAND consente anche di quantificare l'accordo e il disaccordo all'interno del gruppo. Tradizionalmente, se dopo il secondo round non c'è un accordo sufficiente su una data dimensione, quest'ultima non verrà più considerata rilevante e non sarà usata nuovamente.

Ricapitolando: raccoglieremo il parere di tutti mediante una piattaforma on-line con un primo round e faremo le statistiche alla fine delle quali verrà restituito il risultato vostro e dell'intero gruppo. Si farà poi un secondo round alla fine del quale avremo il risultato finale.

La scala da 1 a 9 è scelta tradizionalmente perché consente analisi statistiche semplici, permettendo di ridurre i risultati a tre classi o addirittura a due classi.

La restituzione dei dati avverrà sotto forma di statistiche descrittive rappresentate dalla mediana, da una barra indicante la variabilità e dal posizionamento di ogni risposta.

Alla fine, potremo attribuire un punteggio di rilevanza a ciascuna dimensione che discuteremo per poi decidere, per ciascuna tipologia o classe di paziente, se appaiare una dimensione o le due dimensioni con punteggio più alto.

Dovremmo raggiungere il primo risultato utile entro dicembre quindi la *consensus* di questi due giorni è finalizzata a produrre una lista di pazienti e di dimensioni che ci aiutino a costruire un *tool* per il sondaggio on-line e la raccolta dei vostri pareri.

Paola Muti

Quali sono quei pazienti che potrebbero beneficiare maggiormente delle terapie *long-acting*? Una volta scelta un'ampia categoria, nell'ambito della stessa si possono individuare coloro che possono essere raggiungibili attraverso i contatti ospedalieri o chi è invece più afferente al territorio. Dovremmo adottare criteri che valutino sia le carat-

teristiche cliniche della patologia, che le caratteristiche logistiche di intervento, le preferenze e i valori importanti per i pazienti.

Cerchiamo di riflettere liberamente rispetto a quali pazienti questo tipo di innovazione potrebbe essere più utile.

Sandro Mattioli

Noi abbiamo fatto una piccola *survey* non ufficiale rispetto al tema del *long-acting* e il risultato è stato duplice: da un lato c'è chi ha un'enorme aspettativa perché vive la terapia come un limite e l'idea di ridurre la somministrazione è considerata, quindi, meno impattante rispetto all'assunzione giornaliera di una terapia; dall'altro c'è chi, ben contento che la propria terapia funzioni, preferisce non doversi recare in un ospedale magari lontano ogni due mesi e continuare con il regime terapeutico quotidiano. Tuttavia, esclusi coloro che hanno una serie di motivazioni cliniche o personali, la percentuale di chi vuole cambiare regime di somministrazione è altissima. La motivazione personale ed esperienziale per la semplificazione della terapia è molto alta. Probabilmente è più intuitivo scegliere i PRO a monte e poi eventualmente declinarli su determinati cluster di pazienti.

Mario Cascio

Sono pienamente d'accordo. Penso si debba prendere in considerazione tutta la popolazione della comunità HIV perché se dobbiamo dimostrare un valore aggiunto di alcune tipologie di farmaci innovativi del futuro, lo dobbiamo fare nel modo più ampio possibile per non avere limitazioni a livello regolatorio. E questo per dimostrare come il *long-acting* abbia realmente la possibilità di migliorare la qualità di vita delle persone che vivono con l'HIV.

Luigia Scudeller

A questo punto direi di considerare l'ipotesi che le varie dimensioni dei PROs che andremo ad analizzare possano applicarsi a tutti i pazienti HIV, a prescindere dall'appartenenza ad altre sottocategorie. Non possiamo, però, presentare ad AIFA un numero troppo alto di strumenti, ma dobbiamo selezionarne pochi che possano andar bene per i pazienti italiani sieropositivi. Proviamo quindi a lavorare su strumenti che possano essere adattabili a tutte le categorie di pazienti con infezione da HIV.

A questo punto, considerata anche la disamina della Professoressa Scudeller, è stato chiesto ai partecipanti se convenisse utilizzare questionari che abbiano caratteristiche

di generalità e che permettano l'analisi tra diverse classi di pazienti, oppure decidere se concentrare il lavoro su certe categorie di pazienti e capire quali siano poi le dimensioni da utilizzare. Le diverse classi di pazienti sono state così delineate: pazienti giovani versus pazienti anziani, donne versus uomini, pazienti experienced versus pazienti naïve.

La platea si è, infine, espressa a favore della prima opzione: uno o più strumenti di stampo universale, per la più ampia platea di pazienti HIV.

Luigia Scudeller

Procediamo con i lavori e passiamo all'individuazione dei PROs che ritenete più significativi, identificando anche ambiti non sufficientemente esplorati.

Il nostro obiettivo, basandoci su una review che ha raccolto 117 PROs HIV specifici, è quello di individuare tra questi quelli più rilevanti per il contesto italiano, e utile per definire ulteriormente l'efficacia di un trattamento terapeutico innovativo.

Per semplificazione vorremmo identificare quattro aree rilevanti che siano indicatori che permettano al paziente di esprimersi sul valore terapeutico di un trattamento. Lo sforzo di selezione ha lo scopo di proporre ad AIFA pochi ma selezionati strumenti che, qualora non fossero già in lingua italiana, dovranno essere validati con un processo di traduzione molto complesso che comprende anche la traduzione di tipo culturale e che deve poi essere sottoposta a un primo gruppo di pazienti per valutarne la comprensibilità. Dopo di che si passa alla strutturazione del test psicometrico vero e proprio chiedendo a un campione rappresentativo di pazienti di compilarlo per poi compiere analisi statistiche che permettano di capire l'utilità dello strumento rispetto al dato che si vuole ottenere.

Le quattro macroaree identificate come più rilevanti sono rappresentate dalla qualità della vita, dall'aderenza alle terapie antiretrovirali, dallo stigma e dalla qualità dell'assistenza sanitaria. Queste quattro dimensioni rappresentano la base per iniziare un'interlocuzione con AIFA.

Rosaria Iardino

Come Coalition dobbiamo pensare proprio di iniziare una discussione aperta con AIFA, che non necessariamente preveda l'immediata produzione dello strumento perfetto, cosa peraltro impossibile, ma la proposta di valutare se la strada che stiamo percorrendo è corretta e possa portare a esiti favorevoli in tema innovazione. L'intenzione è quella di convincere l'Agenzia Regolatoria di superare il suo algoritmo andando oltre l'innovazione intesa solo come quella immunologica e virologica. È un lavoro di tipo culturale perché si deve prendere in considerazione una molecola pari a quelle prece-

denti che, somministrata diversamente, può concorrere al miglioramento della qualità della vita del paziente, miglioramento che non risponde a concetti rigidi di oggettività come per i parametri clinici.

Vogliamo anche dimostrare che se una nuova terapia comporta un'aderenza maggiore connessa al miglioramento della qualità della vita, questo porta a una ricaduta certa sulla sanità pubblica perché il virus circola meno.

