

Utvärdering av patientrapporterade utfall (PRO)

Inledning

Mått för klinisk effektivitet återspeglar vanligtvis utfall som är viktiga för patienterna, t.ex. symtom, sjuklighet och dödlighet.

Ibland kan utfall – som hjärtattack, elakartade tumörer (cancer) eller dödsfall – identifieras och mätas med hjälp av en klinisk definition av någon annan än patienten. Det finns dock en ökad medvetenhet om att behandlingar inte bara bör vara kliniskt och ekonomiskt effektiva, utan även bör vara godtagbara och till och med önskade av patienterna. Mått på klinisk effektivitet visar inte hur en patient mår eller fungerar, eller vad de vill ha ut av en behandling. För att mäta denna aspekt av godtagbarhet krävs patientbaserad evidens som innefattar mått på välbefinnande.

För detta syfte har man nu lagt större fokus på att utveckla patientrapporterade utfall (PRO) som bygger på patientens uppfattning av en sjukdom och behandlingen av den (hämtat från Europeiska läkemedelsmyndighetens definition). Patientrapporterade utfallsmått (PROM) är verktygen som används för att mäta och samla in data om PRO:er.

Varför är patientrapporterade utfall viktiga?

Patientrapporterade utfall är viktiga eftersom de ger oss ett

patientperspektiv på en sjukdom/behandling som kanske inte kan identifieras med hjälp av ett kliniskt mått, men som kan vara lika viktigt för patienten (och dennes följsamhet av behandlingen) som ett kliniskt mått. Tänk dig till exempel ett scenario där en patient får diagnosen kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). En snabb titt på en granskning av kliniska studier om KOL-behandlingar avslöjar följande resultat:

Med hjälp av tiotropium reducerades antalet deltagare som upplevde en eller flera exacerbationer jämfört med [long-acting beta agonists] (oddskvot (OR) 0,86, 95 % konfidensintervall (KI) 0,79 till 0,93) ... Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i forcerad utandningsvolym under en sekund (FEV(1)) eller symtomskattning mellan deltagare som behandlats med tiotropium och LABA-behandlade deltagare.

Vad säger dessa resultat om patientens känslor gentemot den nya behandlingen? Om hur väl de kunde utföra sina dagliga aktiviteter? Det behövs mer kunskap om vad dessa resultat innebär för patienten. Exempel:

- Är en exacerbation något som leder till att patienten läggs in på sjukhus? Eller är det en hostattack som kan ske i hemmet?
- Är laboratorietestet FEV(1) något som har en direkt inverkan på patientens funktion?
- Kan symtomskattningen visa hur patienten mår eller är det en "objektiv" mätning av symtomen?

Till skillnad från kliniska standardutfall ger PRO:er oss unika kunskaper om hur en patient kan påverkas av en behandling. Individer med exakt samma hälsotillstånd, diagnos eller sjukdom kan ha olika uppfattningar om hur de mår och fungerar, då deras förmåga att hantera begränsningar och funktionshinder samt andra faktorer kan påverka deras uppfattning om hur tillfredsställda de är med livet. PRO-mått är viktiga eftersom de kan leda till en medicinsk vetenskap

där det finns ett större fokus på de verkliga fördelarna som patienterna kan få.

Förmågan att kunna mäta välbefinnande som ett utfall blir särskilt viktigt i kliniska situationer där det huvudsakliga målet med en behandling är patientens välbefinnande, snarare än att förlänga livstiden eller minska sjukdomsrelaterade händelser. Patienter som har diagnostiserats med en kronisk sjukdom som inte är direkt livshotande kan till exempel fundera mer över sitt känslomässiga tillstånd och sin förmåga att leva ett fullt liv. En patient med en terminal sjukdom kan fundera mer på välbefinnandet, möjligheten att leva längre och hur sjukdomen påverkar nära och kära.

Vilka utfall är viktiga? Hur mäts de?

PRO:er måste alltid definieras noggrant så att de samlar in information som är viktig för patienterna. Denna information måste också mätas noggrant och, så långt som möjligt, på ett sätt som gör att den kan jämföras med andra mått. En undermålig konceptutveckling resulterar i att utfallsmåtten inte är viktiga för patienterna (hur noggranna de än må vara), medan undermåliga mätmetoder kan identifiera ett utfall som är viktigt för patienterna men som är svårt att tolka.

Detta innebär att det är väldigt viktigt hur en fråga formuleras – vaga frågor kan också ge vag information som inte är användbar. En patient kan till exempel få frågan "Hur mår du på en skala från 1 till 10?" (där 1 är dåligt och 10 är mycket bra). Detta är mycket ospecifikt. Mer specifika frågor om känslomässigt välbefinnande kopplat till rörlighet, andning osv. ger mer detaljerad och specifik information. Därför är det mycket viktigt att bestämma exakt vad som ska mätas och hur detaljerad frågeformuleringen måste vara.

