

## Coinvolgimento/attivazione del paziente con SM: dai *Patient-Reported Outcomes* (PROs) ai programmi di supporto al paziente (PSP)

Pietro Iaffaldano

UOC Neurofisiopatologia – Centro Sclerosi Multipla, Università degli Studi di Bari Aldo Moro

### Introduzione

I *Patient-Reported Outcomes* (PROs), ovvero “qualsiasi tipo di rilevazione sullo stato di salute che venga direttamente dal paziente”, sia che si riferisca alla qualità della vita in un’accezione multidimensionale, sia che si tratti di una indicazione più circoscritta, che riguardi per esempio determinati sintomi o effetti collaterali di una terapia specifica, sono oggetto di attenzione da parte di coloro i quali si occupano di patologie croniche come la sclerosi multipla (SM)<sup>(1)</sup>.

Nella SM, così come per altre patologie, il paziente deve essere considerato il centro o il fulcro attorno al quale si organizza tutta l’attività clinica relativa alla gestione della malattia.

Negli ultimi anni, i PROs sono sempre più frequentemente oggetto di studio sia nell’ambito dei *trial* clinici, sia nell’ambito degli studi di *Real-World-Evidence* (RWE).

Una delle ragioni di questo crescente interesse è legata al fatto che attraverso la rilevazione dei PROs la rilevazione dell’efficacia delle terapie è spostata dal clinico al paziente senza alcuna intermediazione.

I PROs devono essere raccolti attra-

verso questionari standardizzati. Le informazioni da registrare possono riguardare sintomi, stati funzionali, percezioni, o anche aspetti legati alle terapie come la praticità e la tollerabilità di determinati farmaci. Le indicazioni contenute nei PROs sono di fondamentale importanza perché danno la misura di ciò che è maggiormente rilevante per il benessere dei pazienti riguardo al loro stato di salute e alla gestione delle terapie.

Si tratta, in buona sostanza, di dati, informazioni, segnalazioni, preferenze, suggerimenti dati dai pazienti per i pazienti senza alcun filtro che ne snaturerebbe la veridicità.

Ogni malato certamente ha una personalissima percezione della propria malattia, dei sintomi, degli effetti collaterali, dell’importanza della qualità di vita e tutti questi elementi possono variare, anche notevolmente, a seconda di molte variabili: condizioni sociali e familiari, età, stato di salute psicofisica complessiva, gravità e stadio della patologia, pesantezza degli effetti collaterali su quel determinato paziente e così via. Ma non solo: lo stesso paziente, in diverse fasi della sua malattia o della sua vita, potrebb-

be dare maggiore o minore rilevanza agli effetti collaterali di una stessa terapia. Ogni informazione fornita da ciascun paziente mediante i PROs non può essere sostituita da ciò che riporta il medico che esamina la situazione dall’esterno senza avere una percezione diretta di ciò che prova il paziente. Il giudizio clinico, naturalmente, è imprescindibile per la cura del paziente, ma non può e non deve essere confuso con il vissuto della persona malata. Le informazioni oggettive (del medico) e soggettive (del paziente) si possono e si devono integrare e completare vicendevolmente sia nella fase di cura sia nel caso, eventuale, di partecipazione a uno studio clinico.

Durante la cura il PRO è utile per valutare l’opportunità di personalizzazione del programma terapeutico individuale. Nella ricerca clinica, invece, la rilevazione dei PROs può suggerire od orientare gli studi verso terapie più accettabili per i malati. I PROs possono essere rilevanti anche nel processo di realizzazione e di valutazione dei prodotti farmaceutici, poiché contengono le indicazioni fornite dai pazienti ai quali i prodotti

terapeutici sono direttamente destinati. Ormai già da alcuni anni la FDA ha pubblicato una guida sull'utilizzo dei PROs come strumento di accreditamento delle dichiarazioni stampate nelle etichette dei prodotti medici e farmaceutici <sup>(2)</sup>. L'agenzia americana, infatti, avendo ritenuto i PROs un ottimo strumento, ne ha regolamentato diverse modalità di utilizzo: elaborazione, verifica e modifica degli strumenti di raccolta delle informazioni, oltre che valutazione dei dati in essi contenuti. Per poter utilizzare le informazioni contenute nei PROs, è necessario elaborare i dati in modo da renderli scientificamente misurabili e catalogabili, cosa non facile trattandosi di dati soggettivi <sup>(1)</sup>.

## Le caratteristiche dei PROs utilizzati nella SM

I PROs vengono raccolti mediante la somministrazione di questionari direttamente ai pazienti. Questi strumenti possono rilevare la percezione del paziente su quella che viene definita la "qualità di vita" o su singoli e specifici aspetti della malattia, come ad esempio la percezione del dolore, la presenza di vissuti depressivi o ancora la presenza di disturbi della sfera sessuale. I PROs che vengono utilizzati nei *trial* clinici e nelle raccolte dati che contribuiscono allo sviluppo della RWE devono essere sottoposti a processi di validazione e standardizzazione.