Patrizia Popoli, che tra poco intervorrà, ha espresso più volte la necessità che i PRO siano in qualche modo misurabili in modo tendenzialmente oggettivo, con scale e *score* che possano portare a una quantificazione delle risposte dei pazienti in termini più scientifici possibili.

Giulia Marchetti – Università di Milano all'ospedale San Paolo

Prima di dare la parola alla Dott.ssa Popoli di AIFA vorrei riportare l'attenzione sul fatto che in questo workshop siamo tornati a parlare di HIV come epidemia, in un momento in cui questo termine è usato per ben altri motivi.

Credo che le pandemie portino di per sé stesse a moltissime rivoluzioni e credo che HIV ci abbia portato moltissime rivoluzioni. La prima rivoluzione è quella del dramma della malattia, che abbiamo vissuto come medici, come scienziati, come policy makers. La seconda rivoluzione è quella delle terapie antiretrovirali di combinazione, che hanno veramente modificato il corso della malattia trasformandola da patologia invariabilmente mortale a cronica. Le rivoluzioni degli ultimi anni vanno, poi, verso l'obiettivo più ambizioso, che è quello dell'eradicazione, eliminare il virus dai pazienti.

Questo lo abbiamo ottenuto con i concetti di *U equals U*, e con l'idea della terapia come prevenzione. Ed è in quest'ottica che si innesca il discorso che, insieme a Coalition e a Fondazione The Bridge, abbiamo voluto affrontare in questi anni: ragionare anche sul concetto dell'innovatività terapeutica, perché sicuramente la cura e l'eradicazione hanno anche la possibilità di intervenire con farmaci innovativi, con farmaci diversi, con farmaci che permettano soluzioni di assunzione farmacologica diverse, più semplici, più agili e al di là dell'efficacia immunologica.

Con il valorosissimo aiuto della Professoressa Muti e della Professoressa Scudeller abbiamo cercato di sviluppare un percorso metodologico nel disegnare un approccio che ci aiuti a implementare i PROs per valutare l'innovatività al di là dell'indubbio effetto viro-immunologico.

Vorremmo condividere con la Dott.ssa Popoli l'aspetto tecnico scientifico di quello che pensiamo di impostare nelle prossime settimane e nei prossimi mesi, per poi interagire tutti insieme con l'*audience* formata da medici, ricercatori, industria farmaceu-

tica e associazioni di pazienti, e capire se la direzione nella quale stiamo andando è una direzione utile, auspicabile ed efficace.

Patrizia Popoli – CTS AIFA e Centro Nazionale di Ricerca e Valutazione dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità

Buongiorno. Innanzitutto, volevo ringraziarvi per il lavoro fatto sinora e del quale discuteremo nelle prossime ore. Questa iniziativa è di per sé già lodevole, per com'è stata impostata, e sono certa che la qualità del lavoro sarà all'altezza. Questi sono argomenti rispetto ai quali siamo molto sensibili e attenti in CTS: la valorizzazione della prospettiva del paziente è un argomento che ci vede molto interessati.

Luigia Scudeller

Siamo partiti dall'esigenza di misurare l'immisurabile, e cioè l'esperienza soggettiva delle persone con HIV sottoposte a terapia antiretrovirale. Ci siamo resi conto che in letteratura è ritenuto particolarmente importante tener conto dei *Patient Reported Outcomes* e in particolare nell'ambito HIV, tant'è vero che una rivista importante come il *Lancet Infectious Diseases* ha pubblicato in questi mesi una miniserie di tre lavori editoriali e revisioni sistematiche su questo argomento. Per i lavori di queste due giornate ci siamo basate su una recente revisione sistematica che ha identificato ben 117 strumenti PROM per misurare qualità della vita e altre dimensioni rilevanti per i pazienti in Hiv. I primi tra questi strumenti risalgono addirittura al 1991 e sono ovviamente soggetti a evoluzione.

Abbiamo sostenuto un'interessante discussione sulla necessità o meno di identificare delle classi di pazienti che avessero bisogno di *Patient Reported Outcomes* diversi, per poi decidere che non abbiamo bisogno di suddividere l'enorme universo delle persone con infezione da HIV in sottocategorie: la nostra popolazione di riferimento sarà infatti genericamente rappresentata dai pazienti con infezione da HIV in Italia.

Abbiamo, poi, selezionato le macroaree valutate rilevanti per i partecipanti al panel composto, come già accennato, da tutti gli *stakeholders* in campo: i pazienti, i clinici, gli studenti di medicina, le aziende, le istituzioni, le organizzazioni.

Le quattro macroaree selezionate su cui concentrare i lavori delle prossime settimane sono le seguenti: la qualità della vita, le esperienze dei pazienti con la terapia antiretrovirale, le esperienze correlate all'assistenza sanitaria e lo stigma associato all'HIV. All'interno di queste macroaree siamo arrivati a definire una lista di priorità di dimensioni un po' più fini.

Il lavoro che faremo nelle prossime settimane è capire se i vari strumenti identifica-

ti siano validi dal punto di vista metodologico e soprattutto se siano già esistenti in una forma validata in italiano. Faremo poi un'altra serie di votazioni on-line attraverso un sondaggio per raggiungere il consenso su tutti questi aspetti. Sceglieremo gli strumenti che, secondo il panel, riflettono l'esperienza dei pazienti di oggi.

Giulia Marchetti

Ricordiamo che il punto chiave di oggi è l'innovatività farmacologica che ha un significato preciso: vuol dire che a parità di efficacia viro-immunologica alcuni farmaci aggiungono qualche cosa di nuovo, ad esempio, nella facilità della somministrazione. Abbiamo già dei dati pubblicati in questo senso e un *horizon scanning* molto fitto. Sono attualmente in trial sia i farmaci iniettabili che farmaci orali e impianti.

L'aiuto da parte delle colleghe Muti e Scudeller è quello di cercare di capire quali siano gli strumenti scientificamente validi e obiettivamente che permettano di quantificare un ulteriore valore aggiunto per la migliore collocazione dell'innovatività farmaceutica.

Daniele Calzavara – Milano checkpoint

Ci è sembrato doveroso porre anche l'accento sulla vita stessa delle persone che vivono con Hiv in relazione a quelli che possono essere i miglioramenti nella tecnologia che avanza. Guardare ai PROs come strumento che coglie il sentire dei pazienti sembra una cosa più che doverosa.

Giulia Marchetti

A questo punto chiederei alla dottoressa Popoli un giudizio, un consiglio, una valutazione relativa alla metodologia di lavoro che abbiamo deciso di intraprendere e se questa possa, secondo la sua esperienza e le dinamiche di AIFA, contribuire oggettivamente all'innovatività nel mondo dell'HIV.

Patrizia Popoli

Io presiedo la Commissione Tecnico Scientifica di AIFA che dà supporto alle valutazioni tecnico scientifiche; la nostra commissione è coinvolta direttamente nella valutazione dell'innovatività dei farmaci, della rimborsabilità, e di tutto ciò che riguarda la valorizzazione di un farmaco.

