

Valutazione degli esiti riferiti dal paziente (PRO)

Introduzione

Le valutazioni dell'efficacia clinica rispecchiano solitamente i risultati che sono importanti per i pazienti come sintomi, morbidità o mortalità.

Talvolta i risultati, ad esempio un attacco cardiaco, una crescita maligna (cancro), o morte, possono essere identificati e valutati usando una definizione clinica su qualcuno diverso dal paziente. Tuttavia cresce sempre più la consapevolezza che i trattamenti non dovrebbero essere soltanto efficaci dal punto di vista clinico ed economicamente vantaggiosi, ma dovrebbero essere anche accettabili e veramente auspicabili per il paziente. Le valutazioni dell'efficacia clinica non possono dirci cosa prova un paziente o come funziona, oppure cosa desidera ottenere con un trattamento. La misurazione di questo elemento di accettabilità richiede testimonianze basate sul paziente che comprendono valutazioni sul suo benessere.

A tal fine, si è focalizzato sempre più sullo sviluppo di esiti riferiti dal paziente (PRO), che sono basati sulla percezione del paziente di una malattia e del suo trattamento (adattato dalla definizione dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA)). Le valutazioni di esiti riferiti dal paziente (PROM) sono strumenti utilizzati per valutare e raccogliere dati sui PRO.

Perché sono importanti gli esiti

riferiti dal paziente?

Gli esiti riferiti dal paziente sono importanti perché forniscono il punto di vista del paziente su una malattia/un trattamento che non può essere rilevato con una misurazione clinica, ma che può essere importante per i pazienti (e la loro aderenza al trattamento) tanto quanto una misurazione clinica. Immaginate ad esempio uno scenario in cui una malattia cronica ostruttiva polmonare (COPD) viene diagnosticata a un paziente. Un breve esame di studi clinici relativi a trattamenti di COPD porta alla seguente scoperta:

Il tiotropio ha ridotto il numero di partecipanti soggetti a una o più esacerbazioni rispetto ai [beta agonisti a lunga durata d'azione] (indice di probabilità (OR) 0,86; intervallo di confidenza 95% (CI) 0,79 – 0,93)... Non è stata riscontrata nessuna differenza statisticamente significativa nel volume espiratorio forzato in un secondo (FEV(1)) o nello score dei sintomi tra i partecipanti trattati con il tiotropio e con i LABA.

Cosa indicano queste scoperte su come i pazienti percepivano il nuovo trattamento? Cosa indicano su come i pazienti erano in grado di svolgere le loro attività quotidiane? È necessaria una maggiore comprensione di cosa questi esiti significano per il paziente. Ad esempio:

- Una esacerbazione può portare a un ricovero ospedaliero? O si tratta di un colpo di tosse che si verifica a casa?
- L'analisi di laboratorio FEV(1) è qualcosa che influisce direttamente sul modo di funzionare dei pazienti?
- Lo score dei sintomi rileva come si sente il paziente o è una valutazione 'oggettiva dei sintomi?

Diversamente dai risultati clinici standard, i PRO forniscono una visione esclusiva su come una terapia può influire sul paziente. Individui con lo stesso stato di salute, diagnosi, o malattia possono avere percezioni differenti su come si

sentono e funzionano, poiché la loro capacità di far fronte alle limitazioni e alla disabilità e altri fattori possono modificare la percezione relativa alla soddisfazione con la propria vita. Le valutazioni PRO sono importanti poiché possono portare a una scienza medica maggiormente focalizzata sui benefici reali ottenibili per i pazienti.

La capacità di valutare il benessere come un risultato diviene particolarmente importante in situazioni cliniche in cui l'obiettivo principale del trattamento è il benessere del paziente, piuttosto che il prolungamento della vita o la riduzione degli eventi della malattia. Ad esempio, pazienti a cui è stata diagnosticata una malattia cronica che non costituisce un pericolo immediato per la vita possono essere maggiormente preoccupati del loro stato emotivo e della loro capacità di vivere una vita piena. Un paziente affetto da una malattia terminale può preoccuparsi maggiormente del proprio livello di comfort, della propria capacità di vivere più a lungo e dell'impatto che la propria malattia può avere sui suoi cari.

