

2. L'evoluzione dell'*outcome research* nella cura dei tumori

L'evoluzione della *outcome research* nella cura dei tumori

Il mandato di coniugare qualità e sostenibilità, il progressivo coinvolgimento del paziente nei percorsi di cura, la disponibilità crescente di farmaci ad alto costo, la rivoluzione dei paradigmi assistenziali sempre più centrati su invecchiamento, condizioni croniche e comorbidità, impongono agli *stakeholder* a diverso titolo coinvolti nei processi decisionali di mettere in campo politiche e soluzioni in grado di:

- Discriminare tra alternative terapeutiche;
- Distinguere innovazione e novità;
- Testare la reale efficacia delle terapie in contesti diversi da quelli controllati negli studi clinici randomizzati (RCTs).

Nonostante i progressi in ambito preventivo, diagnostico e terapeutico, i tumori, in Italia, sono la principale causa di morte (29% di tutti i decessi), seconda solo alle malattie cardiocircolatorie (37%). Se per alcuni tumori la percentuale di sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è una conquista consolidata (tiroide 93%, prostata 92%, testicolo 91%, mammella e melanoma 87%), per altri a cattiva prognosi le percentuali calano drasticamente: è il caso del tumore del polmone (15% per gli uomini e 19% per le donne), del pancreas (7% e 9%) e della colecisti (17% e 15%)¹. Ne consegue che le misure di sopravvivenza, in ambito oncologico, sono ancora da considerarsi l'*outcome* principale. L'accelerazione dei processi di *drugs approval*, inoltre, nel tentativo di dare al cittadino accesso a terapie salvavita in tempi brevi, apre il mercato a farmaci dal profilo di tossicità ed efficacia clinica incerto, purché abbiano registrato, in studi di fase I e II, qualche variazione nel tasso di risposta, nel tempo medio alla progressione o nella sopravvivenza libera da progressione, ovvero su *endpoint* che in-

dicano, nella migliore delle ipotesi, una qualche attività antitumorale, ma non costituiscono *marker* surrogati giustificati a beneficio clinico². Nella gestione di malattie croniche e incurabili, dunque, che richiedono interventi potenzialmente tossici e conseguenze a lunga durata, la prospettiva del paziente non può che fornire informazioni preziose, irreperibili altrimenti, su *burden of disease* ed efficacia reale (*effectiveness*) dei trattamenti, laddove l'interruzione precoce dell'*iter* sperimentale rischi di compromettere anziché promuovere la salute del cittadino.

Il *gap* esistente tra studi sperimentali e *real world practice* da un lato, e tra conoscenza clinica di una patologia e sofferenza del paziente dall'altro, può così essere colmato dalla misurazione di *outcome* che informino i decisori del valore effettivo di un intervento sanitario, con riferimento ai parametri clinici tradizionali (controllo dei sintomi, durata della risposta, progressione della malattia, sopravvivenza), alle risorse consumate (costi diretti e indiretti), e alla prospettiva dell'utente (cioè il paziente). In virtù della variabilità di significati di volta in volta attribuiti alle determinanti di una patologia, tuttavia, il concetto di *outcome research* è stato spesso utilizzato per indicare *set* di indicatori eterogenei, ma trattati come intercambiabili, con la conseguenza di confondere i confini di una sua precisa definizione. Tra i primi ricercatori ad affrontare il tema in maniera sistematica, Donabedian utilizza il termine *outcome* per indicare un «cambiamento nello stato di salute di un paziente in risposta a un intervento sanitario», intendendo con ciò un'ampia gamma di risultati, alcuni dei quali facili da misurare (la mortalità per esempio) e altri più difficili da inquadrare (soddisfazione del paziente, reinserimento sociale, benessere psicologico, recupero funzionale), che costituiscono «i validatori finali dell'efficacia reale e della qualità di un trattamento»³. Nonostante il ricorso a *endpoint* tipici della *outcome research* (misure della qualità della vita e dei costi di salute) sia ampiamente documentato in letteratura, il loro utilizzo nei processi di *decision making* ha incontrato, almeno inizialmente, numerose resistenze, da una parte per la reticenza delle agenzie regolatorie a considerare questi *outcome* al pari di quelli clinici, dall'altra per i problemi di standardizzazione degli strumenti di rilevazione che, anche quando siano validi (misurano ciò che intendono misurare), affidabili (il più possibile indipendenti da variazioni accidentali) e sensibili (capaci di registrare differenze significative nella popolazione o trend di variazione nel tempo), presentano comunque problemi di interpretazione e non sempre generano azioni concrete in risposta ai bisogni espressi.