Per quanto riguarda il vostro approccio, mi voglio congratulare perché raramente ho visto un approfondimento tale sulla letteratura con il desiderio di mettere a punto strumenti e validarli. La qualità della vita è un aspetto fondamentale che però dobbiamo essere in grado di misurare con strumenti che siano scientificamente validi e oggettivamente.

Non c'è dubbio che elementi quali la qualità della vita e il benessere in generale della persona siano importanti nella valutazione del valore di un farmaco, sono fattori che stanno diventando sempre più centrali, soprattutto per una condizione come l'HIV dove siamo riusciti a prolungare moltissimo la sopravvivenza dei pazienti. Più la patologia si cronicizza, più dobbiamo fare sì che questa cronicizzazione non avvenga a scapito della qualità della vita.

Quando noi parliamo di valore del farmaco non consideriamo solo il tasso di cura, ma anche l'effetto che ha sul benessere, sulla qualità di vita. Rispetto a farmaci a lento rilascio, un valore aggiunto può essere il fatto di ridurre l'impegno per il paziente di dover fare le terapie, con trattamenti a intervalli più lunghi; vuol dire non doversi ricordare in ogni momento di prendere i farmaci, non doversi nascondere per prenderli, come immagino che in alcuni casi possa accadere.

Questo sicuramente può avere un valore, ma non è detto che questo valore si traduca in un miglioramento effettivo del trattamento; per poter dire che questo è un valore dobbiamo poter misurare gli effetti che ha questo tipo di approccio soprattutto sull'aderenza. Non è scontato che allungare gli intervalli di tempo tra una somministrazione e l'altra possa portare a una maggiore *compliance* da parte dei pazienti. È qualcosa che va dimostrato. Bisognerebbe anche dimostrare come il *long-acting* si possa tradurre in un miglioramento misurabile della qualità della vita: quello che ci può sembrare ad un primo impatto migliorativo per il paziente, deve esserlo anche effettivamente.

Grazie all'innovazione farmacologia o farmaceutica abbiamo avuto avanzamenti importanti nella terapia o nel prendersi carico in modo migliore di alcuni aspetti della cura. Tuttavia, innovazione farmaceutica e farmacologica non significano necessariamente innovatività terapeutica, non sono concetti identici e sovrapponibili.

Quando parliamo di innovatività terapeutica non necessariamente intendiamo un nuovo processo tecnologico, perché avere un'innovazione tecnologica che però non si traduce in un miglioramento misurabile della cura, non è di per sé innovatività terapeutica. Ha comunque un valore magari riconoscibile sul mercato, che si sposterà verso un farmaco che il paziente gradisce di più o che il medico ritiene che possa curare meglio.

Innovatività terapeutica significa che il nuovo intervento, il nuovo farmaco determina un miglioramento della terapia, un beneficio clinico per il paziente che dovrebbe tradursi in *outcome* importanti come la sopravvivenza, il ridotto ricorso alla chirurgia o ad altri interventi di tipo invasivo.

Nei nostri criteri per la misurazione del valore terapeutico aggiunto abbiamo inserito anche la qualità della vita, perché riteniamo che se un farmaco ha un impatto misurabile, oggettivamente sulla qualità della vita, questo è un valore terapeutico aggiunto.

I PROMs hanno bisogno di essere adattati alla realtà, perché sono strumenti che vengono dati direttamente in mano ai pazienti e i pazienti devono capire bene di che si parla, devono essere in grado di comprendere la domanda e di sapere in che modo rispondere. Le scale di qualità della vita vanno tutte adattate al contesto sociale e al contesto della specifica malattia: validare e selezionare gli strumenti è una tappa fondamentale.

Io credo ci sia bisogno di molta ricerca su questi strumenti, perché si tratta di opportunità importanti che però troviamo ancora sfuggenti: spesso non sono inseriti in modo corretto nemmeno nei trial clinici. Quando ci viene proposta per un farmaco l'innovatività terapeutica a volte ci vengono presentati dei questionari di qualità della vita che non forniscono elementi utili perché magari durante il trial clinico la raccolta dati non è stata fatta regolarmente, o il paziente non è stato seguito; può anche accadere che le scale di misurazione non siano costruite bene. Riteniamo che i PROMs siano strumenti importanti che vorremmo utilizzare di più ma che al momento risultano carenti di alcune caratteristiche che li possano rendere scientificamente attendibili.

L'innovatività terapeutica si valuta per ciascuna indicazione all'uso di un farmaco; qualora il farmaco abbia un'unica indicazione e gli venga riconosciuta l'innovatività terapeutica, non dovrà partecipare agli sconti obbligatori né al ripiano della spesa, nel caso di sfondamento del budget, e verrà inserito subito nei prontuari terapeutici regionali nonché nel fondo dei farmaci innovativi. Questo inserimento nei piani terapeutici regionali è la cosa che interessa veramente al paziente perché significa poter avere un accesso rapido e omogeneo sul territorio nazionale.

La cosa che ci interessa di più è far sì che un'innovazione sia un vero vantaggio per il paziente e arrivi presto nelle sue mani.

Rosaria Iardino

Quello che interessa a noi, come Coalition, è di avere immediatamente accesso a livello nazionale all'innovazione rappresentata dalle nuove somministrazioni. Saranno poi i medici che decideranno a chi proporle ma l'importante è riuscire ad averle in breve tempo.

Anche il mercato è importante, come è importante che l'industria non smetta di investire in ricerca per continuare a migliorare la qualità della vita delle persone con HIV. Nel momento in cui una patologia non ha più mercato le aziende, indipendentemente dal giudizio che possiamo avere, non investono più. L'accesso immediato a un'innovazione va a soddisfare entrambe le esigenze, quella del paziente e quella di un mercato.

Quello che noi stiamo proponendo può essere imperfetto ma vorrei chiedere ad AIFA se possiamo avere una "linea di credito" rispetto al lavoro di analisi che stiamo

intraprendendo per andare a presentare un PROM che abbia caratteristiche scientifiche. Ci vorrà tempo e, nel frattempo, non vogliamo perdere l'opportunità innovativa che arriverà da qui ai prossimi 18-24 mesi.

Giulia Marchetti

Vorrei solo sottolineare quanto rispetto a questo tipo di innovazione non ci debba assolutamente essere un disinvestimento perché, ad oggi, è stata il più importante elemento chiave verso la via dell'eradicazione di questa infezione. Il continuo alzare la barra dell'efficacia dell'approccio terapeutico, sia nel trattamento dei singoli sia nella *U equals U*, sia nella *Treatment Health Prevention*, è la chiave dell'eradicazione da HIV e si è ottenuta con l'innovazione.

Patrizia Popoli

Io ovviamente non posso dire se AIFA darà credito a questo lavoro ma quello che posso dire è che sicuramente il vostro sforzo sarà importante e sarà utile. Ma senza uno strumento oggettivabile non arriviamo alla dimostrazione dell'efficacia in termini di qualità della vita. Questo è un fattore irrinunciabile.

