

## **Patient-reported outcomes (PROs): la visione di FDA ed EMA nel processo di registrazione del farmaco**

Il ruolo sempre più centrale che il paziente ha nelle cure che lo riguardano ha dato impulso allo sviluppo di strumenti per misurare gli esiti soggettivi che il paziente percepisce. Nel corso di alcuni decenni la tecnologia di sviluppo dei questionari e dell'analisi dei dati raccolti si è evoluta, con un aumento della precisione di misurazione degli esiti riportati dai pazienti.

Oggi è diffusa la consapevolezza che le misurazioni effettuate direttamente dal paziente possono integrare i dati di efficacia e di tollerabilità, abitualmente utilizzati per registrare un farmaco e valutarne l'impiego in clinica. Un approccio moderno e centrato sul "valore" del farmaco deve integrare i dati di efficacia e di tollerabilità con dati di "utilità" (che possiamo intendere come dati che indicano quanto il paziente percepisca quel farmaco utile a controllare/risolvere il suo problema di salute), di "preferenza" (tra due farmaci aventi la stessa indicazione terapeutica), di "accettabilità" (per farmaci che devono essere assunti tramite un erogatore o altro dispositivo), e dati di "convenienza" (in senso economico, ma correlato al risultato clinico che quel farmaco produce).

Va ricordato che il giudizio espresso dal paziente su una certa esperienza, ad esempio la percezione di un sintomo e quanto questo impatta sulla vita quotidiana, è generalmente differente da quello che il medico o l'infermiere possono valutare. Su tale discrepanza di giudizio, che giustifica la raccolta del dato da chi vive in prima persona l'esperienza di malattia, esistono numerosi articoli in letteratura, per cui mi limito a segnalarne uno dei più recenti<sup>(1)</sup>.

Per attribuire al dato soggettivo una dignità scientifica che gli permetta di essere considerato quanto i dati oggettivi, è necessario che sia chiaro cosa misurare e che venga seguita una metodologia validata per sviluppare i questionari di misurazione da sottoporre ai pazienti. Inoltre le tecniche di analisi dei dati devono essere quelle tipiche delle scienze sociali, specializzate nella rilevazione della soggettività poiché gli esiti misurati sono relativi a stati e processi di salute-malattia così come vengono esperiti e percepiti dalle persone<sup>(2)</sup>.

Esistono oggi numerosi questionari utili alla misurazione degli outcomes misurati dai pazienti (Patient-Reported Outcomes, PROs). Alcuni sono detti generici, in quanto in grado di misurare lo stato generale di salute in una popolazione (quindi soggetti non necessariamente ammalati). Tra questi strumenti i più noti sono lo Short Form 36 (SF-36), SF-12, il Nottingham Health Profile, il Sickness Health Profile, il WHO Health Profile ecc. Altri strumenti sono specifici per malattie, oppure per sintomi (es. dolore) o età (es. questionari pediatrici).

Sono stati sviluppati anche questionari per misurare le preferenze dei pazienti relativamente a opzioni terapeutiche.

Al fine di evitare che il dato soggettivo sia visto e utilizzato dall'industria farmaceutica solo come strumento "promozionale" ma assuma una maggiore dignità scientifica, tanto da poterlo usare in ambito decisionale, le autorità regolatorie statunitensi ed europea (FDA ed EMA) hanno mostrato interesse per i PROs e hanno prodotto dei documenti per inquadrare l'argomento, esplorandolo nelle sue componenti e identificando procedure atte a dare al dato soggettivo un utile valore informativo.

Tuttavia, tale approccio di conoscenza e di regolamentazione è stato condotto diversamente negli Stati Uniti e in Europa e in entrambi i casi si è reso necessario chiarire alcuni aspetti di fondo e porre alcuni paletti all'impiego di questi dati, oltre che sottolineare la persistenza di alcuni punti ancora controversi sull'interpretazione dei dati riportati dal paziente.

La FDA ha espresso già a metà dello scorso decennio interesse per i PROs. Tale interesse si concretizza oggi in un documento (aggiornato nel 2009) rivolto all'industria farmaceutica e scaricabile dal sito dell'FDA: "*Guidance for Industry. Patient-reported outcome measure: use in medical product development to support labeling claim*"<sup>(3)</sup>. Questo documento è destinato all'industria farmaceutica e prende in considerazio-

ne tutti gli aspetti di un protocollo sperimentale di un farmaco che debba valutare anche l'impatto che tale terapia ha sul paziente.

La possibilità di inserire nel foglietto illustrativo del farmaco un'affermazione (*claim*) sulla possibilità di ottenere un netto miglioramento della qualità della vita correlata alla salute è un obiettivo ambizioso che può assicurare a un farmaco un vantaggio competitivo. Tale affermazione, tuttavia, va sostenuta con dati prodotti secondo la metodologia corretta che la *guidance* FDA esamina nei suoi diversi aspetti.