I PRO:er är ett "koncept" föremålet för mätningen, till

exempel:

- ett symtom eller en grupp symtom
- effekter på en särskild funktion eller en grupp funktioner
- en grupp symtom eller funktioner som har visat sig mäta svårighetsgraden av ett hälsotillstånd.

När ett "koncept" har godtagits får patienterna svara på frågor om det. En sådan fråga kallas "item". Dessa "items" ställs i syfte att förstå förändringarna i ett "koncept".

Forskare som till exempel forskar om hur patienter med KOL svarar på en behandling kanske känner till att dessa patienter upplever att det är svårare att utföra uppgifter på morgonen. Det "koncept" som de försöker mäta är bördan och omfattningen av morgonsymtom och patienternas förmåga att utföra aktiviteter vid den tiden på dygnet. De "items" som kan användas för att fånga detta "koncept" kan vara frågor som:

- Tvättade du dig i morse utöver ansiktet, t.ex. dusch, bad?
- Klädde du på dig i morse?
- Gick du omkring i hemmet tidigt i morse efter att ha tagit din medicin?

Svarsalternativen som patienterna får till dessa frågor kan innefatta en mängd olika svar, till exempel:

- Ja, jag gjorde det själv
- Ja, men jag behövde hjälp
- Nej, jag klarade inte av det
- Nej, jag gjorde inte det av andra anledningar

Patienterna kan också få möjligheten att svara på en uppföljningsfråga, t.ex. "Hur svårt var det för dig att utföra den här uppgiften?"

I vissa fall har vårdgivare eller läkare utvecklat ett "koncept" som är kopplat till en sjukdom eller en

patientgrupp. På senare tid har man dock insett att det finns ett behov bland patienter att få delta i identifieringen och utvecklingen av dessa "koncept".

Större "koncept" som mäts i PRO:er

- **Hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL)**

HRQoL är multidimensionellt och representerar patientens utvärdering av ett hälsotillstånd, och behandlingen av det, i deras dagliga liv, däribland: fysisk funktion, psykologisk funktion, social funktion, rollfunktion, känslomässig funktion, välbefinnande, vitalitet, hälsotillstånd osv.

- **Patienttillfredsställelse**

Utvärdering av behandlingar, patientens preferenser, personal och system för tillhandahållande av sjukvård, program för patientutbildning samt medicintekniska produkter.

- **Fysisk funktion**

Fysiska begränsningar och aktivitetsrestriktioner, däribland: förmåga att sköta personlig vård, promenader, rörlighet, sömn, sex, funktionsnedsättning.

- **Psykologiskt tillstånd**

Positiv eller negativ inverkan och kognitiva funktioner, däribland: ilska, klarhet, självkänsla, känsla av välbefinnande, oro, hantering.

- **Tecken och symtom**

Rapporter om fysiska och psykologiska symtom eller förnimmelser som inte kan observeras direkt, däribland: energi och trötthet, illamående, irritation.

- **Social funktion**

Begränsningar i arbete eller skola, samhällsdeltagande.

- **Behandlingsföljsamhet**

Rapporter eller observationer om faktisk användning av behandling.

- **Användbarhet**

Användbarhet är (den uppfattade) möjligheten att något

tillfredsställer behov eller önskemål. Inom hälsoekonomi används användbarhet för att mäta hur starka patientens preferenser är. Till exempel hur viktiga olika faktorer är för patienter, som symtom, smärta och mental hälsa. Sedan kan man beräkna hur nya behandlingar påverkar dessa faktorer och således även livskvaliteten (QoL). Detta är ett vanligt tillvägagångssätt som används av organ som utför medicinska metodutvärderingar (HTA-processer) och som ger rekommendationer om en behandling ska finansieras av exempelvis statliga hälsomyndigheter.¹

Hur kan man mäta och tolka?

Mätmetoden är väldigt viktig inom PRO-forskning. När ett "koncept" och dess "items" har identifierats och beskrivits måste man också fatta noggranna beslut om

- hur frågorna ska levereras till patienterna
- när frågorna ska levereras till patienterna
- hur svaren ska samlas in, **och**
- hur data ska tolkas.

I regel mäts PRO:er med frågeformulär eller enkäter som antingen

- fylls i av patienterna själva
- fylls i av patienten när forskaren är närvarande, **eller**
- fylls i av forskaren genom fysiska intervjuer eller telefonintervjuer.

Det finns för- och nackdelar med de olika insamlingsmetoderna. Genom att använda utbildad intervjupersonal kan man till exempel minska felen och se till att undersökningarna genomförs, men provningens/behandlings resurser kanske inte räcker till.

Det är viktigt att tillvägagångssätten och metoderna som används tar hänsyn till patienternas uppfattning och de

faktiska "koncept" som mäts, snarare än att fokusera på intervjupersonalen och frågorna som ställs. I KOL-exemplet ovan kan svaren på frågorna om morgonsymtomen blir mer tillförlitliga om frågeformuläret fylls i på morgonen istället för senare på dagen.