Voi sapete che un altro degli elementi di cui si tiene conto per l'innovatività è la qualità delle prove; quindi, lo strumento di valutazione della qualità della vita deve essere solido, fatto bene e rispondere a certi criteri.

Se abbiamo un bisogno terapeutico che al momento non è massimo, com'è invece per alcune malattie orfane che non hanno nessuna opzione terapeutica, possono sempre residuare altri bisogni relativi al miglioramento della qualità della vita.

Qualora ci fosse uno strumento di misurazione che ci convinca dell'efficacia di un farmaco dal punto di vista del benessere del paziente, questo sicuramente rappresenterebbe un elemento di cui tenere conto.

Paola Muti

Per capire meglio come orientare il nostro lavoro vorrei domandare alla Dott.ssa Popoli se può darmi indicazioni su quali aspetti potrebbero essere maggiormente attenzionati da AIFA. Dobbiamo concentrarci su PROs inerenti alla *Health related quality of life* generale? O è meglio concentrarsi su PROs specifici per patologia?

È inoltre importante capire se AIFA potrebbe considerare anche la *minimal important difference*.

Patrizia Popoli

Devo ammettere che non abbiamo una grandissima esperienza su questo tipo di valutazioni, perché finora non abbiamo affrontati molti dati in merito. Ovviamente la *Health related quality of life* è uno strumento fondamentale, ma se nell'ambito delle specifiche patologie vengono sviluppati strumenti specifici che colgono aspetti peculiari della malattia, questo sicuramente può rappresentare un valore aggiunto.

Per quanto attiene alla differenza rilevante è chiaro che deve corrispondere a un impatto clinico importante. Non so dirle se la soglia di minima rilevazione clinica può essere sufficiente, dipende anche molto dai casi: è chiaro, però, che vogliamo qualcosa che abbia una ricaduta sul parametro clinico, non semplicemente che abbia una significatività statistica su una scala.

Giulia Marchetti

Una domanda per le colleghe metodologhe: è ipotizzabile o auspicabile l'utilizzo di più di un PROM al servizio di questa domanda scientifica sull'innovazione?

Paola Muti

Può anche essere che possano venire identificati più questionari, ma questa è una parte che rimandiamo alla seconda fase; l'importante è che qualsiasi tipo di questionario noi andremo ad utilizzare sia assolutamente valido, riproducibile, *reliable* e caratterizzato da *responsiveness*, estremamente corto e facilmente accessibile ai pazienti.

Luigia Scudeller

Dobbiamo ricordare, in questa sede, che esiste un'iniziativa europea, la *COMET Initiative*, per la definizione dei *core outcome set* che sono una lista di *endpoint*, di misure clinicamente rilevanti, che tutti gli studi clinici in un determinato ambito scientifico, secondo il consenso internazionale, devono prevedere. La stessa cosa si potrebbe fare in HIV, creando un COS che contenga il CD4 *viral load*, l'aderenza, la qualità della vita, la *Health related quality of life* e altre dimensioni.

Potremmo anche essere così ambiziosi da non limitarci ai PROM e pensare al più ampio bacino dei *core outcome set*, mettendo insieme tutte le dimensioni.

Giulia Marchetti

L'innovatività a cui stiamo pensando adesso introduce anche l'aspetto di organizzazione o riorganizzazione della struttura sanitaria, della comunicazione medico-paziente: sono elementi importante da inserire nelle varie dimensioni da valutare.

Sandro Mattioli

HIV ha caratteristiche diverse rispetto ad altre patologie. Caratteristiche che non si gestiscono solo "mandando giù una pillola", solo con il farmaco. L'aderenza terapeutica è vitale in HIV, se no si muore, si creano resistenze con un aggravio di costi per lo Stato.

Una serie di dati, che usualmente non vengono tenuti in considerazione, incide anche sui valori clinici, sui valori di salute, sui valori di qualità della vita del paziente che vive con HIV.

Per innovazioni farmacologiche dovremmo cominciare anche a considerare quelle che aiutano il paziente nel combattere una serie di temi, non specificamente in carico al clinico. Se un'innovazione aiuta il paziente a non confrontarsi ogni giorno con l'assunzione d'una pillola che ricorda il peso della malattia, andrebbe valutata per il suo intrinseco valore. Le esigenze delle persone con HIV, che nella maggioranza dei casi riescono a cronicizzare l'infezione, anche con dei costi consistenti a livello personale ed economico, sono quindi molto legate al miglioramento delle terapie anche nel senso appena sottolineato.

Patrizia Popoli

Capisco che il benessere e la qualità di vita sono elementi complessi, nei quali rientrano tantissime cose. Noi però dobbiamo valutare quanto un farmaco agisce su quegli ambiti importanti per i pazienti. Poter avere un trattamento non tutti i giorni può essere una cosa buona per i pazienti, ma diventa innovazione terapeutica se si traduce in un miglioramento misurabile della risposta perché aumenta l'aderenza o se migliora la qualità della vita in modo che si possa calcolare. Perché diventi innovazione terapeutica deve dimostrare di tradursi in un vantaggio misurabile su qualcosa che è o l'aderenza o la qualità di vita del paziente.

Mario Cascio

Io credo che AIFA si stia muovendo un po' verso un nuovo paradigma, che è quello di includere fra gli *outcome* clinici anche quello che è la qualità di vita del paziente, la qualità che sperimenta ogni giorno. La questione è cercare di collimare quelli che possono essere gli strumenti che possiamo individuare noi, come gruppo, e i criteri di scientificità richiesti da voi come AIFA.

Per noi è importante che il farmaco possa arrivare al paziente, che diventi prontamente accessibile, perché si tratta di innovazioni che potrebbero cambiare radicalmente il modo di intendere la propria vita con l'HIV.

Patrizia Popoli

Mi sembra evidente che la prospettiva dei pazienti dovrebbe essere tenuta in considerazione quando si sviluppa uno strumento di questo tipo. Trovo anche che l'idea di collaborare per comprendere quale sia il modo migliore per strutturare i PROMs sia una strada assolutamente percorribile.

Daniele Calzavara

Ma è possibile capire come l'innovazione farmaceutica o tecnologica possano avere un impatto sulla sanità pubblica? È possibile che AIFA considera il miglioramento nell'impatto sulla sanità pubblica come un dato che possa influire sulla valutazione dell'innovazione?

Patrizia Popoli

Allora, purtroppo ancora no. È un aspetto molto importante che però ancora non è sviluppato. Lo strumento per verificare se un farmaco innovativo si traduce effettivamente in un'innovazione anche nella presa in carico globale non credo sia stato sviluppato completamente. Tuttavia, se si potesse collegare, anche in termini di budget e spesa, quello che facciamo con i farmaci con l'effetto che questi hanno sul più ampio contesto sanitario, sarebbe una cosa importantissima.