Di recente, inoltre, è stato sottolineato come sia importante che i questionari per la rilevazione dei PROs siano elaborati e validati con il con-

tributo della rappresentanza dei pazienti sia per l'inserimento di contenuti ritenuti più rilevanti dal punto di vista del malato, sia per il migliore utilizzo di una terminologia comprensibile ai non addetti ai lavori.

I PROs possono essere suddivisi in 2 categorie: generici o specifici. Le misure generiche includono domande che possono essere rivolte sia a soggetti sani, sia a pazienti affetti da una ampia varietà di disturbi.

Ci sono poi PROs che sono specifici per una determinata patologia, per specifici sintomi o per sintomi raggruppati in domini <sup>(1,3)</sup>. Un elenco, non esaustivo, di alcuni PROs utilizzati nella SM è riportato nella Tabella 1, dove i PROs sono classificati come SM-specifici o generici.

## I vantaggi dei PROs

Lo studio dei PROs può permettere di conoscere meglio l'esperienza del paziente rispetto alla patologia e rispetto all'impatto delle terapie. Nell'ambito degli studi clinici di fa-

se III e di fase IV, l'inserimento dei PROs permette di valutare l'effetto della terapia su misure globali come la qualità della vita o misure specifiche come la presenza/assenza di sintomi depressivi.

Questi risultati sono complementari rispetto ai dati di efficacia clinica e strumentale misurati con la risonanza magnetica cerebrale. Per la gran parte dei farmaci modificanti il decorso della malattia approvati per la terapia della SM, i dati provenienti da studi clinici di fase III e fase IV mostrano un vantaggio della terapia su diversi parametri riportati dai pazienti <sup>(4-7)</sup>.

## I limiti dei PROs

I problemi principali legati alla raccolta dei PROs sono rappresentati da:

- la presenza di domande irrilevanti per i pazienti che possono distrarre o infastidire i pazienti, che possono percepire come la loro visione della malattia non sia pienamente apprezzata <sup>(1,3)</sup>;

Dominio esplorato	PROT	Tipologia	Tempo necessario per la compilazione, minuti
Qualità della vita	MSQoL-54	SM-Specifica	10-15
	SF-36	Generica	10
	EQ-5D	Generica	2
Fatica	FSS	SM-Specifica	2
	MFIS	SM-Specifica	3
Depressione	BDI-II	Generica	3
	MSDRS	SM-Specifica	5
Disabilità neurologica	PDDS	SM-Specifica	3
	MSIS-29	SM-Specifica	5

MSQoL-54 = Multiple Sclerosis Quality of Life-54; SF-36 = 36-Item Short Form Survey; MSDRS = Multiple Sclerosis Depression Rating Scale; FSS = Fatigue Severity Scale; BDI = Beck's Depression Inventory; MFIS = Modified Fatigue Impact Scale; MSIS-29 = The Multiple Sclerosis Impact Scale; PDDS = Patient Determined Disease Steps.

Tabella 1. I principali PROs utilizzati nella SM raggruppati per dominio esplorato.

• i punteggi finali dei PROs sono il frutto di un algoritmo che può essere messo in atto solo se il paziente ha risposto a tutte le domande. Spesso i pazienti saltano delle risposte e pertanto non si generano tutti i punteggi<sup>(1,3)</sup>.

L'utilizzo dei PROs nella pratica clinica potrebbe migliorare la relazione medico-paziente, ma sicuramente esistono diversi ostacoli all'utilizzo *rutinario* di queste misure. Innanzitutto, il limite principale è rappresentato dal fattore tempo. I pazienti devono permanere più tempo negli ambulatori per poter compilare i questionari cartacei. I questionari devono essere poi elaborati in un secondo momento e il risultato pertanto non è immediatamente disponibile al clinico. Questo tipo di approccio è spesso usato nella ricerca clinica a fini puramente scientifici, ma non ha alcun impatto sulla pratica clinica.

## Approcci per il futuro

Per migliorare la capacità di raccolta, di elaborazione e per permettere una più rapida fruizione delle informazioni contenute nei PROs l'approccio più efficiente risiede nell'utilizzo di *device* elettronici per la compilazione dei questionari. I pazienti possono compilare i questionari in sala d'attesa, lo strumento elettronico elabora in tempo reale le risposte fornite dal paziente e i risultati possono essere discussi direttamente con il medico durante la visita. Questo approccio futuristico è ancora lontano dalla pratica clinica dei Centri SM, ma è quanto si sta cercando di valu-

tare in una serie di studi di fase IV atti alla valutazione della fattibilità di tali strumenti nella pratica.

I dati ottenuti dai PROs potrebbero essere utili per identificare aspetti legati all'evoluzione della patologia che ad oggi i dati clinici e strumentali non sono in grado di fornire<sup>(8)</sup>. In futuro dovranno essere implementate delle piattaforme che possano mettere insieme i dati provenienti dalla pratica clinica e dati strumentali, raccolti ad esempio attraverso il Registro Italiano SM<sup>(9)</sup>, e PROs raccolti con piattaforme costruite *ad hoc*.