Nella *guidance* il PRO è definito come qualunque esito relativo allo stato di salute del paziente da lui/lei riportato senza alcuna interpretazione da parte del clinico o altro operatore sanitario. È una condizione necessaria che per le misurazioni si impieghino strumenti sviluppati espressamente per tali misurazioni, le cui capacità di misura siano state opportunamente documentate.

Nello sviluppo di un farmaco sperimentale che tratti una malattia (il farmaco agisce sul meccanismo di malattia) il ruolo che l'outcome misurato dal paziente può avere è secondario all'endpoint primario. Tuttavia, nel caso di un farmaco per il trattamento dei sintomi di una malattia (farmaco sintomatico) il PRO può essere assunto come endpoint primario.

È necessario che lo strumento di misurazione della soggettività del paziente sia stato sviluppato con la corretta metodologia di sviluppo di tali strumenti. Esistono una serie di requisiti che devono essere soddisfatti affinché uno strumento pensato per la misurazione soggettiva sia definito valido allo scopo. La letteratura sull'argomento presenta numerosi contributi anche sul modo di rispondere al quesito posto dal questionario, in quanto differenti modalità di risposta (es. analogo visivo lineare, con o senza punti fissi, scala Likert, *rating scale*, etc) possono generare punteggi differenti in risposta allo stesso stimolo. Inoltre, i termini usati tra le opzioni di risposta devono essere ben interpretabili dal paziente (ad esempio, come definire "normale" per una popolazione generale, come definire sintomi che possono avere nomi diversi in differenti realtà geografiche ecc.).

Uno strumento progettato e costruito per misurare la soggettività di differenti pazienti deve inoltre essere non solo specifico per le caratteristiche di quei soggetti, ma anche sensibile alle variazioni di intensità dei sintomi, della disabilità ecc. La capacità di misurare differenze tra pazienti con la stessa malattia di diversa gravità o tra momenti di-

versi (es. prima e dopo la terapia) nello stesso paziente richiede di definire qual è la minima differenza clinicamente importante (Minimally Important Difference, MDI). Il gran numero di contributi scientifici sull'argomento esprime sia l'importanza di tale punto in termini pratici sia la difficoltà nell'identificare il MDI nelle varie malattie<sup>(4)</sup>.

L'importanza di utilizzare i PROs per ottenere un *claim* (quindi un'affermazione ufficiale sull'effetto del farmaco su *outcomes* misurati direttamente dal paziente) emerge da una revisione condotta sui Drug Approval Packages (DAPs) di 116 New Molecular Entities (NMEs) e Biologic License Applications (BLAs) sottoposti alla FDA nel quinquennio 2006-2010. Di questi NMEs e BLAs 16 erano oncologici, 11 neurologici, 10 cardiovascolari/renali, 10 anestesilogici/analgesici e reumatologici, 8 antivirali, 8 gastroenterologici, 8 anti-infettivi e oftalmologici, 7 metabolici/endocrinologici, 7 psichiatrici, 5 per l'apparato genitale e urologico, 3 respiratori/allergologici, 3 dermatologici/odontoiatrici ecc. Tra le richieste presentate alla FDA, solo il 24% dei farmaci sottoposti hanno ottenuto un *claim* su PROs.

Nessun farmaco antivirale, oncologico e dermatologico ha avuto il *claim*.

I PROs rappresentavano l'endpoint primario in 20 dei 28 farmaci che hanno avuto il *claim* (71%) ed erano tutti basati sui sintomi<sup>(5)</sup>. A titolo di confronto, i dati pubblicati da Willke<sup>(6)</sup>, relativi al periodo 1997-2002, riportano che il 30% dei farmaci sottoposti alla FDA avevano ricevuto un *claim*, a dimostrazione che la *Guidance* emessa dalla FDA ha permesso di operare una selezione più stretta sui dati PROs.

Le motivazioni del rifiuto del *claim* sono riportate da DeMuro et al.<sup>(7)</sup>. I rifiuti sono stati causati da:

a) impiego di uno strumento (questionario) giudicato inadatto all'uso, in quanto di non dimostrata validità di contenuto, insufficienti dati di validazione nella popolazione di interesse, debole relazione tra l'oggetto della misurazione e il *claim* proposto (complessivamente queste cause incidevano per il 38% dei casi di rifiuto);

b) inappropriatelyzza del disegno sperimentale degli studi (es. studi open label), scarsa significatività clinica, mancanza di dati (complessivamente queste cause interessavano il 27% dei rifiuti);

c) mancanza di un beneficio clinico operato dal trattamento (14%), per cui la terapia studiata non migliora, anzi talora peggiora, la malattia del paziente;

d) analisi statistiche inappropriate o non meglio definite nel protocollo di studio (11%);

e) aspetti amministrativi (10%), cioè mancanza della documentazione del training agli investigatori sull'uso corretto degli strumenti di misura soggettiva e mancata fornitura di copia degli strumenti alla FDA.