Se i valori di PSA o i livelli di colesterolo nel sangue sono dati facilmente trasformabili in informazione, cosa significa uno scarto di quattro punti su una scala di qualità della vita che ne misura cento? E i quattro punti di scarto in questione hanno per un paziente lo stesso significato che per un altro⁴? Quando si parla di *Patient Reported Outcomes* (PROs) e *Patient Reported Outcome Measures* (PROMs), dunque, è fondamentale delimitare il campo di applicazione a una tipologia ben definita di *endpoint* misurabili. Tuttavia, il livello di astrazione di concetti come qualità della vita, percezione soggettiva dello stato di salute e qualità della vita correlata alla salute, e i *bias* relativi alla modalità di registrazione del dato (validità dello strumento, *timing* di somministrazione, capacità cognitive del paziente), possono incidere sulla natura delle risposte e invalidarne l'utilizzo a scopi trasformativi. La percezione del benessere del paziente, infatti, dipende da una serie di variabili che prescindono dalla presenza o meno di manifestazioni cliniche della patologia e possono correlare con fattori contingenti scarsamente predittivi del valore effettivo di un intervento.

L'utilizzo dei PROs negli studi clinici randomizzati (RCTs)

Al fine di arginare l'utilizzo improprio dei PROMs e riconoscere loro dignità scientifica, FDA⁵ ed EMA⁶ hanno prodotto documenti guida per la loro implementazione nel contesto degli studi clinici randomizzati. Entrambe le agenzie, pur con le dovute differenze, attribuiscono la fortuna incerta dei PROMs nell'*iter* di approvazione di un farmaco a ben precisi vizi formali e sostanziali:

- Assenza di reali differenze tra i due bracci della ricerca;
- Obiettivi scarsamente definiti (miglioramento, mantenimento, ecc);
- Scarsa validità, attendibilità e sensibilità degli strumenti di rilevazione;
- Poca chiarezza sul processo di costruzione dello strumento e relativa interpretazione;
- Utilizzo di *item* non adeguati (non rilevanti, ridondanti, poco sensibili alle variazioni, incoerenti, ecc);
- Scarsa adattabilità alle caratteristiche di popolazioni specifiche (pazienti pediatrici, gravemente malati, pazienti con capacità cognitive limitate);
- Impossibilità di attribuire esclusivamente al farmaco sperimentale variazioni sensibili nei valori di HR-QoL.

Tuttavia, nonostante il numero di *position paper* pubblicati dal regola-

tore nel corso dell'ultimo decennio, e il supporto fornito alla ricerca nella costruzione di strumenti validi e accettabili a fini decisionali, alcuni studiosi accolgono con scetticismo tali raccomandazioni, ritenendole da una parte iper-prescrittive, ovvero focalizzate su tecnicismi non dirimenti, dall'altra non sufficientemente rigorose nel pretendere che la prospettiva del paziente sia inclusa nel disegno sperimentale⁷. La comunità scientifica ritiene, infatti, che il coinvolgimento del paziente nelle decisioni che riguardano la sua salute dovrebbe guidare le fasi pre e post autorizzazione di un farmaco, secondo il motto «*nothing about me without me*»⁸. Agenzie regolatorie e industria farmaceutica potrebbero dunque avanzare a grandi passi in direzione del *patient centered drug development* attraverso: identificazione dei PROs in base ai *feedback* dei pazienti; selezione concordata degli *outcome* da utilizzare; strategie condivise di rilevazione del dato; e, infine, inclusione sistematica dei risultati negli RCP a beneficio di prescrittori e cittadini⁹.