## Programmi di supporto al paziente (PSP)

Con l'espressione programmi di supporto al paziente (PSP) si intende un gruppo eterogeneo di attività offerte ai pazienti in terapia con specifici farmaci dalle Aziende farmaceutiche produttrici del farmaco stesso. Questi programmi possono comprendere diverse attività, quali ad esempio:

- consulenza telefonica infermieristica per la gestione degli eventi avversi;
- consulenza infermieristica domiciliare per il *training* di utilizzo dei device per auto-somministrazione dei farmaci iniettivi;
- programmi per il monitoraggio dell'aderenza alla terapia;
- consegna a domicilio dei farmaci;
- supporto all'esecuzione degli esami di *screening* per l'avvio di determinate terapie o per l'esecuzione degli esami di monitoraggio.

I PSP sono nati per incentivare l'aderenza ai trattamenti. Nell'ambito del-

la SM sono stati avviati quando ci si è resi conto che l'efficacia dei farmaci immunomodulanti iniettivi era strettamente legata all'aderenza.

I pazienti che per diverse cause non rispettavano la posologia del trattamento erano più a rischio di presentare riattivazioni della malattia.

Queste riattivazioni non erano da considerare un fallimento della terapia proprio perché legate alla mancata assunzione regolare del farmaco.

Le prime esperienze di PSP legate ai farmaci iniettabili di prima linea, interferone beta e glatiramer acetato, hanno permesso di dimostrare che se il paziente viene supportato nella gestione degli eventi avversi lievi (come le reazioni cutanee o sistemiche alla somministrazione dei farmaci iniettabili), si può migliorare l'aderenza al trattamento e si ottiene una migliore efficacia della terapia<sup>(4,10)</sup>.

Con l'avvento di terapie più complesse dal punto di vista della sicurezza, ma che hanno schemi di somministrazione semplificati o che sono effettuate direttamente presso il Centro SM (con aderenza del 100%), il focus dei PSP si è spostato sulla gestione degli esami di monitoraggio, con piattaforme dedicate per ricordare al paziente gli appuntamenti, alla possibilità che gli accertamenti vengano realizzati direttamente dalla agenzia incaricata di realizzare il PSP.

## Conclusioni

Le esperienze fin qui prodotte rispetto al coinvolgimento dei pazienti nella raccolta di informazioni riguardanti il loro stato di salute, la

percezione dell'impatto delle terapie e rispetto ai sintomi invisibili della malattia hanno accresciuto le conoscenze degli operatori sanitari, i neurologi in particolare, della SM.

Con lo sviluppo tecnologico e con l'ampia diffusione dei *device* di automonitoraggio i PROs, raccolti anche attraverso i PSP, saranno sempre più utilizzati dalla comunità scienti-

fica per stabilire quali siano i migliori approcci terapeutici nelle diverse fasi della malattia per ogni singolo paziente, realizzando di fatto la cosiddetta medicina personalizzata.

## Bibliografia

1. D'Amico E, Haase R, Ziemssen T. Review: Patient-reported outcomes in multiple sclerosis care. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;33:61-66.
2. U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research; U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research; U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:79.
3. Khurana V, Sharma H, Afroz N, et al. Patient-reported outcomes in multiple sclerosis: asystematic comparison of available measures. *Eur J Neurol*. 2017;24(9):1099-1107.
4. Hupperts R, Ghazi-Visser L, Martins Silva A, et al. The STAR Study: a real-world, international, observational study of the safety and tolerability of, and adherence to, serum-free subcutaneous interferon  $\beta$ -1a in patients with relapsing multiple sclerosis. *Clin Ther*. 2014;36(12):1946-1957.
5. Greiner P, Sawka A, Imison E. Patient and Physician Perspectives on MSdialog, an Electronic PRO Diary in Multiple Sclerosis. *Patient*. 2015;8(6):541-50.
6. Foley JF, Nair KV, Vollmer T, et al. Long-term natalizumab treatment is associated with sustained improvements in quality of life in patients with multiple sclerosis. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:1035-1048.
7. Arroyo R, Bury DP, Guo JD, et al. Impact of alemtuzumab on health-related quality of life over 6 years in CARE-MS II trial extension patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019 May 30;1352458519849796.
8. Fiorini S, Verri A, Tacchino A, et al. A machine learning pipeline for multiple sclerosis course detection from clinical scales and patient reported outcomes. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2015;2015:4443-6.
9. Trojano M, Bergamaschi R, Amato MP, et al; Italian Multiple Sclerosis Register Centers Group. The Italian multiple sclerosis register. *Neurol Sci*. 2019;40(1):155-165.
10. Roche J, McCarry Y, Mellors K. Enhanced patient support services improve patient persistence with multiple sclerosis treatment. *Patient Prefer Adherence*. 2014;8:805-11.

### Segreteria Organizzativa



MediMay Communication Srl  
Via G. Antonelli, 47  
00197 Roma  
e-mail: info@medimay.it

### Provider



MAPY Consulenza & Servizi Sas  
Viale G. Matteotti, 1 – 50121 Firenze  
e-mail: info@mapyformazione.it  
Tel. 055 2342566, Fax 055 4641420

Con il supporto non condizionante di

