



Memoria del Gruppo di Lavoro PRO4All
riguardo le risoluzioni 7-00183 Loizzo, 7-00187 Girelli e 7-00194 Quartini, sulla raccolta e l'utilizzo
dei dati sanitari
21 febbraio 2024

Il gruppo di lavoro PRO4All – composto da AIM, AIOM, AISM, FAVO, FICOG, SDA Bocconi, SIN e UNIAMO – si è costituito ormai più di due anni fa per stimolare il dibattito sulla promozione e utilizzo dei *Patient Reported Outcomes* (PROs), gli esiti di salute riferiti dai pazienti sul loro stato di benessere e i relativi *Patient-Reported Outcome Measures* (PROMs) strumenti, scale e questionari con i quali vengono misurati in modo oggettivo i PRO che, combinati con i dati clinici, forniscono un quadro più completo dello stato di salute del paziente. La raccolta e l'impiego di questi parametri, in fase di *trial* clinico e valutazione regolatoria, permetterebbe un giudizio più efficace delle tecnologie sanitarie, riuscendo a quantificare anche gli aspetti intangibili e soggettivi del benessere di una persona.

In prima istanza il gruppo ha lavorato alla pubblicazione di paper scientifici che hanno implementato la letteratura in materia (in calce per maggior approfondimento), cercando al contempo di sensibilizzare sulla necessità di garantire la partecipazione delle associazioni di pazienti maggiormente rappresentative per patologia nella pratica clinica e nei percorsi regolatori.

Le risoluzioni 7-00183 Loizzo, 7-00187 Girelli e 7-00194 Quartini in discussione presso la Commissione Affari Sociali della Camera sottolineano l'importanza di questi strumenti nell'ambito della più ampia riflessione sui dati sanitari. Dati sanitari che rappresentano una risorsa di grande valore per il settore della salute ancor più se si aprisse al coinvolgimento dei pazienti e della comunità scientifica, raccogliendo le istanze mediante misurazioni condivise e validate (PROs).

Il dato riferito dal paziente presenta infatti diversi vantaggi: permette di considerare gli aspetti soggettivi relativi al benessere della persona, compresa la sua qualità della vita, le scale funzionali e i sintomi, monitora l'andamento di un trattamento, potenzialmente migliorando l'aderenza del paziente, fornisce input importanti per la definizione del valore di una terapia, contribuisce alla personalizzazione delle terapie in base alle esigenze del paziente, facilita l'interpretazione dei risultati degli studi clinici e misura la qualità dei servizi sanitari in un determinato contesto, indirizzandone entro certi limiti l'utilizzo.

In proposito, è bene distinguere con chiarezza il ruolo dei PROs/PROMs nella raccolta dei dati e nella pratica clinica per quantificare gli effetti reali delle terapie sui pazienti e misurarne il rapporto beneficio/rischio dai *Patient Reported Experiences* (PREs) e *Patient Reported Experience Measures* (PREMs) di cui si accenna nelle risoluzioni volti, quest'ultimi, a rilevare l'esperienza e la soddisfazione dei pazienti presi in carico dalle strutture sanitarie, qualunque sia il percorso di cura previsto.

Nel primo caso, e per quanto di interesse del gruppo di lavoro PRO4All, si tratta di strumenti e misurazioni effettuate direttamente dal paziente utili ad integrare i dati di efficacia e di tollerabilità abitualmente utilizzati per registrare un farmaco presso l'Agenzia regolatoria e valutarne l'impiego in clinica.

In proposito, il gruppo di lavoro PRO4All auspica:

1. La stesura di **linee di indirizzo** per la compilazione del dossier di prezzo e rimborso per **includere la necessità di raccolta e segnalazione dei PRO specifici per patologia** e promuovere l'impiego degli stessi nella prassi dell'AIFA.



2. **Di sensibilizzare il mondo della ricerca clinica, la comunità scientifica, i comitati etici nazionali e territoriali e le istituzioni** sull'importanza di dare la massima diffusione agli esiti riferiti dai pazienti tramite *Patient-Reported Outcomes Measures (PROMs)*, attraverso anche l'implementazione degli strumenti informatici necessari alla loro raccolta e utilizzo.
3. Di facilitare una convergenza insieme ai protagonisti delle varie aree terapeutiche circa **l'identificazione e la standardizzazione dei PROMs** specifici per patologia, al fine di promuovere una maggiore armonizzazione della disciplina.
4. **Di prevedere la presenza e la partecipazione attiva di rappresentanti delle associazioni di pazienti** più rappresentative per area di patologia agli organi interni dell'AIFA, traendo esempio da alcune *best practice* consolidate a livello europeo, e **promuoverne il confronto con le Istituzioni**, anche recependo position paper, ricerche ed esperienze consolidate di *patient engagement*.

Lo stato dell'arte sul coinvolgimento dei pazienti

Nel 2005 la European Medicines Agency (EMA) ha pubblicato il "*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 esamina criticamente tutti gli aspetti inerenti 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).¹

Anche la FDA negli Stati Uniti ha dato nel 2009 una prima indicazione pratica sull'impiego dei PRO come endpoint nei trial clinici attraverso la pubblicazione del paper "*Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims*".

In entrambi i contesti regolatori il coinvolgimento dei pazienti è una realtà ormai consolidata. **La legislazione europea prevede oggi la partecipazione dei pazienti**, con lo stesso ruolo di tutti gli altri membri, **in quattro dei comitati scientifici dell'EMA**, mentre in FDA il meccanismo di coinvolgimento delle associazioni pazienti è ancora più rodato, permettendo a queste ultime di partecipare, in talune circostanze specifiche, alle votazioni dell'*Advisory Committee* che supporta l'ente regolatorio nella presa delle decisioni.