Quali risultati sono importanti? Come vengono valutati?

I PRO devono essere definiti con attenzione in modo da rilevare informazioni che sono importanti per i pazienti. Queste informazioni devono essere anche valutate accuratamente e – il più possibile – in un modo che consenta di confrontarle con altre valutazioni. Uno sviluppo insufficiente di concetti porterà alla valutazione di risultati che non sono importanti per i pazienti (pur essendo valutati accuratamente), mentre metodi di valutazione insufficienti accerteranno un risultato che è importante per i pazienti, ma che è difficile da interpretare.

Ciò significa che è importante come una domanda viene formulata: domande vaghe possono fornire informazioni vaghe

che non sono utili. Ad esempio, si può chiedere a un paziente 'Come si sente su una scala da 1 a 10?' (1 corrisponde a male e 10 a estremamente bene). È una domanda molto imprecisa. Domande più specifiche relative al benessere emotivo influenzato dalla mobilità, dalla respirazione, ecc. forniranno informazioni più dettagliate e specifiche. È pertanto fondamentale stabilire con precisione cosa misurare e quanto deve essere dettagliata la formulazione della domanda.

Nei PRO un 'concetto' è l'oggetto della valutazione, come ad esempio:

- Un sintomo o gruppo di sintomi
- Effetti su una funzione particolare o su un gruppo di funzioni, oppure
- Un gruppo di sintomi o funzioni mostrato per misurare la gravità di una condizione di salute.

Dopo aver stabilito il 'concetto', si pongono ai pazienti le domande relative ad esso. Queste domande sono note come 'voci'. Queste voci sono intese a comprendere il cambiamento del concetto.

Ad esempio, gli sperimentatori che esaminano la risposta a una terapia di pazienti affetti da malattia cronica ostruttiva polmonare (COPD) possono riconoscere che questi pazienti possono trovare più difficile eseguire delle attività di mattina. Il concetto che decidono di valutare è l'impatto e l'entità dei sintomi mattutini e la capacità dei pazienti di eseguire delle attività in quel momento della giornata. Le voci per rilevare questo concetto possono essere domande come:

- Questa mattina si è lavato completamente o si è lavato soltanto la faccia, ossia lavaggio del corpo, doccia, bagno?
- Si è vestito questa mattina?
- Si è mosso per casa nelle prime ore del mattino dopo aver assunto il medicinale?

Le diverse risposte che i pazienti possono dare a queste domande possono comprendere una gamma di risposte quali:

- Sì, l'ho fatto da solo
- Sì, ma ho avuto bisogno d'aiuto
- No, non ero in grado di farlo
- No, non l'ho fatto per altre ragioni

Ai pazienti deve essere data anche la possibilità di rispondere a un domanda successiva, quale 'Quanto è stato difficile per lei svolgere questo compito?'

In alcuni casi, le persone che prestano le cure o i dottori hanno sviluppato il concetto relativo a una malattia e gruppo di pazienti. Tuttavia, è stata sempre più riconosciuta la necessità per i pazienti stessi di aiutare a identificare e sviluppare i concetti.

Concetti principali valutati in PRO

- **Qualità della vita correlata alla salute (health-related Quality of Life – HRQoL)**

L'HRQoL è multidimensionale; essa costituisce la valutazione del paziente su una condizione di salute, e il suo trattamento, sulla propria vita quotidiana, includendo: funzione fisica, funzione psicologica, funzione sociale, funzione del ruolo, funzione emotiva, benessere, vitalità, stato di salute, ecc.

- **Soddisfazione del paziente**

Valutazione dei trattamenti, della preferenza del paziente, dei sistemi di erogazione dell'assistenza sanitaria e degli operatori sanitari, dei programmi di formazione del paziente, e dei dispositivi medicali.