Non abbiamo ancora strumenti per capire con anticipo se la spesa sostenuta per un farmaco si tradurrà poi in un beneficio nella presa in carico del paziente. Sono anni che parliamo di superare la logica dei silos e di cominciare a vedere le cose in maniera un po' più complessiva, ma ancora lo strumento non è stato identificato.

Giulia Marchetti

Credo che i tempi siano maturi per ringraziare la dottoressa Popoli e per chiudere con alcuni capisaldi queste due giornate. Noi abbiamo impostato un lavoro volto ad identificare, sulla base dei dati della letteratura e di alcune tematiche principali, PROMs che possano essere solidi e che possano darci delle garanzie scientifiche tali da potere pensarli come applicabili nello studio e nella valutazione dell'innovazione e dell'innovatività.

Abbiamo gettato le basi per il lavoro dei prossimi mesi, o anni, e il confronto con la Dott.ssa Popoli è stato sicuramente di enorme utilità.

Patrizia Popoli

Vi ringrazio molto. Sono davvero colpita dal tipo di lavoro che vi proponete di fare e della qualità di questo lavoro. Non sarà una strada molto semplice ma immagi-

no ne siate consapevoli. C'è sicuramente molto da fare ma mi sembra che il tipo di lavoro che vi accingete a fare sia quello giusto; sono ovviamente disponibile, se lo riterete utile, per ulteriori confronti.

Rosaria Iardino

Per lavorare a questo scopo abbiamo il tempo, abbiamo le risorse culturali e, mi auguro, anche quelle economiche. Dobbiamo impegnarci scientificamente a portare avanti un modello che poi andremo a riprodurre anche su altre linee di farmaci che arriveranno.

Noi, oggi, abbiamo raggiunto il grande risultato di sensibilizzare AIFA. Questo è alla base di una lobby sana: non di influenzare, ma informare.

Io sono anche rimasta molto impressionata dalla discussione franca sulla riorganizzazione e penso che dobbiamo prenderci un impegno per approfondire quale modello sia meglio sposare. Per questo io ho una proposta da fare: creiamo un gruppo di lavoro che arrivi a definire i modelli organizzativi migliori da proporre alle Regioni. Il gruppo potrebbe essere formato dalla professoressa Sarmati di Tor Vergata, da Sergio Lo Caputo, da Sandro Mattioli di Plus, con il coordinamento dalla professoressa Marchetti e la partecipazione del Centro Studi di Fondazione The Bridge. Anche su questo tema, infatti, sarebbe ottimale trovare tra noi un consenso su quanto poi si andrà a proporre ai decisori istituzionali regionali.

Nel frattempo, non posso che dirmi soddisfatta per quanto raggiunto con questi due giorni di lavoro e vi ringrazio tutti per l'impegno.

Di seguito si riporta l'intervento della Prof. Scudeller del 19 ottobre, inerente al prosieguo dei lavori di Coalition sulla selezione dei PROs.

Luigia Scudeller

Il progetto di Coalition si sviluppa in tre fasi:

- la fase A che concerne l'identificazione delle dimensioni rilevanti per i pazienti HIV;
- la fase B che consiste nella selezione di strumenti per misurare i PRO ritenuti rilevanti;
- la fase C che comporta l'eventuale validazione di strumenti non ancora validati.

Il nostro obiettivo finale è includere lo strumento o gli strumenti che saranno individuati in tutti gli studi di ricerca in HIV in Italia.

Durante il workshop del 18-19 settembre abbiamo affrontato una revisione della letteratura con l'identificazione di almeno 16 dimensioni e 107 PROMs, valutando-

ne l'importanza e identificando in quattro concetti quelli prioritari: qualità della vita, ART e aderenza, stigma e soddisfazione per l'assistenza.

Superata la fase A appena descritta, ci stiamo ora occupando di scegliere quali strumenti adottare per i vari ambiti. Per quanto riguarda la qualità della vita e l'aderenza abbiamo deciso di adottare i questionari già validati e utilizzati da ICONA. Rispetto allo Stigma, invece, sono stati trovati 9 strumenti non validati in italiano che verranno sottoposti alla valutazione di Coalition per identificarne uno tramite metodo RAND. La soddisfazione dell'assistenza deve ancora essere analizzata ed è in corso la revisione della letteratura in merito, anche rispetto a questionari inerenti altre malattie croniche.

Il passo successivo è quello più complesso perché comporta un lavoro di validazione cross-culturale e linguistica, con ben 5 stadi di traduzione e revisione e un pre-test finale sulla prima coorte di pazienti. Il questionario, una volta tradotto in italiano, infatti, dovrà essere a questo punto sottoposto a validazione statistica per capire se ha le caratteristiche evidenziate sopra.

Allegato 4 – La proposta di legge per modificare la L.135/1990.

La Coalition HIV si è posta, tra i diversi obiettivi, quello di lavorare alla revisione della legge 135 del 1990, una legge che era all'avanguardia per l'epoca, ma che dopo trent'anni necessitava di un aggiornamento.

Nel dicembre del 2018 la Coalition HIV è stata presentata ufficialmente alla Camera dei Deputati, e in quella stessa occasione è stato presentato anche l'Intergruppo Parlamentare "L'Italia ferma l'AIDS", promosso dall'Onorevole Mauro D'Attis, che ha la finalità di rimettere al centro dell'agenda politica i temi legati a HIV/AIDS e che si è posto come primo obiettivo proprio quello di lavorare a una Proposta di Legge di revisione della L. 135/90.

Dopo un anno di lavoro sinergico, che ha visto un dialogo continuo tra la Coalition HIV e l'Intergruppo Parlamentare "L'Italia ferma l'AIDS", nel contesto del quale sono stati effettuati diversi incontri istituzionali per portare all'attenzione dei Ministri in carica il lavoro in corso, si è arrivati a depositare il testo della proposta il 10 luglio del 2019.

La PDL 135/90 è stata poi inserita tra i provvedimenti da incardinare tra novembre e dicembre 2020 in Commissione Affari Sociali, e l'auspicio è quello di vedere la legge approvata, garantendo in itinere una costante attività di monitoraggio dell'iter parlamentare.

Di seguito si riporta il dialogo tra l'Onorevole Mauro D'Attis e il presidente di PLUS

Sandro Mattioli tenutosi durante il webinar del 19 ottobre 2020, "Innovazione terapeutica in HIV. Un dibattito in corso"

Sandro Mattioli

In merito alla riorganizzazione dell'assistenza ai pazienti con HIV, riflettiamo da tempo su come ripensare la presa in carico e la gestione del *follow-up* in un'ottica che sia il più possibile Hospital-free. A meno che non si tratti di situazioni gravi o acute, trovo non ci sia alcun bisogno di recarsi in ospedale per una somministrazione.