L'utilizzo dei PROs nella pratica clinica

È ampiamente riconosciuto che la rilevazione di parametri di HR-QoL nella pratica clinica influisce positivamente su pianificazione, monitoraggio e gestione della terapia, consentendo l'emersione di problematiche altrimenti sconosciute e la rilevazione di eventuali effetti collaterali, favorendo aderenza e risposta al trattamento e facendo registrare, in altri termini, tutti quei vantaggi che derivano da una buona comunicazione medico-paziente¹⁰. Eppure le organizzazioni sanitarie riportano esperienze contrastanti circa la loro facilità di impiego nel *management* routinario della malattia. Una revisione sistematica di 6 *review* condotte complessivamente su 118 studi pubblicati prima del febbraio 2017 mette in luce barriere e facilitatori dell'incorporazione dei PROs nella *routine* medica lungo le diverse fasi del processo. Ne emerge che, in assenza di: coinvolgimento del clinico nelle fasi di progettazione, *training* adeguato di operatori e pazienti, utilizzo di piattaforme elettroniche in grado di restituire il dato in maniera chiara e tempestiva, e valorizzazione del *feedback* delle parti coinvolte, i PROs faticano a entrare nella *routine* clinica a supporto di un modello assistenziale cucito sulle necessità del paziente¹¹.

Tuttavia, anche quando clinici, organizzazioni e pazienti siano sufficientemente motivati all'impiego sistematico dei PROMs, rimane aperta la

questione della corretta modalità di rilevazione, analisi, e interpretazione del dato a fini decisionali. A tal proposito, l'*International Society for Quality of Life Research* (ISOQOL) raccomanda le seguenti misure¹²:

1. Identificare obiettivi chiari, *key outcome* ed eventuali barriere al loro impiego;
2. Fare considerazioni diversificate in base a gruppi di pazienti e *setting* assistenziali;
3. Selezionare il tipo di questionario da utilizzare (generico vs patologia-specifico; unidimensionale vs multidimensionale; statico vs dinamico);
4. Determinare frequenza e modalità di compilazione del questionario (singola o ripetuta; in occasione della visita o nell'intervallo di tempo tra due visite);
5. Stabilire modalità di somministrazione e assegnazione dei punteggi;
6. Identificare criteri di interpretazione e i punteggi soglia al di sopra/sotto dei quali è richiesto l'intervento dell'operatore;
7. Stabilire modalità di discussione dei risultati con il paziente (durante o dopo la visita), modalità di comunicazione dei risultati (in forma grafica, numerica, puntuale o *trend* nel tempo) e i destinatari di tale comunicazione;
8. Stabilire corsi di azione in linea con i dati raccolti;
9. Valutare l'impatto degli interventi PROs sulla pratica clinica e sul paziente.

Una *review* del 2018 ha messo a confronto 36 pubblicazioni sull'utilizzo dei PROs nella pratica oncologica medica per osservare in che misura si attenessero ai criteri indicati dalla guida ISOQOL¹³. Dei 36 studi, 17 (47%) non riportavano informazioni circa la modalità di interpretazione del dato; poco più della metà degli studi (n=19, 53%) riportava informazioni sui valori soglia e metteva in relazione punteggi e gradi di severità; di questi, soltanto 3 (8%) forniva indicazioni esaurienti di lettura del dato. La maggior parte degli studi non forniva istruzioni per il *follow-up* quando i punteggi raggiungevano i valori soglia (36%) o le forniva in parte (50%); discussione dei risultati, *report* di eventi avversi e formazione al paziente riguardavano solo il restante 14% (n=5). Soltanto 19 studi indicavano gli effetti della valutazione degli *outcome* sulla salute del paziente. Di questi, 11 riportavano effetti positivi sul controllo dei sintomi, sullo stato funzionale e sulla qualità della vita; 5 riportavano variazioni di alcuni, ma non tutti gli *outcome* valutati; 3 non riportavano al-