Alla luce dell'elevata percentuale di rifiuti, la disponibilità della *Guidance* della FDA pubblicata nel 2009 può sicuramente guidare a ottemperare meglio alle richieste del regolatore.

In Europa l'agenzia del farmaco fu fondata nel periodo storico in cui la Qualità della Vita correlata alla salute (Health-Related Quality of Life, HRQoL) ed altri PROs emergevano come componenti importanti della valutazione dei farmaci. Nonostante questo, tuttavia, l'EMA non ha prodotto un formale documento per definire come inserire tali dati nel processo autorizzativo di un farmaco.

Nel 2005 l'EMA (allora EMEA) pubblicò una "*Reflection Paper on the Regulatory Guidance for the Use of Health-Related Quality of Life Measures in the Evaluation of Medicinal Products*", un documento che, per stessa affermazione dell'EMA, non è una "*guidance*" (come il documento FDA), ma che esamina criticamente tutti gli aspetti rilevanti alla metodologia della misurazione di *outcomes* soggettivi (impiego di strumenti che catturano gli aspetti rilevanti della malattia, strumenti validati, utilizzati prima e dopo il trattamento proposto, dati soggettivi subordinati al dato di efficacia clinica nelle malattie gravi che espongono il paziente al rischio di morte).

Nonostante l'assenza di un documento guida, in Europa nel periodo dal 1995 al 2003 furono prodotte 53 diverse linee guida per la gestione di numerose malattie (asma, BPCO, insufficienza cardiaca, emicrania, sclerosi multipla, disturbo bipolare, diabete mellito e tante altre). In oltre la metà (53% dei documenti) erano incluse raccomandazioni sull'impiego di misurazioni HRQoL e PROs. Nella maggioranza dei casi i documenti identificavano la HRQoL come oggetto di misurazione, e in 10 di queste linee guida (38% dei casi) l'*outcome* soggettivo era considerato *endpoint* primario o secondario (nella rinocongintivite allergica, nel cancro, nella BPCO, nella sindrome dell'intestino irritabile, nell'osteoartrite, nel dolore, nella malattia di Parkinson, nell'artrite reumatoide, nell'angina stabile e nel dolore neuropatico). Nell'artrite reumatoide, cancro e angina stabile la misurazione della

HRQoL era raccomandata come possibile *endpoint* primario. Il documento sul trattamento dell'HIV indicava, invece, che i dati soggettivi dovevano essere considerati solo come *endpoint* aggiuntivi di tollerabilità.

L'identificazione di appropriati strumenti non era costantemente riportata in questi documenti. Nonostante il questionario Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ), generalmente considerato uno specifico indicatore di HRQoL per pazienti con malattie respiratorie ostruttive, fosse citato come esempio di strumento per la misurazione dei sintomi, nella maggioranza delle linee guida non erano riportati specifici o generici questionari da utilizzare e i documenti si limitavano a raccomandare l'impiego di strumenti validati appropriatamente.

Dei 237 farmaci registrati dal 1995 al 2003, 81 (34%) includevano nella loro documentazione anche dati PROs (generalmente HRQoL). I PROs erano stati misurati soprattutto con farmaci antineoplastici, gastrointestinali, genitourinari, antiinfettivi, neurologici e muscolo-scheletrici.

Pertanto, in Europa, pur in assenza di uno specifico documento guida, oltre la metà delle documentazioni dei nuovi farmaci contenevano dati PROs, a riprova che la misurazione era considerata di interesse anche senza la prospettiva di vedere il dato inserito formalmente nel foglietto illustrativo<sup>(8)</sup>.

L'interesse sui PROs in Europa ha determinato anche la costituzione di un gruppo di lavoro che ha prodotto una "guidance" sull'applicazione di nuove metodologie per lo sviluppo dei farmaci.

Nello sviluppo clinico, tra i "surrogate endpoint" trovano spazio anche i PROs, la cui misurazione viene ipotizzata per ottenere un *claim*. In tal caso il gruppo di lavoro fornisce una serie di procedure da seguire (specificare quale PROs si vuole misurare, lo strumento migliore per misurare, effettuare studi randomizzati in cieco, riportare sempre i dati di efficacia) per poter sottoporre i dati soggettivi.

Sul sito dell'EMA è possibile trovare quanto emerso da un workshop (effettuato il 2 maggio 2012), del gruppo di lavoro in oncologia. I partecipanti al workshop si proponevano di raccogliere opinioni e informazioni per produrre un'appendice alla linea guida sulla valutazione dei farmaci antitumorali umani centrata sulla misurazione della HRQoL e sui PROs. Nel documento sono riportati i pareri positivi sulla misurazione degli *outcomes* soggettivi espressi dai rappresen-

tanti dei pazienti, dell'industria e di coloro che si occupano di *Health Technology Assessment*<sup>(9)</sup>.