Ma parlando di opportunità da cogliere, anche a un livello più alto e istituzionale, dobbiamo ricordarci che esiste una proposta di legge depositata in Parlamento per ripensare la normativa risalente al 1990. L'onorevole D'Attis si è fatto portavoce di questa iniziativa e dobbiamo tutti ringraziarlo per questo, perché era tempo che la politica tornasse a occuparsi di HIV.

La legge 135/1990 arrivò già in ritardo rispetto al contesto per la quale veniva promulgata e ora sono passati talmente tanti anni che, quanto vi è disposto, non riesce più a rappresentare appieno gli attuali bisogni dei pazienti con HIV e le necessità di cambiamento del sistema di presa in carico.

Per quanto riguarda la nuova proposta di legge ciò che posso sottolineare è che, pur rappresentando un buon passo avanti, è ancora molto focalizzata sulla centralizzazione dell'assistenza negli ambulatori e nei centri ospedalieri. Questo, oggi, dovrebbe essere rivisto considerato anche quanto detto durante il workshop di settembre e la giornata di oggi. Dovremmo pensare di riportare l'ospedale alla sua funzione originaria di terapia, trattamento e cura degli acuti.

Dal 1990 ad oggi, inoltre, il terzo settore ha sempre più assunto un ruolo fondamentale che la legge dovrebbe prendere in seria considerazione. Le associazioni, di fatto, si occupano tutti i giorni di quelli che vengono definiti pazienti "invisibili" (*sex worker, drug user etc.*) e, per questo motivo, potrebbero assumere compiti normati di ascolto, accoglienza e assistenza, compiti che potrebbero essere d'aiuto di fronte ai limiti oggettivi degli ospedali, agendo in una logica di sussidiarietà orizzontale. Questo della sussidiarietà orizzontale dovrebbe essere affrontato a livello nazionale, con ricadute su regioni e enti locali.

Altro tema che la PDL dovrebbe affrontare è quello dell'assistenza dei pazienti HIV "anziani", che hanno assunto tutte le terapie disponibili dagli anni '90 in poi e che, oggi, sono pazienti problematici con danni d'organo, problemi neurologici e generale decadimento psico-fisico. L'assistenza di queste persone non può essere demandata all'ospedale ma dovrebbe spostarsi sulla sanità territoriale; spesso le aziende sanitarie locali de-

legano in *toto* agli ospedali una serie di compiti che dovrebbero essere decentralizzati. Lo stesso discorso si può fare per i soggetti in diagnosi tardiva che presentano già un deterioramento fisico molto importante e che necessiteranno, nel prossimo futuro, di un'assistenza specifica a livello territoriale.

Mauro D'Attis - Camera dei Deputati, gruppo parlamentare "Italia ferma l'AIDS"

Una premessa è necessaria. Tra Camera e Senato, in questa legislatura partita nel 2018, sono state depositate 4.725 proposte di legge; la PDL n. 1972 sul HIV e malattie infettive sarà calendarizzata con ogni probabilità nel trimestre autunnale del 2020, con la discussione in Commissione Affari Sociali. Solo questo ci permetterà di agire concretamente sulla proposta, anche con eventuali modifiche ed emendamenti. È importante ricordare che il 26 novembre del 2019, dopo 4 mesi circa dalla presentazione della proposta, il Ministro della Salute Speranza ha scritto una lettera a me e ai colleghi dell'intergruppo parlamentare su HIV, esprimendo il sostegno per la nostra iniziativa rappresentata da tutti i partiti politici.

La PDL si basa su quattro capisaldi: il contrasto allo stigma sociale, l'accesso alle cure, la garanzia della riservatezza e la specializzazione dell'approccio terapeutico. Il tema del terzo settore è certamente uno degli ambiti dove dovremmo intervenire per rendere la proposta ancora più efficiente; è anche corretto dire, alla luce di quanto stiamo vedendo con la pandemia, che l'ospedale potrebbe non reggere strutturalmente a tutto quanto previsto nella PDL.

Nei mesi di lavoro che ci attendono, dovremo sicuramente fare tesoro delle criticità emerse a livello del servizio sanitario nazionale durante la pandemia, per far sì che la proposta di legge possa dimostrarsi in grado di rispondere alle esigenze dei pazienti con una revisione del rapporto ospedale-territorio e delle figure predisposte per l'assistenza.

Nelle more nel procedimento che porterà alla discussione parlamentare, convocheremo una serie di consultazioni con tutti gli *stakeholders* interessati, tra cui Coalition HIV, per fare in modo di arrivare pronti con eventuali modifiche ed emendamenti quando la proposta verrà affidata in Commissione Affari Sociali.

Sandro Mattioli

La maggioranza di noi pazienti HIV può oggi ritenersi "stabili" e cronici sia grazie a un percorso di ricerca clinica durato 40 anni, sia per l'ottimo lavoro svolto dagli ospedali.

Oggi, e spero con la nuova legge, dobbiamo evitare che un eccesso di carico di lavoro continui a pesare sull'ospedale.

Vorrei poi concludere con un tema davvero rilevante, quello della prevenzione, dove

vi sono ampi spazi di miglioramento.

Allegato 5 - Piano Nazionale di Interventi contro l'HIV e l'AIDS (PNAIDS) 2017-2019. Stato dell'arte

Tra gli obiettivi di analisi di Coalition HIV per il 2020 rientrava anche un'indagine orientativa diretta a sondare quale fosse lo stato di implementazione a livello regionale del Piano Nazionale di Interventi contro l'HIV e l'AIDS (PNAIDS) 2017-2019, richiamato nel Piano Nazionale Prevenzione del 2020-2025 nonostante la sua scadenza.

Partendo da quanto presentato in occasione del convegno "Le politiche sull'AIDS in Italia e la loro applicazione territoriale" (3/12/2019)¹⁸⁹ come risultato dello studio del Progetto APRI (*Aids Plan Regional Implementation*)¹⁹⁰, si è potuto constatare che, a giugno 2019, le delibere di recepimento del PNAIDS erano state adottate solo da 7 Regioni (figura 50), di cui tuttavia solo 3 avevano dato mandato agli uffici regionali di attuare il Piano e 2 avevano identificato i componenti delle commissioni regionali AIDS. Per quanto riguarda tutte le altre Regioni, i referenti del progetto non sono riusciti a trovare riferimenti normativi chiari.

¹⁸⁹ Ultimo ciclo di incontri sull'HIV organizzati dalla SIMIT con il Ministero della Salute e il contributo non condizionato di Gilead.

¹⁹⁰ APRI è un progetto di ricerca condotto dal CERGAS – Centre for Research on Health and Social Care Management di SDA Bocconi in partnership con SIMIT che si propone di valutare lo stato di implementazione del Piano a livello nazionale, regionale e aziendale.