cun miglioramento. Del totale delle esperienze esaminate solo 3 (8%) mostravano un'adeguata implementazione dei PROs nella pratica clinica, pur in misura non proporzionata alla quantità di informazioni ottenute. Lo studio dimostra come i vantaggi di un tale strumento rimangono spesso poco più che un esercizio accademico quando siano somministrati senza un'intenzione forte di accogliere la prospettiva del paziente tra le risorse a disposizione delle organizzazioni. Una tale intenzione si fonda e risulta, a un tempo, da un rigoroso lavoro di progettazione lungo tutte le fasi del processo.

Dal *disease management* al beneficio clinico

Le prime evidenze della capacità dei PROMs di apportare un beneficio clinico oltreché gestionale della malattia oncologica provengono da uno studio che ha confrontato le variazioni a 6 mesi dei valori di HR-QoL (*endpoint* primario) in due gruppi di pazienti oncologici: uno a cui veniva richiesto di compilare durante e tra le visite un'autovalutazione di 12 sintomi estratti dal *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) del *National Cancer Institute* (gruppo sperimentale) e uno sottoposto ai controlli di *routine*. I dati sono stati raccolti tra il settembre 2007 e il gennaio 2011 su un totale di 766 pazienti. Le misure di HR-QoL sono migliorate nel 34% dei pazienti assegnati al gruppo sperimentale contro il 18% del gruppo di controllo. I pazienti sottoposti a intervento sono stati meno frequentemente ricoverati al pronto soccorso (34% contro 41%) o in ospedale (45% contro 49%) e sono rimasti mediamente più a lungo in chemioterapia (8,2 contro 6,3 mesi). Lo studio è inoltre riuscito a dimostrare, in una valutazione di *overall survival* condotta nel 2016¹⁴, dopo che il 67% dei pazienti arruolati era deceduto, che il gruppo PRO viveva mediamente 5 mesi più a lungo del gruppo di controllo. Le ragioni del vantaggio clinico andrebbero ricercate, secondo gli autori, nella prontezza di risposta di medici e infermieri alle segnalazioni di complicanze o eventi avversi, e nell'immediata attivazione delle opportune contromosse (*counselling* telefonico, modificazione del regime chemioterapico, supporto multidisciplinare, ecc).

Il primo studio sull'utilizzo dei PROMs nella pratica clinica avente come **outcome primario** le misure di sopravvivenza è stato condotto su 133 pazienti con tumore al polmone in stadio avanzato. Di questi, 66 so-

no stati assegnati a *follow-up standard* e tomografie computerizzate ogni 3-6 mesi in base allo stadio della malattia (braccio di controllo) e 67 a un *web mediated follow-up* basato sull'autovalutazione di 12 sintomi da trasmettere al clinico settimanalmente. I dati sono stati rilevati tra giugno 2014 e gennaio 2016. Nel braccio sperimentale, l'oncologo riceveva una *e-mail* di notifica quando la valutazione dei sintomi corrispondeva a criteri predefiniti¹⁵. La sopravvivenza nel gruppo sperimentale a un anno era del 74.9% contro il 48.5% di quello di controllo. I valori di QoL a 6 mesi erano stabili o migliorati nell'80.6% della popolazione sperimentale contro il 58.6% di quella di controllo. Il tasso di recidiva nel gruppo di controllo era del 50.8% contro il 48.3% di quello sperimentale. Lo studio suggerisce inoltre che l'approccio routinario basato su valutazioni cliniche regolari, con o senza *imaging*, finalizzate a rilevare variazioni nell'attività tumorale è fonte di ansia per il paziente già a partire da alcune settimane precedenti la visita pianificata. Inoltre, il *follow-up* di *routine* può ritardare diagnosi e trattamento delle recidive qualora queste si presentino nell'intervallo tra due valutazioni. Se si aggiunge che le tecniche di *imaging*, oltre a essere costose, rischiano di non rilevare una recidiva asintomatica, si comprende come i *self reported outcomes* possano influire su sopravvivenza e qualità della vita del paziente, che diviene parte attiva del percorso di cura e acquisisce progressiva consapevolezza della propria risposta alla malattia e al trattamento.