- **Funzionamento fisico**

Limitazioni fisiche e restrizioni dell'attività, includendo: cura di se stesso, deambulazione, mobilità, sonno, sesso, disabilità.

- **Stato psicologico**

Influsso positivo o negativo e funzione cognitiva, includendo: collera, prontezza, autostima, sensazione di benessere, angoscia, capacità di affrontare la situazione.

- **Segni e sintomi**

Racconto di sintomi fisici e psicologici o di sensazioni non osservabili direttamente, includendo: energia e affaticamento, nausea, irritabilità.

- **Funzionamento a livello sociale**

Limitazioni nel lavoro o a scuola, partecipazione in comunità.

- **Aderenza al trattamento**

Racconti o osservazioni sull'uso attuale dei trattamenti.

- **Utilità**

L'utilità, o efficacia, è la capacità (percepita) di qualcosa di soddisfare bisogni o desideri. In economia sanitaria, l'utilità è l'unità di misura dell'intensità delle preferenze dei pazienti. Ad esempio, quanto sono importanti per i pazienti vari fattori come i sintomi, il dolore e la salute psicologica. È possibile quindi calcolare l'impatto di nuovi trattamenti su tali fattori e quindi sulla qualità della vita (quality of life, QoL). Si tratta di un approccio comune utilizzato dagli organismi preposti alla valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA), i quali offrono raccomandazioni sull'opportunità di finanziare i trattamenti (per esempio) da parte del Servizio sanitario nazionale.¹

Come misurare e interpretare?

La metodologia di misurazione è molto importante nella ricerca PRO. Dopo che il concetto e le voci sono stati identificati e specificati, occorre anche prendere attente decisioni su:

- Come le domande sono consegnate ai pazienti,
- Quando le domande sono consegnate ai pazienti,
- Come vengono registrate le risposte, e
- Come vengono interpretati i dati.

Generalmente i PRO sono misurati con questionari o sondaggi che sono:

- Completati dai pazienti stessi,
- Completati dal paziente in presenza del ricercatore, o
- Completati dal ricercatore durante un'intervista faccia a faccia o un'intervista telefonica.

I diversi approcci per la raccolta delle informazioni presentano punti di forza e punti deboli. Ad esempio, mentre l'impiego di intervistatori esperti riduce gli errori e assicura il completamento dei sondaggi, risorse di studio/trattamento non possono portare a questo.

È fondamentale che gli approcci e i metodi utilizzati siano rivolti alle percezioni dei pazienti e che i concetti attuali vengono valutati, piuttosto che focalizzarsi sull'intervistatore e sul modo in cui le domande vengono poste. Nell'esempio di COPD menzionato nella sezione precedente, i sintomi mattutini possono essere accertati in modo più affidabile se il questionario viene condotto al mattino, piuttosto che compilato più tardi nel corso della giornata.

I ricercatori che sviluppano questi strumenti devono fare ogni tentativo per assicurare la valutazione di concetti importanti per i pazienti in un modo che sia ripetibile e comprensibile. La tabella 1 qui di seguito fornisce una panoramica degli

aspetti importanti da considerare in PROM.

Aspetti da considerare in PROM.

Caratteristica	Descrizione
Attendibilità	Le valutazioni sono ripetibili e coerenti, e devono distinguere tra cambiamenti di risposta e cambiamenti dovuti ad errori nella gestione
Validità	
Validità apparente	Misure che si intendono valutare
Validità del criterio	Valutazioni di aspetti che sono davvero importanti per i pazienti
Validità dei contenuti	La misura in cui uno strumento copre tutte le dimensioni chiave di rilevanza
Validità di costrutto	Le valutazioni riflettono ciò che avviene nella realtà
Capacità di risposta	Cambiamento delle valutazioni in risposta al cambiamento nell'HRQoL
Praticità	Le valutazioni sono facili da ottenere, lo strumento è facile da gestire.
Facilità d'interpretazione	Il significato delle valutazioni è compreso dai medici o dai ricercatori piuttosto che dai pazienti o da altri.