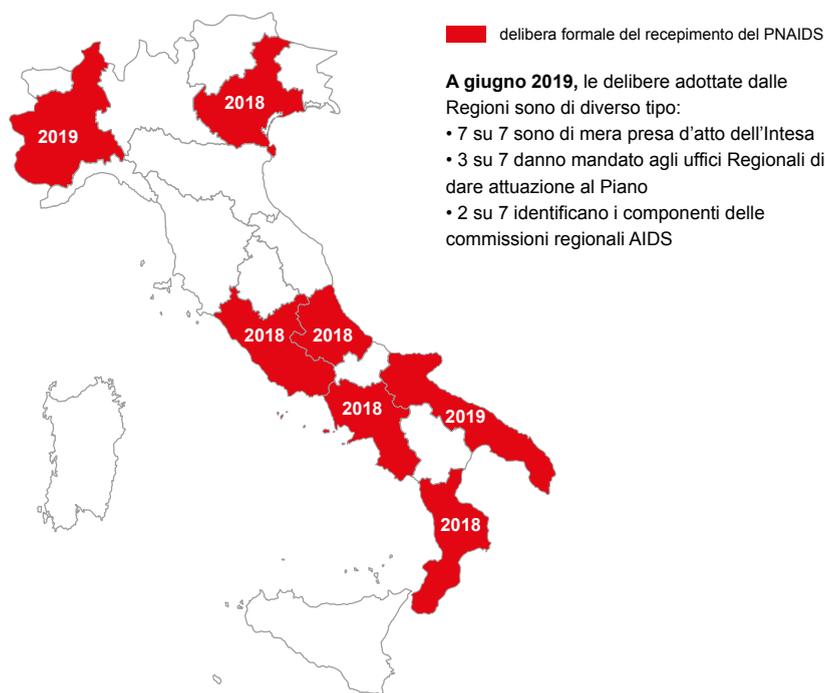


Figura 49. L'adozione delle delibere di recepimento del PNAIDS. Fonte: progetto apri, aids plan regional implementation, Cergas Bocconi, 2019

Al fine di ottenere delucidazioni in merito a quest'assenza di dati e informazioni, il Centro Studi di Fondazione The Bridge ha coinvolto, in una breve *survey*, alcuni clinici, tra i vari KOLs come referenti regionali che potessero contribuire a sciogliere le lacune informative. Nonostante diverse sollecitazioni, abbiamo ricevuto la risposta da parte di undici referenti; la *redemption*, tuttavia, non stupisce leggendola nell'ampia prospettiva di un periodo reso fortemente complesso dalla pandemia in corso

LA SURVEY

Domanda 1. A sua conoscenza, nella sua Regione è stato implementato localmente il PNAIDS 2017-2019 (Piano Nazionale di Interventi Contro HIV e AIDS)?

- No, non sono in grado di rispondere
- No, non è stato fatto nulla
- Sì, vi sono piani in via di implementazione

- Sì, il piano è stato recepito ma non applicato nella prassi
- Sì, il piano è stato recepito ma non applicato in tutte le sue parti
- Sì, il piano è stato recepito e applicato nella prassi in tutte le sue parti

Domanda 2. A sua conoscenza, nella sua Regione esiste ed è attiva formalmente la Commissione Regionale AIDS?

- Sì
- No

Domanda 3. A sua conoscenza, nella sua Regione è stato attivato un PDTA (Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale) ben definito per l'assistenza delle persone PLWHA (People Living with HIV)?

- Sì
- No

Nominativo	Affiliazione	Regione
Sergio Babudieri	Direttore U.O.C. Malattie Infettive e Tropicali, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari	Sardegna
Marco Borderi	Dirigente Medico Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Sant'Orsola Malpighi di Bologna	Emilia-Romagna
Andrea Calcagno	Dirigente Medico Malattie Infettive, Ospedale Amedeo di Savoia di Torino	Piemonte
Benedetto Maurizio Celesia	Dirigente medico Malattie Infettive, Azienda ospedaliera Garibaldi di Catania	Sicilia
Antonella Cingolani	Dirigente Medico U.O.C. Malattie Infettive, Policlinico Gemelli di Roma	Lazio

Antonio Di Biagio	Dirigente Medico U.O.C. Malattie Infettive, Ospedale Policlinico San Martino di Genova	Liguria
Sergio Lo Caputo	Dirigente Medico Malattie Infettive, Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziata Policlinico di Bari	Puglia
Giustino Perruti	Direttore U.O.C. Malattie Infettive, Presidio Ospedaliero di Pescara	Abruzzo
Giuliano Rizzardini	Direttore Dip. Malattie Infettive, ASST Fatebenefratelli Sacco Polo Universitario H. Sacco, Milano	Lombardia
Carlo Federico Torti	Primario Malattie Infettive, Policlinico Universitario di Catanzaro	Calabria
Maurizio Zazzi	Professore Associato del Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Siena	Toscana

Tabella 22. Nome dei partecipanti

Rispetto alla domanda circa lo stato di **implementazione a livello regionale del PNAIDS 2017-2019** (Piano Nazionale di Interventi Contro HIV e AIDS), la maggior parte dei referenti (Liguria, Piemonte, Puglia, Abruzzo, Emilia-Romagna) afferma che la Regione di provenienza ha sì recepito il Piano, senza tuttavia applicarlo nella prassi.

Solo nel Lazio alcune parti del Piano sono state applicate, mentre in Lombardia, pur non esistendo ancora una delibera, il Piano sembrerebbe in via di implementazione. Vi è, invece, totale assenza di previsioni normative sia in Calabria che in Sardegna. I referenti di Sicilia e Toscana non sono stati in grado di dare una risposta.

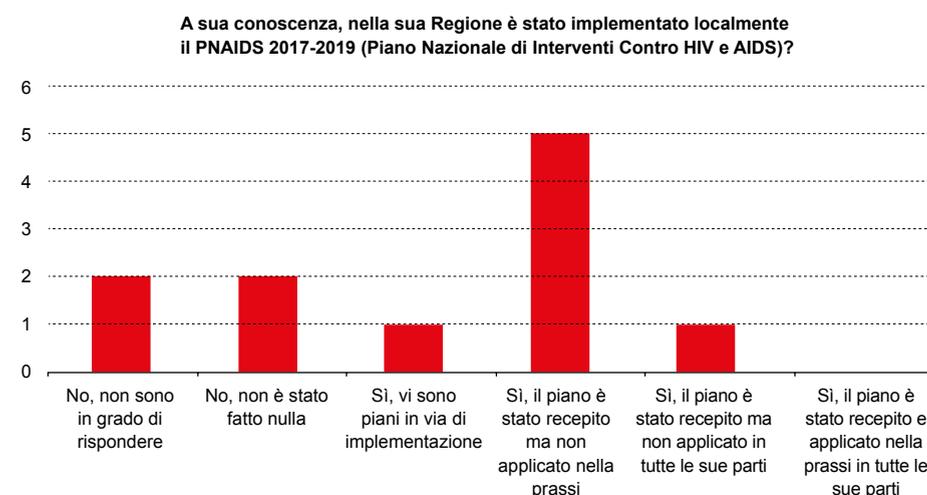


Figura 50. Implementazione locale del PNAIDS 2017-2019

In nessuna Regione il PNAIDS è stato, quindi, recepito/applicato in tutte le sue parti. Confrontando i dati raccolti dall'indagine e informazioni raccolte on desk, è possibile affermare con certezza che in dieci Regioni il Piano è stato recepito e, nella maggior parte dei casi, parzialmente implementato, mentre in due Regioni nulla è stato fatto.