PATIENT VOICES Project: Integration of Systematic Assessment of Patient Reported Outcomes Within Clinical Oncology Practice

Ascoltare la voce dei pazienti è l'obiettivo del progetto finanziato dalla Direzione Scientifica della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano e capitanato da Cinzia Brunelli della Struttura Complessa di Cure Palliative, Terapia del Dolore e Riabilitazione. La ricerca, ancora in fase iniziale, mira a integrare l'utilizzo dei PROMs rilevati attraverso strumenti elettronici (**ePROMs**) nella pratica clinica come fonte di informazione privilegiata proveniente direttamente dal paziente riguardo a sintomi fisici, benessere psicologico, soddisfazione nei confronti del trattamento e percezione della qualità della vita.

Il progetto, della durata di 2 anni, includerà studi longitudinali e tra-

sversali con l'obiettivo di valutare conformità, accettabilità e usabilità degli ePROM in diversi *setting* assistenziali. I pazienti arruolati proveranno, per la valutazione dei sintomi fisici, da tre cliniche ambulatoriali; per la valutazione dello *stress* psicologico, da tre reparti ospedalieri; infine, per la valutazione della soddisfazione nei confronti del trattamento, da 5 gruppi di trattamento multidisciplinare. In aggiunta alla metodologia quantitativa di ricerca, un'indagine qualitativa identificherà, attraverso interviste semi-strutturate e *focus group*, le resistenze di medici e pazienti all'utilizzo degli ePROMs allo scopo di individuare strategie di implementazione sistematica di questi strumenti nei percorsi assistenziali, a supporto del monitoraggio dei trattamenti e delle scelte cliniche che ne scaturiscono.

Conclusioni

In patologie cronicizzate a elevato impatto bio-psico-sociale, la gestione dei sintomi, ovvero delle manifestazioni della malattia percepite da chi ne è affetto, rimangono una pietra angolare lungo i percorsi assistenziali. Eppure accade di frequente che tanto i sintomi quanto i danni riportati sul piano fisico, mentale e sociale non siano prontamente intercettati dal *team* di cura soprattutto quando si manifestano nell'intervallo di tempo che separa le visite pianificate¹⁶. Fornire al paziente strumenti che lo supportino nella condivisione della sofferenza e lo guidino verso atteggiamenti più consapevoli nei riguardi del proprio stato di salute instaura un circolo virtuoso che coinvolge organizzazioni sanitarie e *caregiver* nell'individuazione di interventi costo-efficaci. Rimangono tuttavia alcune barriere da aggirare:

- Senza un'adeguata inclusione dei PROMs nelle cartelle cliniche informatizzate del paziente, la valutazione da parte del clinico risulterà parziale al pari del grado di opportunità raccolte;
- Senza un lavoro adeguato di *training* delle organizzazioni e dei pazienti, l'accordo circa l'utilità della rilevazione dei PROs non andrà oltre l'adesione formale;
- Senza il ricorso a tecnologie *web-based* che registrino, elaborino e incrocino i dati, il carico di lavoro ricadente su clinici e amministrazioni scoraggerà l'adozione sistematica di tali strumenti;
- Senza un'adeguata standardizzazione degli strumenti di rilevazio-

ne, i dati non potranno essere utili al di fuori del contesto di origine e il potenziale racchiuso nella condivisione delle informazioni rimarrà inesplorato.