Esiti riferiti dal paziente, valutazione delle tecnologie sanitarie, e coinvolgimento del

paziente

Molti organismi di valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA) fanno affidamento sulla sintesi delle prove per esprimere raccomandazioni relative all'accesso a nuove terapie. L'HTA fa affidamento in larga misura sulla ricerca **quantitativa** basata sui dati clinici e l'esperienza dei pazienti, fornita dai PROM.

Chiaramente una parte considerevole del coinvolgimento del paziente nell'uso di PRO dovrebbe avvenire nelle fasi di sviluppo clinico. Tuttavia, dopo che è stata presentata la richiesta di autorizzazione per l'immissione sul mercato, questo tipo di coinvolgimento potrebbe essere troppo oneroso.

Molti PROM non sono stati sviluppati con una vasta partecipazione dei pazienti.²

Ciò significa che i PROM non valutano necessariamente concetti importanti per i pazienti. C'è un certo numero di cose che gruppi di pazienti possono fare per far notare questa lacuna prima, durante e dopo lo sviluppo del PROM:

- **Valutazione e revisione dei PROM** – I pazienti e i gruppi di pazienti possono apprendere a valutare la qualità dei PROM. Possono poi utilizzare le informazioni ottenute per informare gruppi di pazienti simili in merito a quali misure sono o non sono rilevanti. Ciò può essere particolarmente importante per pazienti che acconsentono a partecipare a studi clinici.
- **Identificazione della necessità dei PROM** – Esistono alcune iniziative che stanno coinvolgendo i pazienti e che riconoscono la necessità di eseguire i PROM. Ciò è particolarmente importante per società che devono identificare misure agli inizi dello sviluppo di un medicinale. La FDA ha anche assunto una certa leadership in questo campo (per maggiori informazioni, vedi

<http://www.patientnetwork.fda.gov/>)

- **Sviluppo e valutazione di strutture concettuali e/o teoriche** – La validazione di questi strumenti richiedere una ricerca qualitativa con i pazienti. Sebbene i pazienti siano stati consultati in passato, è stata identificata la necessità di collaborare con i pazienti e di accordare loro un maggiore influsso nello sviluppo dei PROM.
- **Fornire concetti attraverso la consapevolezza dei PRO** – Se i pazienti descrivono esperienze relative a cosa significa avere una malattia, essi identificano indirettamente concetti di salute che sono molto importanti per loro. Gli organismi HTA cercano spesso di trovare PROM che rilevano questi concetti. La conoscenza di quali PRO esistono già potrebbe aiutare i pazienti a meglio descrivere le loro esperienze e i concetti agli organismi HTA per assicurare che i PRO vengano rilevati.
- **Appoggiare i PROM** – Gruppi di pazienti che hanno revisionato i PROM possono valutare la possibilità di appoggiarli come parte dei processi di input del paziente per la HTA.
- **Evidenziare le necessità** – I pazienti potrebbero anche voler segnalare PROM che non sono stati validati con il coinvolgimento del paziente o concetti che richiedono lo sviluppo di un PRO.
- **Revisione dei risultati HTA** – Molte decisioni HTA considerano l'aspetto economico che è basato sulle valutazioni della qualità della vita correlata alla salute (HRQoL). Le valutazioni HRQoL dovrebbero avere senso per i pazienti poiché queste valutazioni possono costituire la differenza tra decisioni di omologazione di un medicinale positive e negative.

Ulteriori risorse

- Associazione per gli alimenti e i medicinali degli Stati Uniti (2009). *Orientamenti per l'industria. Misure di*

esiti riferiti da pazienti: utilizzo nello sviluppo di prodotti medicinali al fine di supportare le dichiarazioni in etichetta. Scaricata il 6 gennaio 2016, da

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

Riferimenti bibliografici

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.

A2-6.06-v1.1