L'evoluzione delle tecnologie impiegate in ricerca clinica, la necessità di avere dati PROs confrontabili facilmente e rapidamente con misurazioni precedenti e l'interesse a misurare ciò che effettivamente concerne il singolo paziente con poche ma essenziali e mirate domande, ha dato impulso a questionari elettronici. Nel mentre in ambito regolatorio si discute sulla metodologia per raccogliere i PROs, l'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) pubblica le raccomandazioni per validare i sistemi elettronici di raccolta dei PROs<sup>(10)</sup>. Inoltre, grazie alle tecnologie informatiche, sempre più si stanno affermando i questionari adattativi che decidono in tempo reale quali *item* somministrare a seconda delle risposte ottenute, estraendoli da un repertorio predisposto. In tal modo è possibile stimare lo stato della persona con la massima precisione e il minor numero possibile di domande<sup>(2)</sup>.

L'impiego dei PROs in ambito decisionale è stato applicato anche nel determinare il "valore" dei farmaci da inserire nei prontuari di enti sanitari. Sono stati pubblicati esempi di come integrare i dati di efficacia e tollerabilità con misurazioni di qualità della vita, così da attribuire ai farmaci un valore e un beneficio per la società e determinare una maggiore sostenibilità del servizio sanitario<sup>(11)</sup>.

In conclusione, i PROs hanno sicuramente un razionale d'uso in ricerca clinica e sanitaria, ed esiste una tecnologia matura e, ormai, ben nota che permette la loro misurazione. Esistono alcuni aspetti controversi su cui c'è dibattito e sono concretamente presenti delle innovazioni tecnologiche per affinare ulteriormente la misurazione dei PROs.

Le autorità regolatorie statunitensi ed europee sono consapevoli delle potenzialità e del valore di tali misurazioni, al punto di aver emesso dei documenti per sviluppare il rigore metodologico con cui tali dati devono essere raccolti e utilizzati.

L'impiego di dati riportati dai pazienti consente valutazioni più accurate di farmaci da inserire in prontuari terapeutici e ciò si riflette positivamente anche sul peso economico che un ente sanitario deve sostenere per garantire le cure ai propri assistiti.

Il ruolo centrale del paziente nei sistemi sanitari avanzati richiede tali dati e la tecnologia consente misurazioni accurate e veloci anche nella pratica clinica quotidiana.

Il numero elevato e crescente di pubblicazioni sull'argomento testimonia che sempre più si misura e si considera il percepito del paziente e questo non solo tra coloro che sono affetti da malattie terminali ma anche tra chi convive a lungo con una malattia cronica.

---

## Bibliografia

- 1) Flores LT, Bennett AV, Law EB et al. Patient-Reported Outcomes vs. clinician symptom reporting during chemoradiation for rectal cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2012; 5(4): 119-124.
- 2) Niero M. La personalizzazione nella ricerca quantitativa. Franco Angeli, Milano, 2008.
- 3) <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm193282.pdf>
- 4) Revicki D, Hays RD, Cella D, Sloan J. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(2): 102-109.
- 5) Gnanasakthy A, Mordin M, Clark M et al. A review of Patient-Reported Outcome Labels in the United States: 2006 to 2010. *Value Health* 2012; 15(3): 437-442.
- 6) Willke RJ, Burke LB, Erickson P. Measuring treatment impact: a review of patient-reported outcomes and other efficacy end points in approved product labels. *Control Clin Trials* 2004; 25(6): 535-552.
- 7) DeMuro C, Clark M, Mordin M et al. Reasons for rejection of Patient-Reported Outcome label claims: a compilation based on a review of patient-reported outcome use among new molecular entities and biologic licenses applications, 2006-2010. *Value Health* 2012; 15(3): 443-448.
- 8) Szende A, Leidy NK, Revicki D. Health-Related Quality of Life and other Patient-Reported Outcomes in the european centralized drug regulatory process: a review of guidance documents and performed authorizations of medicinal products 1995-2003. *Value Health* 2005; 8(5): 534-548.
- 9) [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2012/12/WC500135920.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/12/WC500135920.pdf)
- 10) Zbrozek A, Hebert J, Gogates G et al. Validation of electronic systems to collect Patient-Reported Outcome (PRO) data - Recommendations for clinical trial teams: Report of the ISPOR ePRO systems validation good research practices task force. *Value Health* 2013; 16(4):480-489.
- 11) Seigfried RJ, Corbo T, Saltzberg MT et al. Deciding which drugs get onto the formulary: a value-based approach. *Value Health* 2013; 16(5): 901-906.