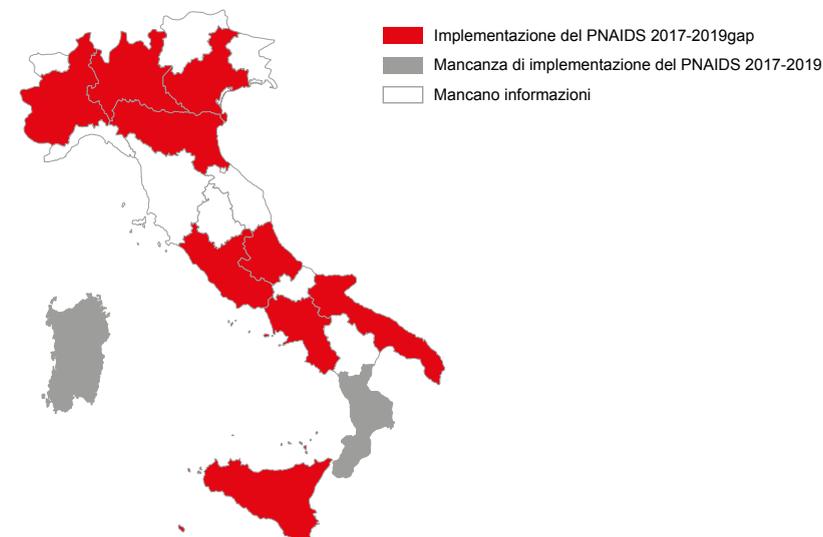


Figura 51. Implementazione locale del PNAIDS 2017-2019. Una rappresentazione geografica

Per quanto riguarda le Commissioni Regionali AIDS, richiamate nel PNAIDS e previste dalla L.135/1990, a conoscenza dei rispondenti, 7 Regioni sembrano averle formalmente attivate.

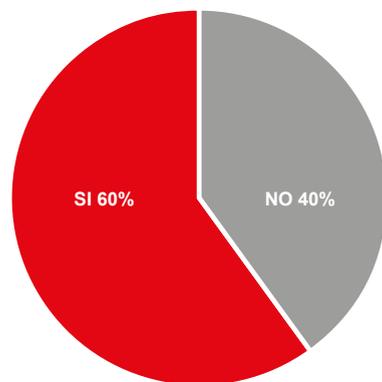


Figura 52. Esistenza formale della Commissione Regionale AIDS

Confrontando i dati raccolti dall'indagine e informazioni raccolte on desk, si ottiene uno spaccato più preciso circa l'esistenza di una formale Commissione AIDS. Si noti che, ad eccezione del Piemonte, le Regioni che hanno iniziato ad implementare il PN hanno anche la Commissione.



Figura 53. Esistenza formale della Commissione Regionale AIDS. Una rappresentazione geografica

A fronte del mancato o scarso recepimento del PNAIDS, risulta anche rilevante il dato relativo all'assenza di veri e propri PDTA dedicati alle persone con HIV in gran parte delle Regioni italiane. Infatti, rispetto a quelle intervistate, solo in Lazio, Toscana e Lombardia è stato previsto e attuato un percorso diagnostico terapeutico.

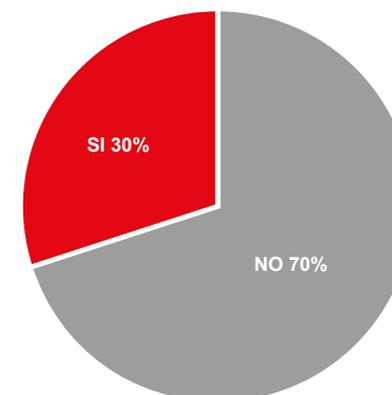


Figura 54. Attivazione di un PDTA (Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale) ben definito per l'assistenza delle persone PLWHA (People Living with HIV)

Con lo stesso meccanismo precedentemente usato, di confrontare le risposte ottenute con una ricerca on desk, si conferma la scarsità di PDTA a livello nazionale.

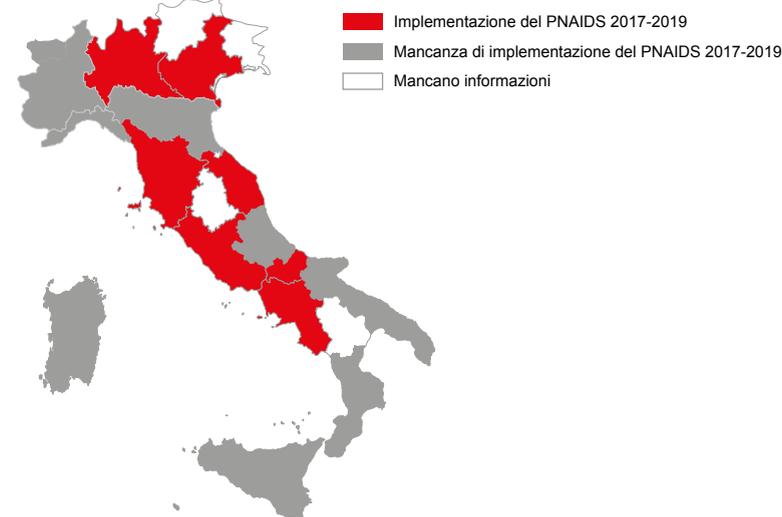


Figura 55. Attivazione di un PDTA per l'assistenza delle persone PLWHA. Una rappresentazione geografica

Rispetto a quanto emerso, e facendo una sintesi con i dati dell'analisi on desk, risultano alcune conferme e alcune discrasie. Si veda ad esempio la Calabria: a fronte dell'adozione di una delibera nel 2018, il referente che abbiamo intervistato ha risposto negando l'esistenza di qualsiasi tipo di presidio attuativo.

Caso contrario è rappresentato da Lombardia e Toscana, prive ancora, effettivamente, di norme applicative del PNAIDS, ma dotate di un PDTA e di una Commissione Regionale AIDS.

Considerato il fatto che il Piano è già scaduto nel 2019, è forse giunto il momento di ripensare a una sua riformulazione aggiornata o a una sua proroga, anche al fine di permettere a tutte le Regioni di operare quei passi necessari per adottarne i principi e le raccomandazioni, ora inserite anche nel più generico contesto del Piano Nazionale Prevenzione attualmente in vigore.

Quaderno realizzato grazie al supporto di  COALITION
HIV L'ITALIA
FERMA
L'AIDS

Quaderno realizzato grazie al supporto incondizionato di  janssen
Johnson & Johnson



Via R. Lambruschini 36 - 20156 Milano
Tel. 02 36565535 - Fax 02 36565502
www.fondazionethebridge.it