Forskare som utvecklar dessa verktyg/instrument måste försöka säkerställa att de mäter "koncept" som är viktiga för patienterna på ett sätt som är lätt att upprepa och förstå. I tabell 1 nedan finns en översikt över viktiga aspekter som man bör ta hänsyn till i PROM.

Aspekter att ta hänsyn till i PROM.

| Egenskap | Beskrivning |
|-------------------------|--|
| Tillförlitlighet | Mätningarna ska vara lätta att upprepa och vara konsekventa. De måste även skilja mellan förändringar i respons och förändringar som uppstår på grund av fel i administreringen. |
| Validitet | |
| Uppenbar validitet | Mäter det som avses |
| Kriterievaliditet | Mätning av aspekter som faktiskt är viktiga för patienterna |
| Innehållsvaliditet | I vilken utsträckning ett instrument täcker alla huvudsakliga dimensioner av relevans |
| Begreppsvaliditet | Mätningarna återspeglar vad som händer i verkligheten |
| Responsivitet | Förändring i mätningarna som respons på förändring i HRQoL |
| Praktiskhet | Mätningarna är lätta att erhålla och instrumentet är lätt att administrera. |
| Tolkningsbarhet | Mätningarnas signifikans förstås av kliniker eller forskare snarare än patienter och andra |

Patientrapporterade utfall, medicinsk metodutvärdering och patientdelaktighet

Många organ som utvärderar medicinska metoder (HTA) förlitar sig på sammanställning av evidens för att komma med rekommendationer gällande tillgång till nya behandlingar. I HTA-processer förlitar man sig till stor del på **kvantitativ** forskning från kliniska data och patientupplevelser som tillhandahålls med hjälp av PROM.

En viktig del av patientdelaktighet vid användning av PRO bör uppenbarligen äga rum under den kliniska utvecklingen. När en ansökan väl är klar för godkännande för försäljning kan det dock vara utmanande att genomföra den här typen av delaktighet.

Många PROM har inte utvecklats med patientdelaktighet i någon större utsträckning.²

Det innebär att ett PROM inte nödvändigtvis mäter "koncept" som är viktiga för patienterna. Det finns ett antal saker patientgrupper kan göra för att åtgärda detta glapp, både innan, under och efter PROM-utvecklingen:

- **Utvärdera och granska PROM** – patienter och patientgrupper kan lära sig att värdera kvaliteten på PROM. De kan sedan dela med sig av den här informationen till liknande patientgrupper om vilka skalor som är och inte är relevanta. Detta kan vara särskilt viktigt för patienter som samtycker till att delta i kliniska prövningar.
- **Identifiera behovet av PROM** – det finns vissa initiativ som engagerar patienter för att identifiera behovet av PROM. Detta är särskilt viktigt för företag som måste identifiera mått mycket tidigt i

läkemedelsutvecklingen. FDA har tagit en viss ledarroll i utvecklingen av det här området (mer information finns på <http://www.patientnetwork.fda.gov/>)

- **Utveckla och utvärdera konceptuella och/eller teoretiska ramverk** – validering av dessa verktyg kräver kvalitativ forskning med patienterna. Även om patienter tidigare har rådfrågats finns det ett identifierat behov av samarbete med patienter och att ge dem större inflytande i PROM-utvecklingen.
- **Tillhandahålla "koncept" genom PRO-medvetenhet** – när patienter beskriver sina upplevelser om hur det är att leva med en sjukdom, identifierar de indirekt hälsorelaterade "koncept" som är viktiga för dem. HTA-organ försöker ofta att hitta PROM som fångar dessa "koncept". En medvetenhet om vilka PRO:er som redan finns kan hjälpa patienter att beskriva sina upplevelser och "koncept" bättre för HTA-organen, så att de kan säkerställa att dessa PRO:er fångas upp.
- **Rekommendera PROM** – patientgrupper som har granskat PROM kan överväga att rekommendera dem som en del av patientrekommendationsprocesserna inom HTA.
- **Belysa behov** – patienter kan flagga PROM som inte har validerats med patientdelaktighet eller "koncept" som kräver att ett PRO utvecklas.
- **Granska HTA-resultat** – i många HTA-beslut tar man hänsyn till ekonomiska underlag som bygger på mätningar av hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL). HRQoL-mätningar bör vara logiska för patienterna eftersom dessa mätningar kan innebära skillnaden mellan positiva och negativa listningsbeslut.

Ytterligare resurser

- Food and Drug Association (2009). *Guidance for industry. Patient-reported outcome measures: Use in medicinal product development to support labelling claims*. Retrieved 6 January, 2016, from

<http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm193282.pdf>

Referenser

1. PROQOLID (2015). 'Free access level: Concept of interest'. Retrieved 6 January, 2016, from http://www.proqolid.org/about_proqolid
2. Staniszewska, S., Haywood, K.L., Brett, J., Tutton, L. (2012). 'Patient and public involvement in patient-reported outcome measures: Evolution not revolution'. *The Patient*, 5(2), 79-87.

Artiklar

A2-6.06-v1.1