Bibliografia

1. I numeri del cancro in Italia 2019. Gruppo di lavoro AIOM, AIRTUM, Fondazione AIOM, PASSI, PASSI D'Argento, SIAPEC-IAP. I numeri del cancro in Italia. Intermedia EDITORE.
2. Apolone G, Joppi R, Bertelè V, et al. Ten years of marketing approvals of anticancer drugs in Europe: regulatory policy and guidance documents need to find a balance between different pressures. *Br J Cancer* 2005; 93: 504-9.
3. Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. *Milbank Mem Fund Q* 1966; 44: Suppl:166-206.
4. Epstein RS, Sherwood LM. From outcome research to disease management: a guide for the perplexed. *Ann Intern Med* 1996; 124: 832-7.
5. US Food and Drug Administration. Guidance for industry. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labelling claims. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration, 2009.
6. European Medicines Agency. Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. London: European Medicines Agency, 2016.
7. Basch E. Patient-reported outcomes: an essential component of oncology drug development and regulatory review. *Lancet* 2018; 19: 595-7.
8. Sacristán JA, Aguarón A, Avendaño-Solá C, et al. Patient involvement in clinical research: why, when, and how. *Patient Prefer Adherence* 2016; 10: 631-40.
9. Basch E. Toward Patient-Centered Drug Development in Oncology. *N Eng J Med* 2013; 369: 397-400. doi:10.1056/nejmp1114649.
10. Lipscomb J, Gotay CC, Snyder CF. Patient-reported Outcomes in Cancer: A Review of Recent Research and Policy Initiatives. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:278-300.
11. Foster A, Croot L, Brazier J, et al. The facilitators and barriers to implementing patient reported outcome measures in organisations delivering health related services: a systematic review of reviews. *J Patient Rep Outcomes* 2018; 2: 46.
12. Aaronson N ET, Greenhalgh J, Halyard M, et al. International Society for Quality of Life Research. User's guide to implementing patient-reported outcomes assessment in clinical practice, Version: 2015.
13. Anatchkova M, Donelson S, Skalicky A, et al. Exploring the implementation of patient reported outcome measures in cancer care: need for more real-world evidence results in the peer reviewed literature. *J Patient Rep Outcomes* 2018; 2: 64. doi: 10.1186/s41687-018-0091-0.

14. Basch E, Deal AM, Kris MG, et al. Symptom Monitoring With Patient-reported outcomes during routine cancer treatment: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 557-65.
15. Denis F, Lethrosne C, Pourel N, et al. Randomized Trial Comparing a Web-Mediated Follow-up With Routine Surveillance in Lung Cancer Patients. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2017; 109. doi: 10.1093/jnci/djx029.
16. Pakhomov SV, Jacobsen SJ, Chute CG, Roger VL. Agreement between patient-reported symptoms and their documentation in the medical record. *Am J Manag Care* 2008; 14: 530-9.

Gruppo di Studio Fondazione Smith Kline

“Misurare il valore delle nuove terapie attraverso i PROs”

- Massimo Andreoni, Università Tor Vergata, Roma;
 - Andrea Antinori, IRCCS Spallanzani, Roma;
 - Giovanni Apolone, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano;
 - Elio Borgonovi, CERGAS, SDA Bocconi e Fondazione Smith Kline;
 - Cinzia Brunelli, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano;
 - Oriana Ciani, CERGAS, SDA Bocconi;
 - Antonella Cingolani, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico “A. Gemelli”, Roma;
 - Lucio Da Ros, Fondazione Smith Kline;
 - Claudio Jommi, CERGAS, SDA Bocconi;
 - Simone Marcotullio, Consulente Socio Sanitario;
 - Paolo Rizzini, Fondazione Smith Kline;
 - Stefano Vella, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.
-