Nel contesto italiano il tema dei PRO e della prospettiva dei pazienti nella pratica clinica e regolatoria sta cominciando a prendere sempre più piede, anche nel dibattito politico e istituzionale. Tuttavia, al momento, l'Italia si trova più indietro rispetto all'esperienza europea e americana, **non disponendo ad oggi di linee di indirizzo dedicate circa la raccolta dei parametri di salute attraverso i PROMs o meccanismi strutturati di coinvolgimento delle associazioni pazienti e delle società scientifiche** nei lavori regolatori. Recentemente l'AIFA, nelle linee di indirizzo per la compilazione del dossier di prezzo di rimborso da parte delle aziende farmaceutiche aggiornate nel 2020, ha incoraggiato la raccolta di alcuni dati sulla *Health-Related Quality of Life (HRQoL)*, ma, per quanto questo sia un importante passo in avanti nella giusta direzione, ulteriori elementi che completano la rilevazione degli esiti riferiti dal paziente, come per esempio questionari sulla sintomatologia, non sono ad oggi considerati.

¹ Arpinelli, F., *Patient-reported outcomes (PROs): la visione di FDA ed EMA nel processo di registrazione del farmaco*, Tendenze nuove n.1/2014



I dati relativi alle procedure di rimborsabilità presso AIFA rivelano che l'attenzione dell'Agenzia italiana nei confronti dei PRO sta aumentando ma **la mancanza di criteri e ambiti di utilizzo chiari di questi parametri vanifica gran parte del potenziale che gli esiti autoriferiti dai pazienti potrebbero avere** nella valutazione di una terapia. Ne è una prova il fatto che soltanto il 28,3% dei farmaci non innovativi tende a incorporare i PRO in fase di negoziazione.² Migliore è invece il dato relativo ai farmaci innovativi, anche se è da notare come, proprio per via dell'assenza di linee guida chiare, molte schede di innovatività non riportino espressamente quali PRO sono utilizzati e attraverso quali strumenti di misurazione sono raccolti. A questo si aggiunge il fatto che l'AIFA **non prevede meccanismi strutturati di coinvolgimento dei pazienti all'interno dei comitati consultivi**, che sono invece costituiti da un massimo di sette componenti, tutti selezionati unicamente tra esperti clinici italiani provenienti dalle principali aree terapeutiche di riferimento.

Negli ultimi anni si sono verificati degli importanti passi in avanti. Ne è esempio il fatto che nel periodo 2017-2021 la proporzione di trial clinici di fase III in oncologia che hanno considerato il parametro della *quality of life* come endpoint è aumentata significativamente rispetto al periodo 2012-2016.³ Tuttavia, come osservato, l'utilizzo dei PRO in Italia appare al giorno d'oggi troppo eterogeneo e poco armonizzato, anche a causa della scarsità di linee guida che sistematizzano e facciano chiarezza circa l'interpretazione e la raccolta di questi parametri. Questo aspetto, che rischia di disperdere una fonte informativa essenziale rappresentata dal dato autoriferito, si nota tanto nella fase autorizzativa presso l'EMA quanto nelle scelte di prezzo e rimborso presso l'AIFA

Le associazioni di pazienti e le società scientifiche devono giocare un ruolo più attivo nella fase di costruzione delle politiche sanitarie ed essere coinvolte nella definizione degli obiettivi, delle linee guida e di indirizzo, dei percorsi di presa in carico, degli strumenti con cui realizzarli e degli indicatori con cui valutare i risultati.

Per un maggiore approfondimento sui paper scientifici:

- 1. Patient-Reported Outcome Measures in Oncology Drugs Approved by the European Medicines Agency, 2017-2021:** si è indagato sull'utilizzo a livello di EMA dei PRO/PROMs per i farmaci oncologici approvati dall'Agenzia nel periodo 2017-2021, guardando alle schede di valutazione EPAR.
- 2. Il ruolo degli esiti riferiti dal paziente nelle decisioni di rimborso e innovatività dei farmaci in Italia:** si è indagato sull'impiego dei PRO/PROMs nei processi di negoziazione del rimborso e della innovatività dei farmaci in AIFA nel periodo 2017-2021.
- 3. The Assessment of Patient-Reported Outcomes for the Authorisation of Medicines in Europe: A Review of European Public Assessment Reports from 2017 to 2022:** si è indagato sull'impiego dei PRO/PROMs nei processi autorizzativi dei medicinali presso EMA nel periodo 2017-2022.
- 4. Patient-reported outcome measures in drugs for neurological conditions approved by European Medicines Agency 2017-2022:** si è indagato sull'utilizzo a livello di EMA dei PRO/PROMs per i farmaci neurologici approvati dall'Agenzia nel periodo 2017-2022, guardando alle schede di valutazione EPAR.

² Malandrini Francesco et al. (2023), *Il ruolo degli esiti riferiti dal paziente nelle decisioni di rimborso e innovatività dei farmaci in Italia*, Glob Reg Health Technol Assess 2023; 10: 12-17

³ Marandino L, Trastu F, Ghisoni E, et al. *Time trends in health-related quality of life assessment and reporting within publications of oncology randomised phase III trials: a metaresearch study*. BMJ Oncology 2023;2:e000021.